

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DOWN SENDROMLU HASTALARDA LEPTİN VE
ADİPONEKTİN GEN POLİMORFİZMİ VE EKSPRESYONLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Şefika TOGA**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Erdal YILMAZ**

**ELAZIĞ
2013**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan Orhan

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Danışman (Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı Başkanı)

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden her daim faydalandığım, ileri gürüşüyle zor anlarımda beni destekleyen, hoş görüsü ve sabrıyla beni her zaman etkileyen değerli hocam Prof. Dr. Erdal Yılmaz'a teşekkür, sevgi ve saygılarımı sunmayı bir borç bilirim. Eğitimime her anlamda büyük katkıları bulunan başta Prof. Dr. A. Denizmen Aygün olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, zorlu uzmanlık eğitiminde birlikte çalıştığım yol arkadaşlarım olan, asistan arkadaşlarıma, klinik hemőire ve personellerine teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında büyük yardımını gördüğüm sevgili hocam Yrd. Doç. Dr. Ebru Önalana, Öner ağabeyime, her zaman bana güven veren ve umutsuzluğa düőtüğümde ışığım olan sevgili Esoő'uma, bugünlere gelmem için bana tüm imkanlarını sunan, anne ve babama...

Sonsuz teşekkür ediyorum

ÖZET

Down sendromu (DS) en sık kromozomal hastalıktır. Bu sendromun meydana gelmesi için 21.kromozom üzerindeki genlerin polimorfizm ve ekspresyonlarının gerekliliği, fenotipik etki yaratmayan ekspresyonlarının varlığı, kromozom üzerinde kaç genin sendromla ilişkili olduğu ve hangilerinin ekspresyonunda artış olduğu konusunda çeşitli tartışmalar bulunmaktadır. Obezite prevalansı DS'lu hastalarda daha yüksek olarak bildirilmektedir. Obezite genlerinin taranmasında önemli bir yöntem genomik taramalardır. Leptinin (LEP) başlıca görevi iştahı azaltarak obezite gelişmesini engellemektir. Adinopektin (ADIPOQ) obezlerde daha düşük düzeydedir. Çalışmamız obeziteye yatkın olan DS'lu çocuklarda leptin, adiponektin gen polimorfizm ve gen ekspresyonları arasındaki ilişkiyi araştırmak, LEP, LEPR ve ADIPOQ genlerinin polimorfizm veya ekspresyonunun obezitede etkili bir faktör olup olmadığını belirlemek amacıyla yapıldı.

Hastaların demografik verileri, antropometrik ölçümleri, laboratuvar değerleri ve ekokardiografi (EKO) raporlarına ait bilgiler kaydedildi. DS hastalarının tümünde LEP, LEPR ve ADIPOQ genlerinin belirlediğimiz polimorfizmleri ve LEP, ADIPOQ genlerinin mRNA ekspresyon düzeyleri değerlendirildi. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda izlenen 30 DS tanılı çocuk ile kontrol grubu olarak kronik hastalığı olmayan 30 sağlıklı çocuk çalışmaya dâhil edildi.

Çalışmamızda DS'lu çocuklarda LEP geni -2548G/A, LEPR geni Gln223Arg, ADIPOQ 276G>T gen polimorfizminin obezite ile bağlantısı araştırılmış ve arada bir ilişki saptanmamıştır. ADIPOQ45T>G gen polimorfizm ile obezite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Down sendromlu çocuklarda leptin geni mRNA ekspresyonunun obezite ile ilgili bağlantısı araştırılmış ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu sonuçta genel olarak trizomik genlerde mRNA düzeyinde artmış ekspresyon varlığını desteklemiştir. Ancak ileriki çalışmalarda insülin düzeylerinin de bakılarak leptin gen mRNA ekspresyonu çalışılması yararlı sonuçlar verecektir.

Down sendrom'lu çocuklarda, obezitede etkili olabilecek genetik faktörlerin araştırılması bu önemli sorununun aydınlatılmasını sağlayacaktır. Bunun içinde

Down sendrom'lu popülasyonda genetik varyasyonların saptanması, bu fenotipik özelliklerin genetik mekanizmalarının aydınlatılmasına ihtiyaç olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Down sendromu, obezite, LEP geni, LEPR geni, ADİPOQ geni

ABSTRACT

STUDYING THE RELATION BETWEEN LEPTIN AND ADINOPECTIN GENE POLYMORPHISM AND THEIR EXPRESSIONS IN PATIENTS WITH DOWN SYNDROME

Down syndrome (DS) is the most frequent chromosomal disease. There are several discussions regarding the necessity of polymorphism and expressions of the genes on the 21st chromosome, the existence of expressions which do not create phenotypic effect, how many genes on the chromosome are related to the syndrome and which of these expressions increase for this syndrome to occur. Obesity prevalence is acknowledged to be higher in patients with DS. An important method in searching through obesity genes is genomic scans. The main function of Leptin (LEP) is to prevent the development of obesity by decreasing appetite. Adinopectin (ADIPOQ) is in a lower level in the obese. Our study was conducted to investigate the relation between leptin, adinopectin gene polymorphism and gene expressions in children with DS who are prone to obesity and to determine whether polymorphism or expression of LEP, LEPR and ADIPOQ genes are an important factor in obesity.

Demographic data about the patients, their anthropometric measurements, laboratory values and echocardiography values (ECHO) were recorded. The polymorphisms of LEP, LEPR and ADIPOQ genes in all DS patients and mRNA expression levels of LEP and ADIPOQ genes were assessed. 30 children with DS who we kept track of at Firat University Medical Faculty Pediatric Health and Diseases Department and 30 healthy children with no chronic diseases as the control group were involved in the study.

In our study, the effect of LEP gene -2548G/A, LEPR gene Gln223Arg, ADIPOQ 276G>T gene polymorphism in children with DS was investigated and no relation was found between them. A significant relation was found between ADIPOQ45T>G gene polymorphism and obesity.

The connection between leptin gene mRNA expression and obesity in children with Down syndrome was investigated and a significant relation was found. This conclusion supports the fact that there is generally a presence of increased

expression in mRNA levels in trisomic genes. However, studying leptin gene mRNA expression by also checking insulin levels will breed positive results.

Studying genetic factors that could be effective in obesity in children with DS will help to enlighten this important problem. For this, it is seen that there is a need to find out genetic variations in the population with DS and to clarify the genetic mechanisms of this phenotypic traits.

Keywords: Down syndrome, obesity, LEP gene, LEPR gene, ADIPOQ gene

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Tarihçe	2
1.1.2. Genetik sınıflandırma	3
1.1.2.1. Regüler trizomi (Komplet trizomi, Serbest trizomi)	3
1.1.2.2. Translokasyon tipi DS	3
1.1.2.3. Mozaik tip DS	4
1.1.3. Tekrarlama Riski	4
1.1.4. Down sendromu ve Genlerin Etkileşimleri	4
1.2. Klinik Özellikleri	6
1.2.1. Fenotipik özellikler	6
1.2.2. Büyüme ve Gelişme	9
1.2.3. Önlenebilir Hastalıklar	9
1.2.3.1. Obezite	9
1.2.3.2. Obezite Sınıflandırması	9
1.2.3.3. Etiyolojiye Göre sınıflama:	9
1.2.3.4. Prevelans	11
1.2.3.5. Obezitenin Değerlendirilmesi	11
1.2.4. DS ve Obesite	12
1.2.5. Obesite ve genetik	12
1.3. Leptin ve Lep Gen Polimorfizmi	13

1.4. Leptin Reseptörü ve Polimorfizmi	16
1.5. Adiponektin, Adiponektin Geni ve Polimorfizmi	18
2. GEREÇ VE YÖNTEM	20
2.1. Ekspresyon Çalışma Yöntemi	22
2.2. Ambion RNA İzolasyon Protokolü	23
2.3. İstatistiksel Değerlendirme	25
3. BULGULAR	26
4. TARTIŞMA	37
5. KAYNAKLAR	47
6. EKLER	59
7. ÖZGEÇMİŞ	63

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Fetüs ve canlı doğumlarda, Trizomi 21 görülme sıklığı ile anne yaşı arasındaki ilişki	2
Tablo 2.	Down sendromu gelişiminde yer aldığı tahmin edilen genler	6
Tablo 3.	Down sendromunun karakteristik özellikleri	8
Tablo 4.	Çocukluk yaş grubunda obezite ayırıcı tanısı	10
Tablo 5.	Çocuklarda Sekonder Obezite Nedenleri	10
Tablo 6.	VKİ'ne göre, obezite sınıflandırılması	12
Tablo 8.	Olguların Demografik Özellikleri	26
Tablo 9.	Hastaların anne yaşı, KKH, Hipotiroidi yüzdeleri	26
Tablo 10.	Antropometrik ölçümler ve biyokimyasal verilerin ortalamaları	27
Tablo 11.	Vücut kitle indeksine, VKİ persentiline, VKİ Z skoruna göre çalışma grubunun değerlendirilmesi	28
Tablo 12.	DS'lu hasta grubunda; KKH, antropometrik ölçümler ve biyokimyasal değerlerin karşılaştırılması	28
Tablo 13.	ADİPOQ rs1501299 polimorfizm genotiplerinin hasta ve kontrol grubundaki dağılımları	29
Tablo 14.	ADİPOQ rs1501299, LEPR rs1137101, ADİPOQ rs2241766, LEP rs7799039 genotipleri ile hasta grubunun antropometrik ölçümleri, Hg, TG, kolesterol, TSH, sT4 değerleri arasındaki ilişki	30
Tablo 15.	LEPR rs1137101 polimorfizm genotiplerinin hasta ve kontrol grubundaki dağılımları	30
Tablo 16.	ADİPOQ rs2241766 polimorfizm genotiplerinin hasta ve kontrol grubundaki dağılımları	31
Tablo 17.	LEP rs7799039 polimorfizm genotiplerinin hasta ve kontrol grubundaki dağılımları	32
Tablo 18.	Leptin Ekspresyonu ile antropometrik ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkinin karşılaştırılması	32
Tablo 19.	Hasta ve kontrol gruplarının Leptin gen ekspresyonu düzeyleri açısından karşılaştırılması	33
Tablo 20.	LEPR rs1137101 gen bölgesi polimorfizminin Leptin ekspresyon düzeyleri ortalamaları ile karşılaştırılması	34

Tablo 21. LEP rs7799039 gen bölgesi polimorfizminin Leptin ekspresyon düzeyleri ortalamaları ile karşılaştırılması	34
Tablo 22. Hasta Grubunda AdipoQ rs1501299, LEPR rs1137101, AdipoQ rs2241766, LEP rs7799039 gen polimorfizmlerine göre leptin ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması	35
Tablo 23. Kontrol Grubunda AdipoQ rs1501299, LEPR rs1137101, AdipoQ rs2241766, LEP rs7799039 gen polimorfizmlerine göre leptin ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması	35

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Regüler trizomide kromozomların mikroskop görüntüsü. 3
- Şekil 2.** a) Düşük seviyeli kulaklar b) Epikantus c) İriste benekler d) Simian çizgisi 7

KISALTMALAR LİSTESİ

ADIPOQ	: Adiponektin geni
AMPK	: AMP ile aktive edilmiş protein kinaz
APM1	: Adipose most abundant gene transcript
ASD	: Atrial septal defekt
AVSD	: Atrioventriküler septal defekt
BGA	: Boya göre ağırlık
CDC	: Centers for Disease Control 2000
DM	: Diabetes mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DS	: Down sendromu
EKO	: Ekokardiyografi
Hg	: Hemoglobin
HSA21	: İnsan 21. kromozomu
KKH	: Konjenital kalp hastalığı
LEP	: Leptin geni
LEPR	: Leptin reseptör geni
LH	: Luteinizan hormon
MSH	: Melanosit stimulan hormon
NPY	: Nöropeptid Y
Ob	: Leptin geni
PAPP-A	: Pregnancy associated protein
PDA	: Patent duktus arteriosus
POMC	: Proopiomelanokortin
PPAR	: Peroksizom proliferatif aktivatör reseptör
PRL	: Prolaktin
SNP	: Tek nükleotid polimorfizmi
sT4	: Serbest tiroksin
TG	: Trigliserit
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör alfa
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VSD	: Ventriküler septal defekt

1. GİRİŞ

Trizomi 21 (Down sendromu: DS) en sık kromozom hastalık olup insanlarda mental retardasyonun en sık genetik nedenidir (1). DS tanılı bireylerle, sağlıklı popülasyon karşılaştırıldığında, obezite prevalansının DS'lu bireylerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (2). Çocukluk çağı obezitesi, erişkin dönem vücut ağırlığından bağımsız olarak erişkinlerde kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır (3). Kardiyovasküler riskler arasında en önemli faktör olan, aşırı kiloluluk ve obezite prevalansının DS'lu bireylerde toplum geneline kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (4) Obezite vücutta aşırı yağ depolanması ile karakterize, temelde kalori alımı ile tüketimi arasındaki dengesizlikten kaynaklanan multifaktöryel bir durumdur (5). Değişen beslenme şekilleri ve hareketsiz yaşam tarzının yaygınlaşmasına eşlik eden çeşitli faktörler sonucunda obezitenin sıklığı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada giderek artmaktadır (6).

Deoksiribonükleik asit sekansındaki polimorfizmler tüm genomların ortak bir özelliğidir. Herhangi iki haploid insan genomu, pek çok bölge ve tipte polimorfizm gösterir. İnsan genomunda en çok görülen polimorfizm, tek baz çiftinde görülen nükleotid polimorfizmidir (SNP-Single Nucleotid Polymorphism) (7). Obezite genlerinin taranmasında önemli bir yöntem genomik taramalardır. Genom boyunca fazlaca yer kaplayan polimorfik yapılanmalarla (mikrosatellitler) yapılan bağlantı analizleri, hastalıkla istatistiksel olarak önemli ko-segregasyon gösteren kromozomal bölgeleri tanımlar (8).

İnsanda ve farede DS kritik bölgesindeki genler dışındaki trizomik genlerin ve HSA21 (insan 21. kromozomu) dışındaki öplooid genlerin ekspresyonunun nasıl etkilendiğini araştıran pek çok gen ekspresyon çalışması yapılmıştır. Bu çalışmalar genel olarak trizomik genlerde mRNA düzeyinde artmış ekspresyon varlığını desteklemiştir (9).

Çalışmamızda literatürde son yıllarda öne çıkan DS'lu bireylerdeki bazı fenotipik özelliklerin varlığının ve şiddetinin gen dozajından bağımsız olabileceği; fenotipik varyasyonun insan 21. kromozomu (HSA21) dışı genlerdeki polimorfizmler, çevresel faktörlerden etkilenebileceği (10, 11) ve trizomik genlerde mRNA ekspresyonlarının artmış olabileceği (9) ön bilgisinden yola çıkarak obezite

metabolizmasında etkili bazı genlerin polimorfizmleri ve ekspresyonları ile olası ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Tarihçe

Down sendromu (DS), ilk kez 1846'da Edouard Onesimus Seguin tarafından tanımlanmıştır. İlk yazılı bilgiler zekâ özürlü çocuklar için bir bakım evinin müdürü olarak çalışan John Langdon Down tarafından 1866 yılında sunulmuştur. John Langdon Down mental retarde çocuklar arasında davranış ve fizik bulgular bakımından belirgin farklılıklar gösteren bu hastaları “mongoloid idiyotlar” diye tarif etmiştir (12).

Daha önceden tipik yüz görünümü nedeniyle mongolizm denilen bu sendrom, günümüzde bu sendroma yol açan fazla 21. Kromozom nedeniyle ‘Trizomi 21’ olarak adlandırılmaktadır (13, 14).

İnsidans: Trizomi 21 (Down sendromu) en sık kromozom hastalık olup insanlarda mental retardasyonun en sık genetik nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre 1/733 canlı doğumda bir DS'lu bebek dünyaya gelmektedir (1). DS'lu çocuk sahibi olma riski, annenin 30-31 yaşlarına kadar her yıl için %0.005 oranında artmakta, 25 yaşlarında 1100 canlı doğumda bir iken, >45 yaşlarda 25 canlı doğumda bir oranlarına ulaşmaktadır. Baba yaşının insidansa etkisi çok düşüktür (15).

Fetüs ve canlı doğumlarda DS görülmesi ile anne yaşı arasındaki ilişki Tablo 1'de verilmiştir (16).

Tablo 1. Fetüs ve canlı doğumlarda, Trizomi 21 görülme sıklığı ile anne yaşı arasındaki ilişki

Anne Yaşı	Canlı doğumda sıklık	Fetüste sıklık	
		16-18 haftalar	9-11 haftalar
15-19	1:1250		
20-24	1:1400		
25-29	1:1100		
30-34	1:900-1:500	1:400	
35	1:350	1:250	1:175
37	1:225	1:150	1:130
39	1:140	1:140	1:75
40	1:100	1:75	1:60
45>	1:25	1:20	1:10

1.1.2. Genetik sınıflandırma

Down sendrmu, kromozomların en küçüğü olan 21. kromozomun üç adet olmasından kaynaklanmaktadır. 21. kromozom toplam DNA'nın %1.7'sine ve yaklaşık olarak 1000 gene sahiptir. DS vakalarının kromozom analizlerinde, %95 oranında mayotik "non-disjunction" sonucu oluşan komplet trizomi 21, %4 oranında translokasyon ve %1 oranında da mozaizm saptanmıştır (17).

Klinik olarak aralarında fark olmasa da, regüler trizomi (serbest trizomi), translokasyon tipi ve mozaik tip olmak üzere üç sitogenetik tipi vardır:

1.1.2.1. Regüler trizomi (Komplet trizomi, Serbest trizomi)

En sık görülen DS tipi olup, mayoz bölünmede gametogenez sırasında 21. kromozomdaki "non-disjunction", ayrılamama kusuru sonucu ortaya çıkmakta ve anneden kaynaklanmaktadır. Toplam kromozom sayısı 47'dir ve üç tane 21. Kromozom vardır. Anne ve babanın somatik hücre kromozom yapısı normaldir (5).



Şekil 1. Regüler trizomide kromozomların mikroskop görüntüsü (18).

1.1.2.2. Translokasyon tipi DS

Serbest halde bulunan iki adet 21. kromozoma ek olarak 14, 21 ve nadiren de 22. kromozoma transloke olmuş üçüncü bir 21 kromozom bulunmaktadır. En sık rastlanan translokasyon 14q ve 21q arasındadır. Bu tip vakaların çoğu gametogenez sırasında 'de novo' oluşurken, vakaların yaklaşık %10'unda ebeveynlerden biri transloke olmuş kromozomu dengeli olarak taşımaktadır (5).

Translokasyon tipi kalıtsal veya sporadik oluşabilmekte, kalıtsal olanı taşıyıcı olan anne ve babadan geçmektedir. Anne yaşı translokasyon tipinde etkili değildir (16).

1.1.2.3. Mozaik tip DS

Post-zigotik bölünme hatası sonucu normal ve 21 numaralı kromozomda trizomik hücre dizileri bir arada bulunur. Yani bu bireylerin hücrelerinin bazılarında 46, bazılarında ise 47 adet kromozom vardır. Zekâ düzeyleri, etkilenen hücre yeri ve sayısına göre normal veya normale yakın olabilir. Fazla kromozom %90 oranında anneden geçer. Anne ve baba normal, çocuk mozaik ise ailenin diğer çocuklarında tekrarlama riski yaklaşık %1'dir (19).

1.1.3. Tekrarlama Riski

Down sendromlu bir bebek doğuran ya da gebeliğin erken döneminde trizomi 21 tanısı konulması nedeniyle gebeliği sonlandırılan bir annenin sonraki gebeliklerinde bu durumun tekrarlama riski, sendromun sitogenetik tipine bağlıdır. Regüler trizomili çocuğu olan bir annenin ikinci bir trizomili çocuğa sahip olma riski %1'dir (20).

Translokasyona bağlı gelişen DS'nun tekrarlama riski ise dengeli translokasyon taşıyıcısı anne olduğunda %10, baba dengeli translokasyon taşıyıcısı olduğunda %2-4'tür (16).

Anne ve babanın kromozomları normal ise spontan translokasyon mevcuttur ve tekrarlama riski yaklaşık %1'dir (16, 20).

1.1.4. Down Sendromu ve Genlerin Etkileşimleri

Down sendromunda görülen çoğu fenotipik özelliğin, mevcut klinik sorunların ve sendromda saptanması muhtemel özelliklerin sendroma spesifik olmadığı bilinmektedir.

Yirmi birinci kromozom üzerindeki genlerin aşırı ekspresyonlarının sendromun oluşmasında katkılı olup olmadığı, fenotipik olarak görülmeyen ve iyi tolere edilebilen aşırı gen ekspresyonlarının var olup olmadığı, 21. Kromozom üzerindeki kaç tane genin sendromla ilişkili olduğu ve hangilerinin ekspresyonunda artış olduğu konusunda halen tartışmalar bulunmaktadır. Literatürdeki yeni bilgiler

DS'lu bireyler arasındaki fenotipik değişkenliğin gen ekspresyonu düzeyindeki farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (21).

İnsanda ve farede DS kritik bölgesindeki genler dışındaki trizomik genlerin ve HSA21 dışındaki öploid genlerin ekspresyonunun nasıl etkilendiğini araştıran pek çok gen ekspresyon çalışması yapılmıştır. Bu çalışmalar genel olarak trizomik genlerde mRNA düzeyinde artmış ekspresyon varlığını desteklemiştir (9).

Patterson DS'lu bireyler ile öploid bireyler arasında gen ekspresyonu açısından belirgin farklılıklar gözlenen genlerin daha sıkı regüle edildiklerini ve DS fenotipine daha fazla katkı sağladıklarını öne sürmüştü; bunun yanı sıra, ekspresyonu değişkenlik gösteren genlerin ise DS'lu bireylerin kendi aralarındaki fenotipik farklılıklardan sorumlu olabileceğini belirtmiştir (11).

Konjenital kalp hastalığı, çocukluk çağında lösemiler ve Hirschprung hastalığı gibi tıbbi problemlerin DS'lu bireylerde öploid popülasyondan daha sık görülüyor olması bazı ilave genetik faktörlerin varlığı düşüncesini desteklemektedir. Bu durumlara trizomi 21 tek başına neden olmamakta, ancak görülme olasılığını arttırmaktadır. Yatkınlığa neden olan genlerin etkileri trizomi 21 ile birleşince fenotipe yansıyabilecek eşik aşılip yeni bir etki ortaya çıkıyor olabilir. Bu nedenle kromozomal sayıdan bağımsız olarak "sensitize" DS'lu popülasyonda genetik varyasyonların saptanması bu fenotipik özelliklerin genetik mekanizmalarının aydınlatılmasına katkıda bulunabilir (21).

Patterson (22), 21. kromozom üzerinde klinik ile ilişkili olabilecek genlerin bir kısmını göstermiştir (Tablo 2) (22, 23).

Tablo 2. Down sendromu gelişiminde yer aldığı tahmin edilen genler

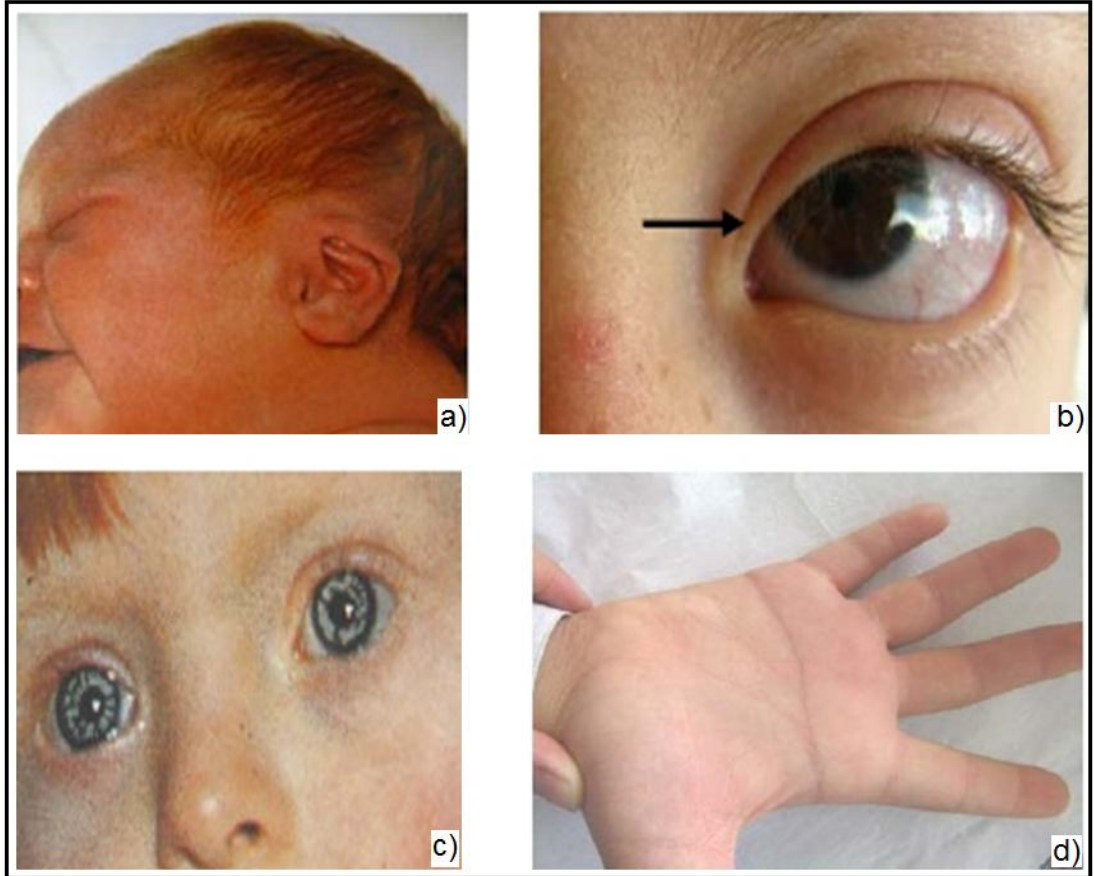
Genler	Gen İsimleri	Bulgular
SOD1	Superoxyside dismutase 1	Erken yaşlanma ve bağışıklık sistemi bozuklukları
COL6A1	Colagen 6Alfa1	Kalp anomalileri
ETS2	Erythroblastosis2	İskelet anomalileri ve lösemi
CAF1A	Chromatin assembly factor 1A	DNA sentezinde hatalar
CBS	Sistation β sentaz	DNA metabolizması ve tamirinde bozukluk
DYRK	Dual specifcity tyrosine phsphorylanon regulated kinase	Zeka geriliği
CRYA1	Alpha 1-cryistallin	Katarakt
GART	Glycinamide Phosphoribosylformyltransfere	DNA sentezi ve tamirinde hatalar, beyin gelişimi: prenatal serebellum gelişimi
SIM2	Single-minded homolog 2 (drosophila)	Beyin gelişimi, senkronize hücre bölünmesi
DYRK1A	Dual-specifcity tyrosine- (Y)- phosphorylation regulated kinase1A	Beyin gelişimi ve hücre bölünmesi sırasında hücre siklusu kinetiğinin regülasyondur
PCP4	Purkinje teli protein 4	Beyin gelişimi? Fonksiyonu tam bilinmiyor, ama beyinde ve özellikle serebellumda bulunmaktadır.
DSCAM	Down syndrome cell adhesion molecul	Beyin gelişimi ve Konjenital kalp hastalıkları için aday geni Beyin ölüm moleküle bölgelerinde bulunur ve sinir sistemi gelişimi sırasında aksonal gelişiminde rolü olduğuna inanılır.
GRIK1	Glutamate receptor ionotropic kaimate 1	Nöronal kayıp? Fonksiyonu bilinmiyor, fetal ve erken post-natal hayatta kortekste bulunur. Çoğu korteksin piramidal hücrelerinde konsantredir
APP	Aniyloid beta (A4) precursor protein (protease nexin-II)	Alzheimer tip nöropati: spastisite sinir gelişimi ve nöroproteksiyon
S100B	S100 calcium binding protein, beta (neural)	Alzheimer tip nöropati: glial çoğalım uyarır.

1.2. Klinik Özellikleri

1.2.1. Fenotipik Özellikler

Down Sendrom'lu olguların fenotipik özellikleri ilk bakışta fark edilen, ancak fonksiyonel bozukluğa yol açmayan küçük malformasyonlardır. Olguların hemen hemen hepsinde oblik palpebral fissürler, geniş ve geç kapanan fontaneler, ensede

fazla deri kıvrımı, kısa boyun, brachiosefalik bir kafa, düz oksiput, santral yerleşimli oksipital saç kıvrımı, küçük, düşük seviyeli ve displastik kulaklar, yukarı çekik gözler, medial epikantus, basık burun köprüsü, dar ve kısa damak, dilin dışarıda durması, Brusfield lekeleri (azalmış stroma nedeniyle iriste yuvarlak benekler), dolgun yanaklar, kısa geniş el ve ayak, klinodaktili, Simian çizgisi, ayak 1. ve 2. parmak aralarının geniş olması, ayak taban çizgilerinde artma gibi fenotipik bulgular görülebilmektedir (16) (Şekil 2).



Şekil 2. a) Düşük seviyeli kulaklar **b)** Epikantus **c)** İriste benekler **d)** Simian çizgisi

Sendromda sık saptanan klinik özellikler Tablo 3’de gösterilmektedir (24-26).

Tablo 3. Down sendromunun karakteristik özellikleri

Down Sendromu Karakteristik Özellikleri	
KRANİOFASİYAL ÖZELLİKLER	
Brakisefali	Mikrosefali
Geniş ve geç kapanan fontanel	Açık metopik sütür
Düz oksiput	Basık yüz (flat face)
Hipoplastik buran kemiği	Düz burun köprüsü
Çekik gözler	Çenede maloklüzyon
Dar ve kısa damak	Parsiyel anodonti malforme dişler
Protrude dil	Retrognati
Kısa boyun	Kalın ense deri katlantısı
OTOLOJİK BULGULAR	
Küçük, kıvrımlı kulaklar	İletim tipi işitme kaybı
Kronik otitis	Kronik mastoiditis
GÖZ BULGULARI	
Epikantus	Yukarı eğimli palpebral fissür
İriste Brushfield lekeleri	Doğumsal veya akkiz katarakt
Rekürren keratit	Keratokonus
Strabismus	Refraksiyon kusurları
Blefaritis	Nazolakrimal kanal stenozu
Konjonktivitis	Psödopapil ödem
KARDİYOVASKÜLER SİSTEM	
AVSD	VSD
ASD	PDA
Pulmoner stenoz	
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM	
Özefajial, Duodenal/stenoz, atrezi	Hiatal/inguinal herni
Gastroözefajal reflü	İmperefor anüs
Trakeoözefajial fistül	Meckel divertikülü
Omfalosele	Rektum prolapsusu
HEMATOLOJİ	
Lökomooid reaksiyon	Lösemi: ALL.
Geçici anormal myelopoezis	Myelodisplastik sendromlar
İSKELET SİSTEMİ	
Atlanto-aksiyel instabilite	Hipoplastik iliak kanatlar
Sığ asetabulum	Eklem laksitesi
Kısa ve künt eller	Klinodaktili
5.parmak orta falanks hipoplazisi	Simian çizgisi
SANTRAL SİNİR SİSTEMİ	
Mental retardasyon	Hipotoni
Erken veya geç başlangıçta nöbetler	Davranış/Konuşma bozuklukları
Alzheimer hastalığı/Demens	Otizm benzeri sendrom
ENDOKRİN SİSTEM	
Hipotiroidi	Diyabetes mellitus
Fertilite problemleri	
DERİ	
Kserosis	Lokalize hiperkeratotik lezyonlar
Alopesi areata	Folikülit
Vitiligo	Abse formasyonu
Rekürren deri enfeksiyonları	
İMMÜN SİSTEM	
Sellüler immünite disfonksiyonu	

1.2.2. Büyüme ve Gelişme

Down Sendrom'lu yenidoğanlarda normal popülasyona göre baş çevresi, ağırlık ve boy düşüktür (15).

Büyüme oldukça yavaş, kemik yaşı geri, boyları normal popülasyona göre kısadır (16).

Hayatın ilk bir yılında ve adölesan döneminde DS'lu olguların büyüme hızlarında azalma olduğu dikkat çekmekte, nihai boyları 140-160 cm arasında değişmekte, olguların izleminde, onlara özgü oluşturulmuş büyüme persantil çizelgelerinin kullanılması önerilmektedir (16, 22).

Konjenital kalp hastalığı olan DS'lu olguların boy ve ağırlıklarının, kalp hastalığı olmayan DS'lu olgulara göre daha geri olduğu da gösterilmiştir (27).

1.2.3. Önlenebilir Hastalıklar

Down Sendrom'lu olguların metabolizmalarının yavaş olması nedeniyle obezite, normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Down Sendromu'na ait büyüme eğrilerinin kullanılması, ağırlık ve boydaki anormal değişikliklerin erken saptanmasında yararlı olmaktadır. Obeziteyi önlemek amacıyla diyet ve fiziksel aktivitenin düzenlenmesine 24 aylıktan itibaren başlanması önerilmektedir (22).

1.2.3.1. Obezite

Obezite, kalori alımı ile kullanımı arasındaki dengesizlik sonucu vücutta aşırı yağ depolanması ile ortaya çıkan, fiziksel ve ruhsal sorunlara neden olabilen, multi-faktöriyel bir enerji metabolizması bozukluğudur. Tüketilenden daha fazla enerji alınması obezitenin en önemli nedenidir (28).

1.2.3.2. Obezite Sınıflandırması

Obezite vücutta aşırı yağ birikim olarak tanımlanır ve özelliklerine göre birkaç farklı şekilde sınıflandırılabilir (29).

1. Yağ dokusunun dağılımı ve anatomik özelliklerine göre
2. Obezitenin başlama yaşına göre
3. Etiyolojide rol oynayan faktörlere göre ayrılabilir

1.2.3.3. Etiyolojiye Göre sınıflama

- a. Basit Obezite (Ekzojen Obezite)
- b. Sekonder obezite olarak ikiye ayrılır.

Obezite vakalarının büyük bölümünde altta yatan bir patoloji bulunmaz. Bunlar, “basit obezite, ekzojen obezite” olarak adlandırılır. Çocukluk çağı obezitesinin en sık nedeni ekzojen obezitedir. Eksojen obezite, kalori alımı ile harcanan kalori arasındaki dengenin alınan kalori lehine bozulmasıdır.

Endokrin, genetik veya diğer nedenler etiyopatogeneizde rol aldığına ise sekonder obezite, endojen obeziteden söz edilir (30). Tablo 4’te ekzojen ve sekonder obezite aralarındaki farklar kısaca belirtilmiştir (31, 32).

Tablo 4. Çocukluk yaş grubunda obezite ayırıcı tanısı

	Ekzojen obezite	Sekonder obezite
Aile öyküsü	+	-
Boy	Uzun	Kısa
Zeka durumu	Normal	Genellikle düşük
Kemik yaşı	Normal	Geri
Fizik muayene	Normal	Patolojik

Çocukluk çağı obezitesi, erişkin dönem vücut ağırlığından bağımsız olarak erişkinlerde kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır (4).

Tablo 5’de çocuklarda sekonder obezite nedenleri belirtilmiştir (33).

Tablo 5. Çocuklarda Sekonder Obezite Nedenleri (33)

1-Genetik sendromlar	3-Hipotalamik bozukluklar
- Down Sendromu	- Tümörler kraniofaringioma)
- Prader-Willi Sendromu	- Enfeksiyon (ensefalit, tüberküloz)
- Laurence-Moon-Biedl Sendrom	- Travma
- Cohen Sendromu	
- Carpenter Sendromu	
- Alström Sendromu	
-Beckwith-Wiedeman Sendromu	
2-Endokrin nedenler	4-İlaçlar
- Cushing Sendromu	- Glukokortikoidler
- Hiperinsülinizm	- Trisiklik antidepresanlar
- Büyüme hormonu eksikliği	- Antitiroid ilaçlar
- Hipotiroidi	- Fenotiazin, sodyum valproat,
- Psödohipoparatiroidizm	-Lityum
- Hipogonadal sendromlar (Turner Sendromu, Klinefelter Sendromu, Kallmann Sendromu)	- Östrojen, progesteron

1.2.3.4. Prevalans

Obezite başta gelişmiş ülkeler olmak üzere tüm dünyada prevalansı giderek artan bir sağlık sorunudur. Çeşitli çalışmalarda obezitenin tüm çocuk ve ergen grubunun %10,9-20'sini etkilediği bildirilmektedir. Yapılan birçok çalışmada çocukluk çağı obezitesinin prevalansının son yıllarda artmakta olduğu gösterilmiştir. Obezite sıklığı ırk, yaş ve cinsiyete göre farklılık göstermektedir (34, 35).

Obez çocukların 1/3'ü, obez adölesanların ise %80'i erişkin yaşa ulaştıklarında obez kalmaktadırlar (36).

1.2.3.5. Obezitenin Değerlendirilmesi

Obezitenin tanımlanması ve vücut yağ doku içeriğinin değerlendirilmesinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Bunlar direkt ve indirekt yöntemler olarak sınıflandırılır. Direkt yöntemler, vücudun yağlı ve yağsız komponentlerini tahmin etmede kullanılır. Su altında ağırlık ölçümü, manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi, dual enerji X-ray absorpsiyometri ve biyoelektrik empedans analizi gibi yöntemleri içermektedir. Bu yöntemler genellikle zor, pahalı veya invaziftir (37).

Pratik kullanımda obezitenin değerlendirilmesinde en sık kullanılan indirekt yöntemler olup antropometrik ölçümlere dayanır. Yaşa göre ağırlık, boya göre ağırlık, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, bel/kalça oranı ve cilt kıvrım kalınlığı ölçümleri başlıca kullanılan indirekt yöntemlerdir. Bunlardan boya göre ağırlık, VKİ ve cilt kıvrım kalınlığı ölçümü en sık kullanılanlardır (38).

Vücut kitle indeksi, erişkin yaş grubu için sık kullanılan güvenilir bir metottur ve ağırlık/boy² (kg/m²) olarak hesaplanır. VKİ > 25 olanlar aşırı kilolu, >30 olanlar obez olarak kabul edilir (39).

Vücut kitle indeksi yaşa ve cinse göre değişkenlik gösterdiği için, yaşa ve cinse göre VKİ persantilleri belirlenmiştir. Centers for Disease Control 2000 (CDC) çocukluk ve adölesan çağı için VKİ persantillerini esas alarak persantil çizelgesinin %85-95 aralığını kilolu, %95'in üzerini ise obez olarak tanımlamaktadır (40). Tablo 6'da obezitenin VKİ'e göre sınıflandırılması gösterilmiştir (41).

Tablo 6. VKİ'ne göre, obezite sınıflandırılması (41)

Sınıflama	VKİ (kg/m ²)
Az kilolu	<18,5
Normal kilolu	<18,5-24,9
Aşırı kilolu	>25-29,9
Obez	>30

1.2.4. Down Sendromu ve Obezite

Kardiyovasküler riskler arasında en önemlisi olan aşırı kiloluluk ve obezite prevalansının DS'lu bireylerde hem toplum geneline, hem de diğer zeka geriliği ile giden hastalıkları olan bireylere kıyasla daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (2, 4).

Erişkin DS'lu hastalarda obezite prevalansının %31 ile %47 arasında değiştiği saptanmıştır (4, 42).

Bunun muhtemel nedenleri; aşırı yemek yeme, düşük fiziksel aktivite ve tespit edilmemiş hipotiroidizm olabilir. Ayrıca DS'lu bireylerin genel popülasyona göre daha yüksek insidanda aileleriyle oturmalarının da obezite prevalansının artmasında etkili olabileceği belirtilmiştir (43).

Obezite ve aşırı kiloluluk prevalansındaki yükseklik dışında DS'lu hastalarda vücut yağ fazlalığı daha çok karın bölgesinde, visseral yağlanma şeklindedir. Abdominal obezite; insülin rezistansı, kardiyovasküler hastalıklar, insüline bağımlı olmayan diyabet ve serebrovasküler olay gelişimi bakımından risk oluşturur. DS'lu bireylerde tip2 diabetes mellitusun riskinin yüksekliği böylelikle açıklanabilir (44).

1.2.5. Obezite ve genetik

Multifaktöriyel bir hastalık olan obezitede, kalıtımın rolünün olduğunu destekleyen en önemli bulgular monozigotik ikizlerde vücut kitle indeksi (VKİ) ile yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Bu araştırmalarda, monozigotik ikizlerde bulunan uyumun dizigotik ikizlerdekinden yüksek olması kalıtımın etkisini göstermektedir. Ayrıca, ailesel eğilim de obezitenin en güçlü genetik komponentidir. Bununla birlikte, obezitede genetik faktörlerin rolü komplekstir. Pek çok küçük etkili eğilim genleri, çevresel faktörlerle olduğu kadar birbirleri ile de kombine halde çalışırlar (45, 46).

Obeziteye neden olan tek gen değişimleri;

- Leptin geni (LEP)
- Prohormon konvertaz -1 (PC1)
- Peroksizom proliferatör aktivatör reseptör gamma-2
- Melanokortin -3 reseptör geni
- Leptin reseptör (LEPR)
- Pro-opiomelanokortin geni (POMC)
- Melanokortin- 4 reseptör geni (MC4R)

Bu genler tarafından kodlanan bütün proteinler, aynı besin alım regülasyon yolağındadırlar (46).

1.3. Leptin Ve Lep Gen Polimorfizmi

Zhang ve ark. (47) 1994 yılında obezitenin tipik fenotipinden sorumlu obez gen klonu (ob/ob) bulunduğu bildirmişlerdir.

Ob geni sitokinelere benzeyen, 167 aminoasit içeren, 16 kilodalton ağırlığında, bir protein olan leptin hormonunu sentezler. Leptini kodlayan Ob geninin insan kromozomundaki eşdeğeri 7q31.3 lokalizasyonunda bulunan bir gendir (48).

Vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen leptinin, bir miktar plasenta, gastrik epitelyum, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir (49).

Leptin diüurnal bir ritimle salınır. En yüksek leptin düzeylerinin gece yarısı, en düşük leptin düzeylerinin öğleden sonra oluştuğu gösterilmiştir. Leptin ritmi tiroid stimulan hormon (TSH), prolaktin (PRL), luteinizan hormon (LH), östrodiol, serbest yağ asitleri ritmiyle benzer, kortizol ile ise ters ilişki göstermektedir (50).

Leptinin gece yükselmelerinin nedeninin aktivitenin azalması, uyku ve uykuda artan glukoz, insülin ve büyüme hormonu düzeyleri, diüurnal vücut ısı değerleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (51).

Leptinin ana etki etkisi birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid Y (NPY)'nin arkuat nükleustan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir (52).

Hipotalamustaki iştahı ve vücut ısısını düzenleyen diğer bir nöromedyatör olan melanosit stimulan hormon (MSH) iştahı azaltarak etki gösterir. Leptin, santral MSH seviyesini artırarak iştahı azaltır (53).

Leptin düzeyi, diyet ve fizik aktivite ile değişir. Yağ dokusu miktarı artıkça, leptin miktarı da artar. Obezlerde normale göre yaklaşık iki kat daha fazla leptin düzeyi vardır ve kan leptin miktarı vücut yağ kitlesiyle korelasyon gösterir. Vücut ağırlığındaki küçük değişiklikler serum leptin düzeyinde büyük değişikliklere yol açmaktadır (54).

Bu da leptin salgılanmasının depolanan yağ kütesinden başka bir faktöre de bağlı olduğunu göstermektedir (55).

Leptinin vücuttaki başlıca rolü, hipotalamus üzerine negatif “feedback” etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir (48). Tablo 7’de leptin düzenlenmesindeki faktörler şematize edilmiştir (51-58).

Tablo 7. Leptin düzeyini etkileyen faktörler (51-58)

Leptini artıranlar	Leptini azaltanlar
1-Adipoz doku	1-Adipoz doku
Fazla beslenme	Açlık
Obezite (ob/ob mutasyonları dışında)	Soğuğa maruziyet
İnsülin	Beta adrenerjik agonistler
Glukokortikoidler	Testosteron
Akut enfeksiyon	
Sitokinler (TNFalfa IL-1)	
2-Plasenta	2-Mide
İnsülin	Beslenme
Glukokortikoidler	Kolesistokinin
Hipoksi/ekplampsi	
3-İskelet kası	
Glukoz	
Glukozamin	
Lipidler	

Leptin konsantrasyonunun hem obez ve obez olmayan çocuklarda yağ dokusundan bağımsız bir şekilde pubertal gelişim evresine göre değişmekte ve pubertenin ileri evrelerinde azalmaktadır. Leptine santral duyarsızlık, kısmi leptin direnci olduğu düşünülmektedir (56).

Genetik olarak obez farelere leptin verildiğinde, plazma kortikosteroid düzeyi azalmış, plazma leptinin kortikosteroidin diüurnal salgılama ritmini düzenlediği

bildirilmiştir. Glukokortikoidler merkezi sinir sisteminde besin alınımını artırmaktadır, dolayısıyla leptin gen ekspresyonunu direkt olarak etkileyebilirler (57, 58).

Leptin termoregülasyonda da önemlidir. Termogenezi düzenleyen santral mekanizmalarda bozukluklar sonucu obezite gelişmesi olasıdır. Soğuk muamelesi sonucunda beyaz yağ dokusunda beta adrenerjik stimülasyonu, sempatik aktivite ve cAMP, ob geninin ekspresyonunu azaltarak leptin sentezini azaltmaktadır (59).

Total vücut yağ kitlesi miktarındaki değişiklikler leptin düzeylerini değiştirir. Hücreden ob geni ekspresyonu miktarı ile kişinin lipid içeriği ve yağ dokusu miktarı arasında korelasyon vardır. Total vücut yağının göstergesi olan leptin beslenmeyi ve enerji tüketimini düzenlemek için bir feed-back sistemi yolu ile etki eder. Yağ dokusu hücrelerindeki lipid depoları azaldığında, açlıkta olduğu gibi, plazma leptini azalır. Bunun tersi olarak aşırı beslenme sonucunda plazma leptin seviyeleri artar ve besin alımı azalır (60).

Considine ve ark. (54)'nın yapmış oldukları bir çalışmada kilo kaybının leptinin düzeylerinde azalmaya, kilo alımının ise leptin düzeyinde artışa neden olduğunu tespit etmişler. Leptin ağırlık, VKİ, yağ kitlesi ve yağ kitlesinin yüzdesi ile pozitif korelasyon gösterir. Bu durum şişmanlıkta ob geninin aşırı üretimi sonucunda leptin seviyesinin artmasını açıklar (54).

Yağ dokusundaki ob mRNA seviyesi bireyden bireye ve aynı bireyde bölgeden bölgeye değişir. Leptin mRNA'sı, deri altı yağ dokusunda visseral yağ dokusuna göre daha fazla olup, kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık iki misli daha fazla miktarda bulunur (61).

İnsülin uzun dönemde yaşa ve glukoz tolerans durumuna bağlı olmaksızın ya leptin mRNA ekspresyonunu ve protein salınımını uyarmakta ya da adipozitlerde trofik etki göstererek leptin düzeyinde artışa neden olmaktadır. Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda açlık insülin düzeyi ile serum leptin düzeyleri arasındaki anlamlı ilişki gösterilmiştir. Açlık durumunda dolaşımdaki leptin düzeyi azalırken, karbonhidratla beslenen sıçanlarda leptin düzeyindeki artış bu ilişkiyi açıklamaktadır. Bu durum da, leptinin hiperglisemi veya yüksek enerji varlığında insülin uyarımına bir cevap olarak üretildiğini göstermektedir (62).

Ayrıca şişman kişilerde hiperinsülinemik durumun görülmesi veya insüline karşı bir direnç oluşması durumunda da leptin düzeyinde meydana gelen artış, gıda alımı azaltıldığında veya kilo kaybında düşmektedir (54).

Leptin genindeki mutasyonların nadir obezite sendromlarına yol açtığı bilinmekteyse de, yaygın obezite durumu ile ilişkilendirilen bazı yaygın polimorfizmler gösterilmiştir (48).

Leptin geninde, mutasyon Pakistan orijinli iki İngiliz aile ve bir Türk ailesinde bildirilmiştir. Homozigot taşıyıcılar, hayatın ilk haftalarında başlayan, hiperfaji, hipogonadotropik hipogonadizm ve santral hipotroidizmin eşlik ettiği bir obezite fenotipi gösterirler (63).

Obezitenin tedavisine yönelik yapılan çalışmalarda; konjenital leptin eksikliği bulunan hastalarda, leptin replasmanının obeziteyi tedavi ettiği ve obeziteye bağlı diyabet gibi diğer klinik bulguları da düzelttiği saptanmıştır (64).

1.4. Leptin Reseptörü Ve Polimorfizmi

Tartaglia ve ark. (65) 1995 yılında leptin reseptörlerinin (LEPR) yapısı ve yerleşimini ilk defa fare koroid pleksusundan klonlanmıştır.

Tek zincirli bir polipeptid olan leptinin N terminal bölgesi biyolojik aktiviteden ve reseptöre bağlanmadan sorumludur (66).

Leptin reseptörlerinin insanda ve farede hücre içi bölümün uzunluğuna göre çeşitli formları vardır. Bilinen leptin reseptörlerinin tümü aynı genin varyantlarıdır. Vücutta ob-Ra, ob-Rb, ob-Rc, ob-Rd, ob-Re, ob-Rf olmak üzere altı ayrı reseptörü tanımlanmıştır (67).

Bu altı leptin reseptörleri esas olarak iki ana şekilde görülmektedir. Ön planda koroid pleksus ve leptomeninkslerde bulunan kısa formu Ob-R-S'dir. Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re ve Ob-Rf reseptör varyantları Ob-R-S olarak gösterilmektedir. Ob-Rb formu ise çoğunlukla Ob-R-L olarak bilinmektedir (51).

Obezite geni R-L form leptin reseptörlerin hipotalamusta yoğun bir şekilde bulunmaktadır. Esas olarak vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülen arkuat, ventromedial, paraventriküler ve dorsomedial çekirdeklerde bulunur (68).

Obezite geni R-S formu ise başta karaciğer ve gastrointestinal alanlar olmak üzere birçok dokuda bulunmaktadır (55).

Obezite, daha çok yüksek leptin seviyeleri ile karakterizedir. Bu durum obez insanlarda leptin direncinin olduğunu düşündürmektedir (54).

Genetik yapıdaki değişikliklere en genel anlamı ile mutasyon denilebilir. Mutasyonlar toplumda görülme frekansları nadir olan (allel frekansı $<0,0001$) ve genetik hastalıklardan sorumlu olan değişikliklerdir. Aynı türdeki organizmaların görünümündeki farklılıklar genetik olarak belirlenmiştir ve polimorfizm olarak isimlendirilir. Birçok gen lokusunda iki ya da daha fazla allel yer alabilir ve buna genetik polimorfizm adı verilir. Genetik polimorfizm, bir popülasyonda, farklı allellere bağlı olarak genetik olarak belirlenmiş iki veya daha çok alternatif fenotipin görülmesidir. Eğer bir lokusdaki allel frekansı en az 0,01 ise ve bu alleli taşıyan heterozigotların frekansı %2'den büyükse bu gen lokusuna polimorfik denebilir. Proteinleri kodlayan insan gen lokuslarının en az 1/3'ünün polimorfik olduğu saptanmıştır (69).

Tek nükleotidi içeren değişimler tek nükleotid polimorfizmi (SNP; single nucleotid polymorphism) olarak adlandırılır. Bir polimorfizmde yaygın olan dizi wild-tip allel, nadir olan ise varyant alleldir. SNP'ler genetik polimorfizmlerin en yaygın formudur. Pozisyonlarına göre ve genetik kodu değiştirme yollarına göre farklı alt tiplere ayrılmaktadır. Farklı tipteki SNP'ler, bir proteinin fonksiyonu veya regülasyonu ve ekspresyonunu değiştirebilir. En yaygın tipi sinonim olmayan (nonsynonymous) SNP'ler dir. Bu tipteki allelerde protein ürünündeki amino asit farklıdır. Kodlayıcı bölgedeki SNP'ler klinik olarak oldukça önemli potansiyele sahiptirler. Yapısal/fonksiyonel olarak farklı bir amino asit değişimi sadece proteinin yapısı ve/veya stabilitesini etkilemez aynı zamanda protein-protein etkileşim yollarını da bozabilir (70).

Leptin reseptör geninde hayvan ve insan modellerinde fonksiyonel mutasyonlar morbid obeziteye neden olabilirler (71-73). Hayvan modellerinde tek gen mutasyonu ile sonuçlanan leptin direncinin db/db farelerinde olduğu ve bu durumun ob/ob fareleriyle benzer fenotipte, obezite, insülin direnci ve yüksek leptin seviyeleri ile karakterize olduğu gösterilmiştir (72).

Son çalışmalarda LEPR eksikliği olan, erken başlangıçlı obezite ve metabolik rahatsızlıklarla karakterize 3 kız kardeş gösterilmiştir (72).

Bu durum insanlarda çok nadir olarak bulunur ve genel popülasyondaki obeziteden sorumlu olarak kabul edilemezler. Ancak LEPR geninde bazı ortak polimorfizmler açığa çıkarılmıştır (74).

Leptin reseptör geninde birçok farklı polimorfizmler çalışılmışsa da açık olmayan sonuçları mevcuttur. LEPR genindeki ortak mutasyonlar ve nadir varyantlarının obezite ile ilişkisi farklı popülasyonlarda bildirilmiştir. LEPR geninin inaktive olmuş homozigot mutasyonlarının laboratuvar hayvanlarında ekstrem obezite sendromları oluşturduğu kanıtlanmıştır. Heterozigot LEPR mutasyonlarının da farelerde ve ratlarda yağ depolarında artışa neden olduğu görülmüştür (48).

Leptin reseptör gen polimorfizmlerinden biri olan Gln223Arg polimorfizmi, kodun 223'de glutaminin arginine değişmesiyle oluşmuştur (75).

1.5. Adiponektin, Adiponektin Geni ve Polimorfizmi

Adipositlerden sentezlenen 244 aminoasitten oluşan protein yapıda bir moleküldür. Adiponektin geni AMP1 (adipose most abundant gene transcript) adipoz dokuda eksprese edilir, lokalizasyonu 3q27 kromozomu üzerindedir. Adiponektinin protein yapısı kollajene benzeyen N- terminal fibröz domain ve kompleman C1q'a benzeyen C-terminal globüler domainden oluşur (76). Adiponektin plazmada diğer hormonlara ve sitokinlere göre oldukça yüksek konsantrasyonda bulunur. Toplam plazma proteinlerinin %0.01'ini oluşturur. İki adet adiponektin reseptörü vardır. Adipo R1 iskelet kasında, Adipo R2 esas olarak karaciğerde eksprese edilmektedir (77). Adiponektin lipid sentezini ve karaciğerde glukoz üretimini azaltır, kan glukoz ve serbest yağ asidi düzeylerinin düşmesine neden olur. Ayrıca kasta trigliserit üretimi azaltırken yağ oksidasyonu ve enerji harcanmasını arttırır. Adiponektinin sentez ve sekresyonu aşırı kalori alımında, örneğin leptin yetmezliğinde azalır (78).

Düzeyinin regülasyonu omental yağ dokusunca belirlenir. Abdominal yağ dokusu artmış obez ve aşırı kilolu bireylerde plazma adiponektin düzeyleri daha düşüktür (76). Adiponektin sadece yağ dokusundan salgılanmasına rağmen diğer adipositokinlerden farklı olarak şişman insanlarda daha düşük seviyelerde bulunmaktadır. Adipogenez sırasında salgılanan bu hormonun obezitenin gelişimi sırasında bir negatif feed back inhibisyona uğradığı ve bu yüzden obezitede paradoksal olarak düşük kaldığı düşünülmektedir (79).

Obezlerde ve insülin direnci gelişenlerde plazma seviyesi düşüktür. İn vivo koşullarda, kronik uygulamalarda, adiponektin enjeksiyonlarının plazma serbest yağ asidi miktarını azalttığı görülmüştür. Adiponektinin insülin direncini birçok dokuda düzelttiği de saptanmıştır (80).

Adiponektin düzeyleri, enerji ayarlanması ve vücut ağırlığıyla da ilgilidir. Yüksek yağlı diyetle beslenen farelere adiponektin verilmesi, kilo alım hızını ve yağ dokusunun artışı yavaşlatmaktadır. Bu etkisini de gıda alımını azaltarak değil, vücut sıcaklığını ve dolayısıyla enerji kaybını arttırmak suretiyle yaptığı düşünülmektedir (81). Erkeklerde de kadınlara nazaran daha düşük adiponektin düzeylerine rastlanmaktadır ve bunun androjen hormonlarının etkisi ile olduğu düşünülmektedir (82). Adiponektin ekspresyonu ve salınımı bazı hormonlar ve sitokinler tarafından düzenlenir. Katekolaminler, glukokortikoidler, IL-6 ve TNF- α , prolaktin, büyüme hormonu ve androjenler adiponektin üzerinde inhibitör etkiye sahiptir. PPAR- γ agonisti olarak bilinen tiazolidindionlar adiponektin ekspresyonunu artırır (83). Adiponektinin insülin direnci, obezite, diyabet ve ateroskleroz gibi durumlarda düşük bulunması, adiponektinin yerine konulmasının bu hastalıkların tedavisinde faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Adiponektin, antidiyabetik ve hipolipidemik etkisinin yanında potansiyel antiinflamatuvar özellikleri ile ateroskleroz gelişimini önlerken, bu etkilerini kilo alımında artmaya yol açmadan oluşturacağı düşünülmektedir (84). Adiponektin mRNA ekspresyonunun, insülin duyarlılığının artması ve kilo verilmesi ile arttığı gösterilmiştir (85).

Diabetik olmayan popülasyonda adiponektin geninde bir tanesi sık, iki tanesi nadir gözükten genetik polimorfizm tanımlanmıştır (86-88).

Son zamanlarda bu sık görülen polimorfizmin, obezite riski, insülin rezistansı, tip 2 DM ve yüksek seviyelerdeki LDL kolesterol ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna karşın, diğer çalışmalarda obezite veya tip 2 DM ile bir ilişki bulunamamıştır (86-90).

Bu bilgiler ışığında bu çalışmada obeziteye yatkın olan DS'lu çocuklarda leptin ve adiponektin gen polimorfizm ve gen ekspresyonları arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında, Down Sendromu tanısı almış 30 hasta ve kontrol grubu olarak herhangi bir kronik hastalığı olmayan 30 sağlam çocuk dâhil edildi. Çalışma öncesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 31/05/2012 tarih ve 10/3 sayılı kurul kararı alındıktan sonra çalışmaya katılan tüm ailelerden aydınlatılmış onam belgesi alındı (Ek 1).

Çalışmaya DS tanısı ile izlenen ve yaşları 0 ile 18 arasında değişen 30 çocuk alındı. Hastaların demografik verileri, antropometrik ölçümleri, laboratuvar değerleri ve EKO rapor sonuçlarına ait bilgiler kaydedildi. Her hasta için hasta değerlendirme formu (Ek 2) hazırlandı. Bu formda hastaların ad-soyad, yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, VKİ persantil ve VKİ Z skorları kaydedildi.

Çalışma için gerekli laboratuvar tetkikleri planlandı. Alınan kan örneklerinden hemoglobin, TSH, sT4, kolesterol ve TG değerleri çalışıldı. Tüm hastaların LEP, LEPR, ADİPOQ polimorfizmleri ve ekspresyon sonuçları kaydedildi.

Çalışmaya alınan DS tanılı ve kontrol grubundaki tüm hastaların LEP, LEPR ve ADİPOQ gen mutasyonları Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Laboratuvarında çalışıldı.

Adiponektin geni için 2 polimorfizm bakıldı: ADİPOQ +45T>G ve 276G>T. Ayrıca LEP -2548 G/A ve LEPR Gln223Arg polimorfizmleri bakıldı.

Hastalarımızdan rutin tetkikleri sırasında EDTA'lı tüpe 2cc kan alındı ve kan örnekleri tetkik anına kadar -20°C'de saklandı. LEP, LEPR ve ADİPOQ polimorfizmleri için hastalarımızın kan örneklerinden DNA izolasyonu yapıldıktan sonra *SNP Genotyping Using the Sequenom MassARRAY iPLEX Platform* yöntemi ile Invitrogen marka Applied Biosystems Step One Plus cihazında çalışıldı.

Periferik kandan DNA izolasyon protokolü aşağıdaki basamaklardan oluşmaktadır:

1. EDTA'lı tüplere alınan periferik kandan 200 µl alınıp 2ml kapasiteli eppendorf tüpüne aktarıldıktan sonra bunun üzerine 20 µl Proteinaz K ve 20µl RNAaz A ilave edildi.

2. Karışım 10-15 saniye karıştırıcıda karıştırıldıktan sonra üzerine 200 µl *Pure Link Genomic Lysis Buffer* eklendi ve yine 10-15 saniye karıştırıcıda karıştırıldı.

3. Karışım, önceden 55°C'ye ayarlanan su banyosuna 10 dakika için inkübasyona bırakıldı.

4. İnkübasyon sonunda, karışımın üzerine 200 µl Etanol eklendi ve 5 saniye karıştırıldı.

5. Eppendorf tüpün içinde bulunan örneğin tamamı toplama tüpü içine yerleştirilmiş filtreli tüpün (DNA'yı bağlamaya yarar) içine pipet ile aktarıldı.

6. 10000 devir/dakika'da 1 dakika santrifüj edildi.

7. Santrifüj sonrasında filtreli tüp yeni bir toplama tüpüne aktarıldı.

8. Filtreli tüpün üzerine 500 µl inhibitör uzaklaştırıcı çözeltisi (*Wash Buffer-1*) eklendi.

9. 10000 devir/dakika'da 1 dakika santrifüj edildi.

10. Santrifüj sonrasında filtreli tüp yeni bir toplama tüpüne (*pure link collection tube*) aktarıldı.

11. Tüpün üzerine 500 µl yıkama çözeltisi (*Wash Buffer-2*) eklendi ve 15000 devir/dakika'da 3 dakika santrifüj edildi.

12. Toplama tüpleri atılarak yerine 1,5 µl'lik mikro santrifüj tüpü eklendi ve 55°C'ye ayarlanmış su banyosunda ısıtılmış olan çözdürme çözeltisinden (*Elution Buffer*) 100 µl ilave edilerek oda ısısında 1 dakika bekletildi.

13. 15000 devir/dakika'da bir dakika santrifüj edildi.

14. Santrifüj sonrasında filtreli tüp atıldı. Eppendorf tüpünde geri kalan çözelti saflaştırılmış genomik DNA olarak elde edilmiş oldu.

SNP Genotyping Using the Sequenom MassARRAY iPLEX Platform yöntemi aşağıdaki basamaklardan oluşmaktadır:

1. PCR Amplifikasyonu için karışım hazırlandı: 1.850 µl saf su, 0.625 µl MgCl₂ ile hazırlanmış PCR Buffer, 0.325 µl MgCl₂, 0.100 µl dNTP karışımı, 1.000 µl Primer karışım, 1.000 µl Genomik DNA ve 0.100 µl Hotstar Taq toplamda 5.000 µl olacak şekilde eklendi.

2. Eklenen yukarıdaki maddeler nazikçe karıştırıldı.

3. Standart thermocycler'da PCR reaksiyonu şekilde yapıldı.

4. SAP (shrimp alkaline phosphatase) tedavisi yapıldı. Bunun için 1.330 µl saf su, 0.170 µl SAP buffer, 0.500 µl SAP enzim toplamda 2.000 µl olacak şekilde karıştırıldı.

5. Her bir PCR reaksiyonuna 2µl SAP karışımı eklendi ve nazikçe karıştırıldı.
6. Standart thermocyclers’da SAP ilave edilmiş PCR reaksiyonu gibi inkübe edildi.
7. Primerlerin uzatılması için İPLEX reaksiyon karışımı hazırlanır. Bunun için 0.755 µl saf su, 0.200 µl iPLEX Buffer Plus, 0.200 µl iPLEX sonlandırma karışımı, 0.804 µl Primer karışım, 0.041 µl İPLEX enzimi toplamda 2.000 µl olacak şekilde nazikçe karıştırıldı.
8. Standart thermocyclers’da 2 aşamalı 200 kısa devir programında İPLEX reaksiyonu yürütüldü.
9. Açık Reçine: Kütle spektrometrik analizleri optimize etmek için İPLEX reaksiyon ürünlerinin temizlenmesi uygulandı.
10. *MALDI-TOF MS* Analizi: “*MassARRAY Workstation version 3.4 software*” kullanıldı ve sonuçlar elde edilmiş oldu.

2.1. Ekspresyon Çalışma Yöntemi

Elde edilen DNA örnekleri önce kandan spin-kolon yöntemi ile çalışan bir RNA izolasyon kiti ile kitin protokolü aynen uygulanarak ayrıştırılmıştır (Invitrogen Ambion® RNA Mini Kit- Katalog No: 12183018A). RNA izolasyon kiti kullanılmadan önce kırmızı kan hücreleri RBC Lysis Buffer (eBioscience Katalog No: 00-4333-57) kullanılarak yok edilmiş ve en yüksek seviyede beyaz kan hücreleri kullanılmıştır.

Çalışmaya başlamadan önce hazırlananlar;

- 100 µl Lysis Buffer başına 1 µl B-mercaptoethanol eklenir. (Örneğin; 1000 µl Lysis Buffer +10 µl B-mercaptoethanol)
- %75 etanol hazırlanmalı: 10 ml kadar %75 etanol ihtiyacımız vardı;
- %100 etanol x A ml = %75 etanol x 10 ml (A ml = 7,5 ml 7,5 ml %100 etanol alındı. 10 ml’ye tamamlamak için 2,5 ml RNase free water eklendi.)
- 60 ml %100 etanol Wash Buffer II’ye eklendi.

2.2. Ambion RNA İzolasyon Protokolü (Kan) Katalog No: 12183018A

- 1- 80'den çıkarılan kanın çözülmesi beklenir.
- 2- 500 µl kan +900 µl Sigma Red Blood Cell Lysis buffer 2 mL centrifuge tüpe koyulur.
- 3- 15.000 x g'de 1 dakika oda sıcaklığında centrifuge edilir.
- 4- Supernatant atılır ve beyaz presipitat vortekslenir.
- 5- 2, 3 ve 4. Basamaklar tekrarlanır ve beyaz presipitatlar karıştırılır.
- 6- 600µl Lysis Buffer (%1 B-mercaptoethanol eklenmiş), kanın bulunduğu centrifuge tüpüne koyulur.
- 7- Miks, enjektörle 8 kez çekilip bırakılır.
- 8- 2 dakika 12.000 x g'de santrifüj edilir.
- 9- Supernatant, 2 mL'lik RNase-serbest santrifüj tüpüne aktarılır.
- 10- 600 µl %100 etanol, centrifuge tüpüne aktarılır ve vortekslenir.
- 11- Kalan parçacıklarla beraber, 600 µl etanol+miks karışımı, koleksiyon tüpe bağlı spin kartuşa aktarılır.
- 12- Spin kartuş, 15 saniye 12.000 x g'de oda sıcaklığında centrifuge edilir. Koleksiyon tüp boşaltılır ve Spin kartuş aynı koleksiyon tüpüne eklenir.
- 13- 11 ve 12. basamaklar tekrar edilir.
- 14- 700 µl yıkama tamponu (Wash Buffer I), spin kartuşa eklenir.
- 15- 15 saniye 12.000 x g'de oda sıcaklığında santrifüj edilir.
- 16- Koleksiyon tüp atılır. Spin kartuş yeni bir koleksiyon tüpe bağlanılır.
- 17- 500 ul Wash Buffer II (etanol eklenmiş) spin kartuşa eklenir.
- 18- Spin kartuş, 15 saniye 12.000 x g'de oda sıcaklığında santrifüj edilir.
- 19- Koleksiyon tüpün içindeki sıvı boşaltılır ve Spin kartuş aynı koleksiyon tüpüne yerleştirilir.
- 20- 17, 18 ve 19. basamaklar tekrar edilir.
- 21- Spin kartuş, 1 dakika 12.000 x g'de oda sıcaklığında santrifüj edilir
- 22- Koleksiyon tüp atılır. Spin kartuşlar kurtarma (recovery) tüplere yerleştirilir.
- 23- 20 µl RNase su eklenir.
- 24- 1 dakika oda sıcaklığında beklenir.
- 25- Spin kartuş, 2 dakika 12.000 x g'de oda sıcaklığında santrifüj edilir.
- 26- İzole edilmiş RNA, kurtarma tüpün içindedir.

Örnekler önce Qubit® RNA Assay Kit (Invitrogen, Katalog No: Q32852) kullanılarak 10 µl'de eşit miktarda RNA bulunacak şekilde eşitlenmiştir. Sonrasında cDNA sentez kiti (Applied Biosystems, Katalog No: 4368814) kullanılarak, RNA örneklerinden cDNA sentezlendi. 10×RT Buffer'dan 2 ul, 25×dNTP Mix (100 mM)'dan 0.8µl, 10×RT Random Primers'den 2µl, Multi Scribe™ Reverse Transcriptase'den 1µl, Nuclease-free H₂O'dan 4.2µl ve İzole edilen RNA örneğinden 10 µl koyulmuştur. PCR çalışma koşulları 10 dakika 25°C, 120 dakika 37°C, 5 dakika 85°C ve 4°C olacak şekilde ayarlanıp çalıştırıldı. Real Time PCR çalışması için çalışma esnasında kullanılan master mix'in protokolü uygulanmıştır. (ABI Taq Man Gen expression Master Mix - Katalog No: 4369016) ve ABI marka StepOne Plus model Real Time PCR cihazı kullanılmıştır. DNA örnekleri ve Master Mix, plate'e yüklendikten sonra, cihazın hazır menüsünden Gen expression protokolü (Holding: 95°C 10:00, Denature: 92°C 00:15, Anneal: 60°C 01:00) seçilmiş ve plate isimlendirmeleri ve numaralandırılmaları yapılmıştır. Ardından plate'in her kuyucuğuna konulan malzemelerinin toplam hacmi bir sonraki sayfada cihaza kaydedilmiştir. Sonrasında, kullanılan gen expression assayinin flüoresans boyaalarının, cihazın hafızasında kayıtlı olan flüoresans boyaaları ile aynı olduğu doğrulanmıştır. PCR reaksiyonu b

aşlatılmış ve bitiminde çıkan sonuçlardan Δ CT değerleri yorumlanarak değerlendirilmeye alınmıştır.

Çalışmada kullanılan genler ve SNP'leri:

ADIPOQ geni: (276 G/T) rs1501299 SNP'ye ait sekans

GTCTAGGCCTTAGTTAATAATGAATG[A/C]CTTCATATAGTTTATATCAGTGTAG
GG: Normal, GT: Heterozigot, TT: Homozigot olarak değerlendirilmiştir

LEPR geni: (Gln223Ar) rs1137101 SNP'ye ait sekans

AATCACATCTGGTGGAGTAATTTTCC[A/G]GTCACCTCTAATGTCAGTTCAGCCC
Gly/Gly: Normal, Gly/Arg: Heterozigot, Arg/Arg: Homozigot olarak değerlendirilmiştir

ADIPOQ geni: (+45T>G) rs2241766 SNP'ye ait sekans

GTTCTACTGCTATTAGCTCTGCCCGG[G/T]CATGACCAGGAAACCACGACTCAAG
TT: Normal, TG: Heterozigot, GG: Homozigot olarak değerlendirilmiştir

LEP geni: (-2548 G/A) rs7799039 SNP'ye ait sekans

TTTGTTTTGTTTTGCGACAGGGTTGC[A/G]CTGATCCTCCCGCCTCAGTCTCCCT
GG: Normal, GA: Heterozigot, AA: Homozigot olarak değerlendirilmiştir

2.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiklerin hazırlanmasında SPSS for Windows 16.0 paket istatistik programı (SPSS Inc. Chicago IL USA) kullanıldı. Parametreler arası ilişkiler Pearson korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Hasta ve kontroller genotip ve allel sıklıklarının dağılımını Ki-kare analizi ile yapıldı. Gruplar arası farkların değerlendirilmesinde non-parametrik bir test olan Mann-Whitney-U testi ve gen ekspresyonlarının karşılaştırılması için Post Hoc Tukey testi kullanıldı. Değerlendirmelerde $p < 0,05$ olan değerler istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda izlenen 30 DS tanılı çocuk ile kontrol grubu olarak kronik hastalığı olmayan 30 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan DS'lu hasta grubunda 17 (%57)'si kız, 13 (%43)'ü erkek hasta olup kız/erkek oranı 1,3 ve yaş ortalaması 45,71 ay idi. Kontrol hasta grubunda ise 14 (%47)'ü kız, 16 (%53)'sı erkek hasta olup, yaş ortalaması 42,37 ay olarak bulundu. DS'lu olguların ve kontrol grubu hastaların yaş ve cinsiyet açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Olgularımızın demografik verileri Tablo'8 de verildi.

Tablo 8. Olguların Demografik Özellikleri

	Down Sendromu n=30(%)	Kontrol n=30(%)	p
Yaş (ay±SD)	45,71±50,61	42,37±41,87	>0.05
Cinsiyet (kız/erkek)	17 (57)/13 (43)	14 (47) /16 (53)	>0.05

Down sendromlu hastaların anne yaşı değerlendirildiğinde; 22 (%73) anne, 35 yaş üzeri iken, 8 (%27) hastanın anne yaşı 35 yaş altı idi. DS'lu hastaların 21'inde (%70) KKH saptanırken, 9'unda (%30) KKH saptanmadı. DS'lu hastaların 7'sinde (%25) hipotiroidi tespit edilirken, 21 (%75) hastada hipotiroidi izlenmedi (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların anne yaşı, KKH, Hipotiroidi yüzdeleri

Anne yaşı		KKH		Hipotiroidi	
>35	<35	Var	Yok	Var	Yok
22 (%73)	8 (%27)	21 (%70)	9 (%30)	7 (%25)	21 (%75)

Tüm çalışma grubu değerlendirildiğinde (n=30) DS ve obezite ile ilişkili antropometrik ölçümler ve biyokimyasal tetkiklerden TG hariç diğerlerinin laboratuvarın belirlediği biyokimyasal sınırlar içinde yer aldığı bulundu. Kolesterol düzeyleri normal sınırlar içindeydi (Tablo 10).

Tablo 10. Antropometrik ölçümler ve biyokimyasal verilerin ortalamaları

	n	Ort. değer	Std. sapma
VKİ	30	16,82	5,06
VKİ-P	28	46,11	30,34
VKİ-Z	28	-0,12	1,45
Hb	30	12,61	1,98
TG	24	189	16,20
Kolest.	24	148	4,06
TSH	28	4,71	3,90
sT4	28	1,41	0,67

Vücut ağırlığı persantillerine göre DS'lu bireylerin %40'ının 5p altında, %10'unun 95p üzerinde yer aldıkları gözlemlendi. Boy persantillerine göre dağılımda ise yine %40'ının 5p'in altında olduğu saptandı.

Daha çok erişkinlerde kullanılan VKİ (kg/m^2) hesaplamalarında VKİ'ne göre sadece 2 DS'lu (%7,14) obez olarak tanımlandı. Çocuklar için internet üzerinden sağlanan hesaplama programı ile vücut kitle indeksi (VKİ), VKİ persantili ve VKİ Z skoru hesaplandığında VKİ persantillerine göre hasta grubunun %14,2'ünün obez, %7,14'ünde aşırı kilolu olduğu görüldü. Aynı grup DS'lularda VKİ Z skoru hesaplandığında %7,14'ünün de orta dereceli obezite ile uyumlu ($Z \text{ skoru} > 2$) olduğu görüldü. Bu değerlere göre Z skoruna göre değerlendirildiğinde çalışmaya dahil grubun %92,9'unun obez kabul edilemeyeceği söylenebilir. VKİ persantili ile obez tanımlı DS'luların VKİ Z skoruna göre normal sınırlarda kabul edilebileceği görüldü (Tablo 11).

Vücut kitle indeksi persantil değerlerine göre 2 kız ve 2 erkek hasta obez iken, 2 erkek hasta aşırı kilolu idi. Bu yüzde değerine göre oranladığında; kızlar ve erkekler arasında obezite (%7) eşit oranda görülürken, erkekler arasında aşırı kiloluğun (%7) daha sık olduğu belirlendi (Tablo 11).

Tablo 11. Vücut kitle indeksi, VKİ persentili ve VKİ Z skoruna göre çalışma grubunun değerlendirilmesi

VKİ	Kız n:15 (%54)	Erkek n:13 (%46)	Toplam n(%)
≥30 Obez	-	2 (7)	2(100)
25-30 Aşırı kilolu	-	-	0(0)
VKİ-P			
≥95P Obez	2 (7)	2 (7)	4 (14)
85-95P Aşırı kilolu		2 (7)	2 (7)
5-85P Normal	11 (39)	9 (33)	20 (72)
≤5P Beslenme yetersizliği	2 (7)		2 (7)
VKİ_Z (SDS)			
0-2 Obez değil	15 (%53,5)	11 (%39,3)	26 (92,8)
+2 Orta dereceli obez		2 (%7,2)	2 (7,2)

Hasta grubunda; KKH, antropometrik ölçümler ve biyokimyasal değerler karşılaştırıldığında herhangi bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. DS'lu hasta grubunda, KKH, antropometrik ölçümler ve biyokimyasal değerlerin karşılaştırılması

	KKH	N	Ort. değer	Std. sapma	p
VKİ	var	21	16,35	5,11	,451
	yok	9	17,91	5,06	
VKİ-P	var	18	39,11	29,18	,090
	yok	9	60,11	29,19	
VKİZ	var	19	-0,41	1,540	,136
	yok	9	,47	1,09	
TG	var	17	200	189,51	,625
	yok	7	163	61,54	
Kolest.	var	17	147	39,99	,846
	yok	7	1,51	45,08	
TSH	var	21	4,89	4,34	,678
	yok	7	4,17	2,30	
sT4	var	21	1,47	0,74	,383
	yok	7	1,21	0,40	

Polimorfizm Analizleri

Obeziteden sorumlu genlerin ve polimorfizmlerinin rolünü belirlemek amacı ile DS'lu ve kontrol grubundaki bireylerin ADİPOQ, LEP ve LEPR genetik polimorfizmleri belirlendi.

Çalışmada değerlendirilen genler ve polimorfizmleri:

- 1-ADİPOQ geni: rs1501299 (276 G/T)
- 2- LEPR geni: rs1137101 (Gln223Arg)
- 3- ADİPOQ geni: rs2241766 (+45T>G)
- 4- LEP geni: rs7799039 (-2548 G/A)

1-Gruplara göre ADİPOQ rs1501299 (276 G/T) polimorfizmleri

Hasta ve kontrol grubu arasında ADİPOQ rs1501299 genotipleri ve allel sıklıkları açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. ADİPOQ rs1501299 polimorfizm genotiplerinin hasta ve kontrol grubundaki dağılımları

Genotipler				
	GG (%)	GT (%)	TT (%)	p
Hasta (n= 30)	22 (%74)	3 (%10)	5 (%16)	0.236
Kontrol (n= 30)	19 (%63)	1 (%4)	10 (%33)	
Alleller				
	G	T		p
Hasta (n= 60)	41 (%75)	13 (%25)		0.203
Kontrol (n=60)	39 (%65)	21 (%35)		

Adiponektin rs1501299 ile hastaların demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, Hg, TG, kolesterol, TSH, sT4 gibi biyokimyasal parametreleri ile arasında herhangi bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. ADİPOQ rs1501299, LEPR rs1137101, ADİPOQ rs2241766, LEP rs7799039 genotipleri ile hasta grubunun antropometrik ölçümleri, Hg, TG, kolesterol, TSH, sT4 değerleri arasındaki ilişki

Polimorfizmler	VA	Boy	VKİ	VKİ-P	VKİZ	Hg.	TG	Kolest.	TSH	sT4
ADİPOQ rs1501299	,317	,378	,194	,440	,585	,480	,904	,412	,075	,361
LEPR rs1137101	,327	,468	,640	,303	,330	,013	,171	,240	,071	,829
ADİPOQ rs2241766	,143	,209	,297	,140	,189	,492	,357	,539	,718	,598
LEP rs7799039	,227	,226	,234	,852	,462	,206	,485	,192	,223	,104

Hasta grubu ile ADİPOQ rs1501299 gen polimorfizmi arasında hipotiroidi, KKH ve anne yaşı ile herhangi bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

2. Gruplara göre LEPR rs1137101 (Gly223Arg) polimorfizmleri

Hasta ve kontrol grubu arasında LEPR rs1137101 genotipleri ve allel sıklıkları açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$)

Tablo 15. LEPR rs1137101 polimorfizm genotiplerinin hasta ve kontrol grubundaki dağılımları

	Genotipler			p
	Gly/Gly n (%)	Gly/Arg n (%)	Arg/Arg n (%)	
Hasta (n= 30)	16 (54)	5 (16)	9 (30)	0,183
Kontrol (n= 30)	16 (53)	1 (4)	13 (43)	
	Alleller		p	
	Gly n (%)	Arjinin n (%)		
Hasta (n= 60)	37 (62)	23 (38)	0,459	
Kontrol (n=60)	33 (55)	27 (45)		

Leptin reseptörü rs1137101 ile hastaların demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, Hg, TG, kolesterol, TSH, sT4 gibi biyokimyasal parametreleri ile arasında herhangi bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 14).

Hasta grubu ve LEPR rs1137101 gen polimorfizmi arasında hipotiroidi, KKH ve anne yaşı ile herhangi bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

3- Gruplar ADİPOQ rs2241766 (+45 T>G) polimorfizmleri

Hasta ve kontrol grubu arasında ADİPOQ rs2241766 genotipleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p<0,05$). ADİPOQ rs2241766 hasta grubunda wild tip: yabancı tip genotipin azaldığı, buna karşın heterozigot ve homozigot polimorfik genotip sıklığının istatistiki olarak anlamlı oranda arttığı bulundu ($p<0,05$). ADİPOQ rs2241766 allel sıklıkları hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında, polimorfik allelin kontrol grubuna göre DS'lu olgularda artmış olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Tablo 16. ADİPOQ rs2241766 polimorfizm genotiplerinin hasta ve kontrol grubundaki dağılımları

	Genotipler			p
	TT n (%)	TG n (%)	GG n (%)	
Hasta (n= 30)	3 (1)	16 (53)	11 (36)	0,027
Kontrol (n= 30)	12 (40)	11 (37)	7 (23)	
	Alleller		p	
	T n (%)	G n (%)		
Hasta (n= 60)	22 (37)	38 (63)	0,017	
Kontrol (n=60)	35 (58)	25 (42)		

Adiponektin rs2241766 ile hastaların demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, Hg, TG, kolesterol, TSH, sT4 gibi biyokimyasal parametreleri ile arasında herhangi bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 14).

Hasta grubu ve ADİPOQ rs2241766 gen polimorfizmi arasında hipotiroidi, KKH ve anne yaşı ile herhangi bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

4-Gruplara göre LEP rs7799039 (-2548 G/A) polimorfizmleri

Hasta ve kontrol grubu arasında LEP rs7799039 genotipleri ve allel sıklıkları açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 17. LEP rs7799039 polimorfizm genotiplerinin hasta ve kontrol grubundaki dağılımları

	Genotipler			p
	GG n (%)	GA n (%)	AA n (%)	
Hasta (n= 30)	9 (30)	5 (17)	16 (53)	0,212
Kontrol (n= 30)	10 (33)	10 (33)	10 (33)	
	Alleller		p	
	G n (%)	A n (%)		
Hasta (n= 60)	23 (38)	37 (62)	0,198	
Kontrol (n=60)	30 (50)	30 (50)		

Leptin rs7799039 ve hastaların demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, Hg, TG, kolesterol, TSH, sT4 gibi biyokimyasal parametreleri arasında herhangi bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 14).

Hasta grubu ve ADİPQ rs2241766 gen polimorfizmi arasında hipotiroidi, KKH ve anne yaşı ile herhangi bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

5- Leptin Gen Ekspresyonu (mRNA Düzeyi)

Çalışmaya hasta grubunda 14 kız, 12 erkek; kontrol grubunda ise 14 kız, 16 erkek alındı. Leptin ekspresyon düzeyleri açısından dağılım aralığı erkek ve kızlarda benzerdi ve ortalamaları açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Leptin ekspresyon düzeyleri ile hastaların kilo, boy, VKİ, VKİ-P, VKİ-Z skoru, TG, Kolesterol, TSH, ST4 gibi parametreleri arasında ilişkinin değerlendirilmesi için yapılan Lineer-Korelasyon testinde veriler arasında bir ilişki bulunmadığı tespit edildi ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Leptin Ekspresyonu ile antropometrik ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Leptin Ekip.	VA	BOY	VKİ	VKİ-P	VKİ-Z	TG	Kolest.	TSH	sT4
	,288	,508	,208	,916	,488	,633	,105	,979	,933

5.1. Hasta ve kontrol gruplarının Leptin Gen Ekspresyonu

Leptin geninde hangi polimorfizm olduğuna bakmaksızın bu genden hasta ve kontrol gruplarında Leptin gen ekspresyonu düzeyleri açısından Post Hoc Tukey testi ile karşılaştırıldığında hasta grubunda leptin mRNA düzeylerinin istatistiki olarak anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi ($p < 0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Hasta ve kontrol gruplarının Leptin gen ekspresyonu düzeyleri açısından karşılaştırılması (Post Hoc Tukey Testi).

Grup	N	Ort. Değer ($\Delta\Delta Ct$)	Std. Sapma	p
Hasta	26	12,4200	3,51	0,0002
Kontrol	30	15,2597	0,74	

$\Delta\Delta Ct$: Kontrol Leptin ΔCt Ortalaması - Hasta Leptin ΔCt Ortalaması

Hasta grubu ile leptin gen ekspresyonu arasında hipotiroidi, KKH ve anne yaşı ile herhangi bir ilişki tespit edilmedi ($p > 0,05$).

5.2. Hasta ve kontrol grubunun tamamında LEPR rs1137101, AdipoQ rs2241766, LEP rs7700039 Gen Polimorfizmlerine Göre Leptin Gen Ekspresyon Düzeylerinin karşılaştırılması

Leptin mRNA ekspresyon düzeyleri ile hasta ve kontrol grubunun tamamında AdipoQ rs1501299, LEPR rs1137101 (Gly223Arg), AdipoQ rs2241766 ve LEP rs7799039 (-2548 G/A) genotipleri arasında ilişki olup olmadığının araştırılması için Kruskal-Wallis testi kullanılarak yapılan analizde genotiplere göre hasta ve kontrol grubunun tamamındaki ekspresyon düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi ($p > 0,05$).

5.3. Hasta ve kontrol grubundaki Leptin ekspresyon düzeyleri ortalamaları ile LEPR rs1137101 gen bölgesi polimorfizminin karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubundaki Leptin ekspresyon düzeyi ortalamaları ile LEPR rs1137101 gen bölgesi polimorfizmi Gly/Gly, Gly/Arg, Arg/Arg genotipleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında ortalamalar açısından anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 20).

Tablo 20. LEPR rs1137101 gen bölgesi polimorfizminin Leptin ekspresyon düzeyleri ortalamaları ile karşılaştırılması

		n	Ortalama	Std. Sapma	p
Leptin ekspresyon	Gly/Gly	29	14,07	2,63	,187
	Gly/Arg	21	14,37	2,58	
	Arg/Arg	6	11,77	3,90	
	Total	56			

5.4. Hasta ve kontrol grubundaki Leptin ekspresyon düzeyleri ortalamaları ile LEP rs7799039 gen bölgesi polimorfizminin karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubundaki Leptin ekspresyon düzeyi ortalamaları ile LEP rs7700039 gen bölgesi polimorfizmi G/G, G/A, A/A genotipleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında ortalamalar açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 21).

Tablo 21. LEP rs7799039 gen bölgesi polimorfizminin Leptin ekspresyon düzeyleri ortalamaları ile karşılaştırılması

		n	Ortalama	Std. Sapma	p
Leptin ekspresyon	G/G	18	13,24	3,57	,991
	G/A	24	14,18	2,84	
	A/A	14	14,42	1,28	
	Total	56			

5.5. Sadece Hasta Grubunda AdipoQ rs1501299, LEPR rs1137101, AdipoQ rs2241766, LEP rs7799039 Gen Polimorfizmlerine Göre Leptin Gen Ekspresyon Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hasta grubunda AdipoQ rs1501299, LEPR rs1137101, AdipoQ rs2241766, LEP rs7799039 gen polimorfizmlerine göre Leptin gen ekspresyon düzeylerinin nasıl etkilendiğine bakıldığında bu genotiplerin ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 22).

Tablo 22. Hasta Grubunda AdipoQ rs1501299, LEPR rs1137101, AdipoQ rs2241766, LEP rs7799039 gen polimorfizmlerine göre leptin ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması

	n	Ort. değer	Std. sapma	p
Leptin ekspresyon	26	12,42	2,51	,63
AdipoQ rs15012991	30	1,36	,66	
Leptin ekspresyon	26	12,42	,52	,59
LEPR rs1137101	30	1,63	,76	
Leptin ekspresyon	26	12,42	3,51	,30
AdipoQ rs2241766	30	2,43	,67	
Leptin ekspresyon	26	12,42	3,51	,06
LEP rs7799039	30	1,86	,68	

5.6. Kontrol Grubunda AdipoQ rs1501299, LEPR rs1137101, AdipoQ rs2241766, LEP rs7799039 Gen Polimorfizmlerine Göre Leptin Gen Ekspresyon Düzeylerinin Karşılaştırılması

Kontrol grubunda AdipoQ rs1501299, LEPR rs1137101, AdipoQ rs2241766, LEP rs7799039 gen polimorfizmlerine göre Leptin gen ekspresyon düzeylerinin nasıl etkilendiğine bakıldığında bu genotiplerin ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo 23).

Tablo 23. Kontrol Grubunda AdipoQ rs1501299, LEPR rs1137101, AdipoQ rs2241766, LEP rs7799039 gen polimorfizmlerine göre leptin ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması

	n	Ort. değer	Std. Sapma	p
Leptin ekspresyon	30	15,25	,74	,921
AdipoQ rs1501299	30	1,36	,55	
Leptin ekspresyon	30	15,25	,74	,924
LEPR rs1137101	30	1,50	,57	
Leptin ekspresyon	30	15,25	,74	,406
AdipoQ rs2241766	30	1,96	,88	
Leptin ekspresyon	30	15,25	,74	,090
LEP rs7799039	30	2,00	,83	

4. TARTIŞMA

Trizomi 21 (Down sendromu: DS) en sık kromozom hastalık olup insanlarda mental retardasyonun en sık genetik nedenidir (1).

Kromozomların en küçüğü olan 21. kromozomun üç adet olmasından kaynaklanmaktadır. 21. kromozom yaklaşık olarak 1000 gene sahiptir. Vakalarının kromozom analizlerinde, %95 oranında mayotik “non-disjunction” sonucu oluşan komplet trizomi 21 saptanmıştır (17).

Diğer birçok kromozomal anomali terme kadar yaşayamadığı halde, DS’lu fetüslerin yaşayabilme nedeni HSA21’in hem en, küçük hem de en az yoğun kromozom olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. DS’lu hastaların klinik prezantasyonu değişkendir. DS’lu bireylerde görülen fenotipik bulguların hiçbiri trizomi 21’e özgü değildir. Fenotipik bulgular çoğu DS’lu bireyde farklılık gösterir.

Yirmi birinci Kromozom üzerindeki genlerin aşırı ekspresyonlarının sendromun oluşmasında katkılı olup olmadığı, fenotipik olarak görülmeyen ve iyi tolere edilebilen aşırı gen ekspresyonlarının var olup olmadığı, 21. Kromozom üzerindeki kaç tane genin sendromla ilişkili olduğu ve hangilerinin ekspresyonunda artış olduğu konusunda halen tartışmalar bulunmaktadır (21).

Down sendromlu bireylerde obezitenin ve aşırı kiloluğun toplum geneline kıyasla daha sık olduğu ve lipid metabolizmasında anormalliklerin görülebildiği bilinmektedir (4).

Çalışmamıza Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı’nda izlenen yaşları 0-18 yaş arasında değişen, 30 DS tanılı çocuk ile kontrol grubu olarak kronik hastalığı olmayan 30 sağlıklı çocuk dahil edildi. Çalışmaya alınan DS’lu hasta grubunda 17’si (%57) kız, 13’ü (%43) erkek hasta olup kız/erkek oranı 1,3 idi. Hastaların yaş ortalaması 45,71 ay idi. Kontrol hasta grubunda ise 14’ü (%47) kız, 16’sı (%53) erkek hasta olup, yaş ortalaması 42,37 olarak bulundu. Çalışmamızda DS’lu hasta grubu ve kontrol hasta grubu yaş ve cinsiyet ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Çalışmamızda DS’lu olguların anne yaşı değerlendirildiğinde; 22 (%73) anne, 35 yaş üzeri iken, 8 (%27) anne 35 yaş altı idi. Kava ve ark. (91) olgularının %63’ünün anne yaşını 20-30 yaş arası, Freeman ve ark. (92) da anne yaşını olguların %70.3’ünde 35 yaşın altında bulduklarını rapor etmişlerdir. Figueroa ve arkadaşları

(93) olgularının %34'ünün anne yaşını 16-25 yaş arası olarak rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda anne yaşı 35'in üstünde olanların fazlalığı dikkat çekmektedir.

Down sendromlu çocuk sahibi olma riskinin 35 yaş üzeri annelerin sorunu olduğu kabul edilerek, 35 yaş üzeri gebeliklerin takip edilmesi gerektiği düşünüldü. Ancak bazı çalışmalarda (91, 92), genç anne oranının yüksek bulunması DS'lu çocuk sahibi olma sorununun sadece 35 yaş üzeri annelerin değil, 35 yaş altı annelerin de sorunu olduğunu ortaya koymuştur.

Down sendromlu hastaların 21'inde (%70) KKH saptanırken, 9'unda (%30) KKH saptanmadı. DS'lu olgularda minör fenotipik bulgular dışında konjenital malformasyonlar arasında en sık KKH görülmekte ve KKH sıklığı %40-60 olarak bildirilmektedir (16, 93-95). Ekokardiyografik incelemenin rutin uygulandığı çalışmalarda KKH sıklığı daha yüksek olarak saptanmaktadır (94, 92). Abbag (94) KKH sıklığını %61.3, Kılıç ve ark. (96) %58.8, Figueroa ve ark. (93) %58, Freeman ve ark. (92) %44 olarak rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda KKH sıklığı diğer çalışmalara göre daha yüksek (%70) bulundu. Çalışmaya alınan hastaların tümünde kardiyolojik değerlendirme yapılması nedeniyle oranın yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

Down sendromlu olgularda normal popülasyona göre 100 kat daha fazla hipotiroidi saptandığı bilinmektedir (97, 98). Tiroid disfonksiyonu oranını Karlsson ve ark. (99) %35.2, Tüysüz ve Beker (100) %28.1, Kılıç ve ark. (96) %13.7 olarak rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda tiroid fonksiyonları değerlendirilen 30 olguda %25 oranında (n=7) tiroid disfonksiyonu saptandığı belirlendi. Cutler ve ark. (98) olgularının %6'sında, Tüysüz ve Beker (100) %1.8'inde konjenital hipotiroidi saptadıklarını rapor etmişlerdir. Bu çalışmada tiroid fonksiyonları değerlendirilen olguların %25'sinde hipotiroidi saptanmış olup, çalışmada saptanan hipotiroidi oranı literatüre göre yüksektir. Hastaların takipli hastalar olması bu oranın yüksekliğini açıklamaktadır.

Çalışmada tiroid disfonksiyonu saptanmasıyla, anne yaşı ve olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Karlsson ve ark. (99) da cinsiyet ile hipotiroidi saptanması arasında anlamlı bir fark bulamadıklarını bildirmişlerdir.

Yenidoğan döneminde yapılan tiroid fonksiyon testleri taramalarında, hafif biyokimyasal bozukluklar saptanan DS'lu olgularda ileri yaşlarda otoimmün tiroid disfonksiyonu gelişebilmektedir. DS'lu olguların tiroid fonksiyonlarının yılda bir kez kontrol edilmesi önerilmektedir (101).

Tüm çalışma grubumuz değerlendirildiğinde (n=30) DS ve obezite ile ilişkili biyokimyasal tetkiklerden TG hariç diğerlerinin laboratuvarın belirlediği biyokimyasal sınırlar içinde yer aldığı görüldü. Kolesterol düzeyleri normal sınırlar içindeydi.

Pueschel ve ark. (102), 27 DS'lu ve 23 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada, serum total kolesterol ve trigliserid düzeylerini DS'lu grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır ve bu sonucu da artmış kardiyovasküler riskle ilişkilendirmişlerdir. Çalışmamızdaki TG düzeyleri literatürdeki çalışmalarla uyumludur.

Kardiyovasküler riskler arasında en önemlisi olan aşırı kiloluluk ve obezite prevalansının DS'lu bireylerde hem toplum geneline, hem de diğer zeka geriliği ile giden hastalıkları olan bireylere kıyasla daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada obezitenin özellikle kadın DS'lu bireylerde daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (3).

Amerika Birleşik Devletinde yaşayan 48 erişkin DS'lu toplum geneliyle karşılaştırıldıklarında; aşırı kiloluluk (%18.8), obezite (%70.8) toplumdan yüksek saptanmış; ancak hipertansiyon, kan lipid profili ve açlık kan şekerinin normal sınırlar içinde saptanmasının nedeni açıklanamamıştır (103). Yine ABD'de erişkin DS'lu 201 bireyde erkeklerde %31 aşırı kiloluluk, %48 obezite, kadınlarda %22 aşırı kiloluluk, %47 obezite tanımlanmış, zeka geriliği düzeyi ile bir ilişki kurulamamıştır (42). Obezitenin DS'lu çocuklarda sık görüldüğü yayınlarda belirtilmekle birlikte, obezite prevalansının araştırıldığı geniş çalışmalar mevcut değildir. Obezite sıklığının DS'lu bireylerde neden arttığı tam olarak açıklanamamıştır. Bunun muhtemel nedenleri; aşırı yemek yeme, düşük fiziksel aktivite ve tespit edilmemiş hipotiroidizm olabilir. Ayrıca DS'lu bireylerin genel popülasyona göre daha yüksek insidansda aileleriyle oturmalarının da obezite prevalansının artmasında etkili olabileceği belirtilmiştir (43). Down sendromunda obezite oranlarıyla alakalı Myreliid ve ark. (104) yaptığı bir çalışmada 18 yaşında erkeklerin %3'ünde, kızların %36'sında obezite (VKİ>97P) tespit edilmiştir.

Günümüzde VKİ en sık kullanılan obezite belirticidir. Erişkinlerde kullanılan VKİ aralıkları yerine çocuklarda VKİ persantilleri daha duyarlı kabul edilmektedir. VKİ ve VKİ persantilinin bireysel tek ölçümde adipositenin belirlenmesinde iyi bir belirteç olduğu; kısa aralıklarla takip ölçümü yapılacaksa VKİ'nin kullanılabilceği, obezite riski olan çocukların uzun dönem takibinde VKİ Z skorunun daha kullanışlı olduğu bildirilmiştir (41).

Bizim çalışmamızda DS'lu olguların her 3 parametresi de hesaplandı. Buna göre 0-18 yaş arası DS'lu bireyler değerlendirildiğinde VKİ açısından kız DS'lu bireylerde obez kabul edilebilecek hasta yoktu, erkek DS'lu bireylerin %7'si obez olarak değerlendirildi. Tüm grupta toplam %7 obez hasta bulunmaktaydı. VKİ persantiline göre; aynı grubun %14'ünün obez, %7'sinin aşırı kilolu olduğu görüldü. Yine aynı grup DS'lu bireylerde VKİ Z skoru dikkate alındığında sadece %7'si orta dereceli obezite ile uyumlu (Z skoru ≥ 2), geri kalanı obez değildi (Z skoru 0-2). Bu sonuçlarla çalışma grubunda en yüksek oranda obezite ve aşırı kiloluluk tanısı VKİ persantili dikkate alındığında konmaktadır. VKİ Z skoruna göre obezite prevalansının %7 olması daha önce Türkiye'de normal çocuklarda yapılmış çalışmaların pek çoğunda bildirilen oranı işaret etmektedir. Çalışmamızda hastaların %14'ünün VKİ'si 97 persantil değerinin üzerinde olduğu tespit edildi.

Türkiye'de DS'lu bireylerde obezite prevalansının araştırıldığı bir çalışma yoktur. Daha çok okul çocuklarının dahil edildiği normal çocukların verilerini içeren çalışmalarda bölgesel farklılıklar olmakla birlikte genelde bu çalışmada elde edilen oranda veya daha altında değerler bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan obezite araştırmaları kısıtlı sayıda çocuk taranarak yapıldığı için yetersizdir.

Neyzi ve ark. (105) 1966-68 yıllarında 9-17 yaş arası 3000 çocuk üzerinde yaptığı çalışmada İstanbul okul çocuklarında görülen obezite oranı erkeklerde %11.2, kızlarda %9.4 bulunmuş ve oranın sosyoekonomik durumu iyi olan çocuklarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kocaeli'nde 2000 yılında yapılan okul çalışmasında ilkokul çocukları arasında obezite oranı kızlarda %13.8, erkeklerde %9 bulunmuş ve benzer şekilde şişmanlık oranı sosyoekonomik durumla yakın ilişkili bulunmuştur (106). Ankara'da yapılan bir çalışmada 6-17 yaş arası 1510 çocuğun boy, kilo ağırlık ile VKİ ve VKİ persantil değerleri hesaplanmış tüm çocukların %4.8 'inde obezite saptanmıştır (107). Bursa'da 6-14 yaş arası 5795 çocuk üzerinde yapılan araştırmada

kilo fazlalığı kızlarda %9.1, erkeklerde %8.4, obezite kızlarda %1.5, erkeklerde %1.8 olarak belirlenmiştir (108). Türk çocuklarının VKİ persantil eğrilerinin belirlenmesi amacıyla İstanbul'da yürütülen Bundak ve ark. (109) 6-18 yaş arasında 2119 çocuğun dahil olduğu çalışmada 18 yaşındaki Türk erkeklerde %25 aşırı kiloluluk, %4 obezite, kızlarda 14 yaşında %15 aşırı kiloluluk, %1 obezite bildirilmiştir.

Multifaktöriyel bir hastalık olan obezitede, kalıtımın rolünün olduğunu destekleyen en önemli bulgular monozigotik ikizlerde VKİ ile yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Bu araştırmalarda, monozigotik ikizlerde bulunan uyumun dizigotik ikizlerdekinden yüksek olması kalıtımın etkisini göstermektedir. Ayrıca, ailesel eğilim de obezitenin en güçlü genetik komponentidir. Bununla birlikte, obezitede genetik faktörlerin rolü komplekstir. Pek çok küçük etkili eğilim genleri, çevresel faktörlerle olduğu kadar birbirleri ile de kombine halde çalışırlar (45, 46).

Monofaktöriyel obeziteye neden olan insan genleri; leptin (LEP), leptin reseptörü (LEPR) ve POMC'yi kodlayan genler vardır. Bu genlerdeki mutasyonlar, multipl endokrin disfonksiyonu ile beraber obezitenin çok nadir resesif formlarına neden olurlar (110).

Leptin, yağ dokusunun kitlesini gösteren obezite geninin (ob) bir ürünü olarak sentez edilen, intrauterin büyüme, postnatal büyüme ve iştah üzerine etkisi olan ve bu etkisini hipotalamusta LEPR'yi aktive ederek gösteren bir hormondur (47). Leptin reseptör geninin inaktive olmuş homozigot mutasyonlarının laboratuvar hayvanlarında ekstrem obezite sendromları oluşturduğu kanıtlanmıştır (111).

Adiponektin geninin ise obezite riski, insülin rezistansı ve tip 2 DM ile ilişkili olduğuna yönelik çeşitli çalışmalar mevcuttur (86-90).

Çalışmamızda öncelikle obeziteden sorumlu genlerin ve polimorfizmlerinin rolünü belirlemek amacı ile DS'lu ve kontrol grubundaki bireylerin LEP, LEPR ve ADİPOQ genetik polimorfizmleri belirlendi.

Leptin genindeki -2548 G/A polimorfizmi genotip ve allel sıklıkları karşılaştırıldığında, hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

Bu çalışmada LEP genindeki -2548 G/A, LEPR geninde Gln223Arg, ADİPOQ genindeki 276 G/T ve +45T>G polimorfizmleri hasta ve kontrol grupları

arasında karşılaştırıldığında bu dört grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

Leptin reseptör genindeki Gln223Arg ve ADİPOQ genindeki 276 G/T genotip ve allel sıklıkları hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında, hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

Adiponektin genindeki +45 T>G genotipleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p=0,027$, $p<0,05$). ADİPOQ +45T>G hasta grubunda wild tip: yabancı tip genotipin azaldığı, buna karşın heterozigot ve homozigot polimorfik genotip sıklığının istatistiki olarak anlamlı oranda arttığı bulundu ($p=0,027$, $p<0,05$). ADİPOQ +45T>G allel sıklıkları hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında, polimorfik allelin kontrol grubuna göre DS'lu olgularda artmış olduğu tespit edildi ($p=0,017$) ($p<0,05$).

Leptin genindeki -2548 G/A, LEPR geninde Gln223Arg, ADİPOQ genindeki 276 G/T ve +45T>G polimorfizmleri ile ayrı ayrı hastaların demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, Hg, TG, kolesterol, TSH, sT4 gibi biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldı. Aralarında herhangi bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

Leptin genindeki -2548 G/A, LEPR geninde Gln223Arg, ADİPOQ genindeki 276 G/T ve +45T>G polimorfizmleri ile hasta grubunda hipotiroidi, KKH ve anne yaşı ile herhangi bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

Leptin geninde hangi polimorfizm olduğuna bakmaksızın bu genden hasta ve kontrol gruplarında Leptin gen ekspresyonu düzeyleri açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda leptin mRNA düzeylerinin istatistiki olarak anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi ($p=0,002$) ($p<0,05$).

Hasta ve kontrol grubunun tamamında LEP genindeki -2548 G/A polimorfizmi ile LEPR genindeki Gln223Arg polimorfizmleri, Leptin ekspresyonlarına göre karşılaştırıldığında Leptin ekspresyonunun genotiplere göre farklılık göstermediği bulundu ($p>0,05$).

Çalışma sonucunda ADİPOQ geninin sağlıklı insanlarda ekspresyonu bazal seviyede olduğu için herhangi bir sonuç gözükmemiştir. Bu sebepten dolayı Fold-change olarak bu genin sonucu yorumlanamamıştır.

Leptin geninde, mutasyon Pakistan orijinli iki İngiliz aile ve bir Türk ailesinde bildirilmiştir (63). Bu mutasyonların nadir obezite sendromlarına yol açtığı

bilinmekteyse de, yaygın obezite versiyonu ile ilişkilendirilen bazı yaygın polimorfizmler de gösterilmiştir (48).

Leptin geni -2548 G/A polimorfizmi ile obezite ve VKİ arasında ilişkisi olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (112-116).

Örneğin, Mammes ve ark. (114) yaptığı bir çalışmada normal vücut ağırlığına sahip ve obez bayanlar leptin G-2548A polimorfizmi açısından karşılaştırıldıklarında, G-2548A allel ve genotip sıklığının obez bayanlarda daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca GG genotipindeki bayanlarda serum leptin düzeyi daha yüksek çıkmıştır. Bu sonuçta leptin G- 2548A polimorfizmi serum leptin düzeylerini etkilediğini göstermektedir. Li ve ark. (113) tarafından yapılan bir çalışmada aynı polimorfizmin morbid obez bayanlarda allel sıklığının yüksek olduğu saptanmıştır. $VİK > 40 \text{ kg/m}^2$ bayanlarda G allel sıklığı %65.2, buna karşın $VKİ < 27 \text{ kg/m}^2$ olan normal bireylerde G allel sıklığı %51 bulunmuştur. Wang ve ark. (115) Tayvan'da yapmış oldukları bir diğer çalışmada ise $VKİ \geq 27 \text{ kg/m}^2$ olan obez bireyler ve $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olan normal bireylerin leptin G-2548A polimorfizmi incelenmiş, aşırı kilolu ($VKİ \geq 35 \text{ kg/m}^2$) bireylerde LEP G/G homozigot (%22.6) sıklığının, normal bireylere göre (%6.9) çok daha fazla olduğu saptanmıştır.

Leptin; ağırlık, VKİ, yağ kitlesi ve yağ kitlesinin yüzdesi ile pozitif korelasyon gösterir. Considine ve ark. (54)'nın yapmış oldukları bir çalışmada özellikle kilo kaybı ile leptin seviyesi aşırı azalmış, kilo alımı ile leptin seviyesi artmıştır. Bu durum şişmanlıkta ob geninin aşırı üretimi sonucunda leptin seviyesinin artmasını açıklar.

Leptin G-2548A polimorfizmi bazı hastalık gruplarında da araştırılmıştır. Örneğin, Aydın ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada bu polimorfizmin Behçet hastalığı ile herhangi bir ilişkisi saptanmamıştır (116). Buna karşın Snoussi ve ark. (117) tarafından leptin G-2548A polimorfizminin meme kanserinde artmış risk ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Homozigot bireylerde meme kanseri gelişme riski, heterozigot bireylere göre artmış saptanmıştır.

Yaptığımız çalışma sonucunda DS'lu çocuklarda LEP -2548 G/A gen polimorfizminin obezite ile bağlantısı araştırılmış ve arada bir ilişki saptanmamıştır.

Leptin reseptör gen lokusundaki genetik değişikliklerin insan obezitesi patofizyolojisinde, özellikle leptin direnciyle ilgili olarak önemli bir rol oynadığı

düşünülmektedir. Literatürde LEPR gen polimorfizmi ve obezite ile ilgili potansiyel bağlantılar açıklanmasına rağmen sonuçlar çelişkilidir.

Yunanlı genç erişkinlerde yapılan bir çalışmada LEPR Gln223Arg gen polimorfizmi ile VKİ, deri kıvrım kalınlıkları, serbest vücut yağı, besin alımı ve egzersiz şekilleri incelenmiştir. LEPR Gln223Arg gen polimorfizminin obezite ile anlamlı derecede bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (118).

Aile çalışmalarında, Gln223Arg polimorfizmi ile vücut kompozisyonları arasında anlamlı bir bağlantı olduğunun tespit etmişlerdir (119, 120).

Meksikalı obez adölesanlarda yapılan başka bir çalışmada, kardiyak sempatik aktivite ve obeziteyle ilişkili parametreler ile LEPR genindeki genetik varyasyonların potansiyel rolü araştırılmıştır. Gln223Arg gen polimorfizmine göre Gln alleli (Gln/Gln ve Gln/Arg) olanlarda daha yüksek kardiyak sempatik aktivite, vücut yağ oranı ve leptin seviyeleri bulunmuştur. Meksikalı obez adölesanlarda LEPR Gln223Arg gen polimorfizminin obezite ile ilgisi bu sonuçlarla desteklenmiştir (121). Çin'de Chen ve ark. (122)'nin yapmış olduğu çalışmada elde ettikleri bulguların obezite ile LEPR Gln223Arg gen polimorfizmi ile ilişkisi gösterilmiştir. Brezilya'da multi-etnik olgularla yapılan çalışmada, obezite ve LEPR Gln223Arg gen polimorfizmi arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (123). Leptin reseptöründe mutasyon bir ailede tanımlanmıştır. Homozigot mutasyonlu üç kişide, leptin eksikliği bulunan kişilerdekine benzer fenotip görülmüştür. Bu obez kişilerde, sağlıklı heterozigot ebeveynlerindeki kadar leptin düzeyi saptanmıştır. Bunun nedeni olarak reseptör defekti nedeniyle leptin yarılanma ömrünün artmasına bağlanmıştır. Bu hastalarda, morbid obezite ve hipogonadizm bulunmaktaydı (71).

Bununla birlikte birçok çalışmada ise Gln223Arg polimorfizmi ve diğer LEPR polimorfizmlerinin obezite ölçümleri ile bağlantısı gösterilememiştir (74, 123, 124)

Aile hikayesinde obezite olan 17 Japon olguda, Matsuoka ve ark. (125)'nin yaptığı çalışmada LEPR genindeki mutasyonla obezite arasında bağlantı bulunmamıştır. İngiliz erkeklerde yapılan başka bir çalışmada da leptin reseptör genindeki mutasyonların insan obezitesinin ortak sebepleri arasında sayılamayacağı belirtilmiştir (126).

Yapılan çalışmalarda elde edilen farklı sonuçların etnik farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. LEPR Gln223Arg gen polimorfizmi çeşitli çalışmalarda obezite ile bağlantısı incelenmesine rağmen insülin direnci ve metabolik sendromdaki rolü sıklıkla araştırılmamıştır. Chiu ve ark. (127)'nin bu konuda yaptıkları araştırma bir ilk olmuştur. Bu araştırmanın sonucunda LEPR Gln223Arg gen polimorfizminin insülin direnci ile ilgili olduğu ve insülin duyarlılığına %6-7 oranında sebep olduğu gösterilmiştir. Literatürdeki erişkinlerde ve farklı popülasyonda pek çok çalışma yapılmasına karşın çocukluk yaş grubunda çalışmalara ihtiyaç vardır (73, 123, 128).

Sonuç olarak, çocukluk çağı obezitesinde etkili olabilecek genetik faktörlerin araştırılması bu önemli sorununun aydınlatılması gerekmektedir. Çalışmamızda DS'lu çocuklarda LEPR Gln223Arg gen polimorfizminin obezite ile bağlantısı araştırılmış ve arada bir ilişki saptanmamıştır.

Adiponektin düzeyleri kişinin etnik yapısı ile de ilgilidir. Beyaz ırktan olan ve benzer VKI'ye sahip kişilerle yapılan bir karşılaştırmada, Pima yerlilerinde adiponektin düzeyleri daha düşük bulunmuştur ki Pima yerlilerinde obezite, tip II DM ve insülin direnci oranı oldukça yüksektir (129).

Diabetik olmayan kadınlarda yapılan bir çalışmada gösterildiği gibi adiponektin, kan lipidleri ile de oldukça yakın bir ilişki gösterir. Artmış adiponektin düzeyleri yüksek HDL kolesterol ve Apo A-1 ile birliktelik gösterirken; azalmış adiponektin düzeyleri artmış trigliserid konsantrasyonları ve artmış Apo B ve E düzeyleri ile birliktedir (130).

Japonyada yapılan bir çalışmada hem 45T>G hem de 276G>T polimorfizimleri tip 2 DM ile ilişkili bulunmuştur (131). Almanyada yapılan bir çalışmada ise, 45G>T polimorfizminin obezite ve insülin rezistansı ile olan ilişkisi gösterilmiştir (132). Bienertova ve ark. (133) Çeklerde yaptıkları çalışmada, ADIPOQ +45G>T polimorfizminin karbonhidrat alımıyla ilişkili olduğunu, GG homozigot polimorfik allelin bireylerde karbonhidratlı yiyeceklere olan ilgiyi artırdığını bulmuşlar ve bu yolla bu polimorfizmin obeziteye neden olabileceğini öne sürmüşlerdir. Son dönemlerde yapılan bir İtalyan çalışmada da 45T>G ve 276G>T polimorfizmlerinin obezite ve insülin rezistansı ile olan güçlü ilişkisi gösterilmiştir (134).

Bu sık görülen polimorfizmlerin obezite riski, insülin rezistansı, tip 2 DM ve yüksek LDL-kolesterol seviyeleri ile ilişkili olduğu son zamanlarda yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (88, 89). Buna karşın bazı çalışmalarda ise obezite ve tip 2 DM ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (86-90). Demirci ve Ayvaz (130) T45G adiponektin gen polimorfizmi ile ilgili yaptığı bir çalışmada, hem PKOS hem de kontrol grubunda her üç genotipe sahip hastaların VKİ'leri, bel çevreleri ve bel/kalça oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ukkola ve ark. (135) ise İsviçre'de aynı polimorfizm ile obezite arasında ilişki olmadığını bulmuşlardır. Potapov ve ark. (136) ise Rusya'da yaptıkları çalışmada, ADIPOQ exon 2 (+45) polimorfizmi ve ADIPOR1 (-106) polimorfizminin obeziteyle ilişkili olmadığını belirlemişlerdir. Son dönemlerde San Millan ve ark. (137) tip 2 DM, obezite ve insülin rezistansında 45T>G ve 276G>T adiponektin gen polimorfizmlerinin PKOS ile potansiyel ilişkisini gözden geçirmişler ve sonuçta, her iki polimorfizm için PKOS oluşturma riski açısından fark saptamamışlardır.

Yaptığımız çalışma sonucunda bizde ADİPOQ 45T>G gen polimorfizminin hasta grubunda GG homozigot ve GT heterozigot polimorfik allellerinin anlamlı bir şekilde arttığını saptadık. Bu bazı literatür çalışmalarıyla uyumlu bulundu (86-90, 134). Adiponektin geni 276G>T polimorfizmi ile DS'lu hastalar arasında ise anlamlı bir ilişki saptamadık.

Leptin ekspresyonu besin alımından sonra artar, açlık ve diabette azalır. Açlıkta insülin ve leptin düzeyleri düşer, ancak insülin verilmesi leptin üretimini reaktifte edebilir (138). Yapılan birçok çalışmada plazma leptini açlık insülin seviyesi ile ilişkili iken tokluk durumunda böyle bir ilişkinin olmadığı gösterilmiştir (139, 140). Bizim çalışmamızda leptin geninde hangi polimorfizm olduğuna bakmaksızın bu genden hasta ve kontrol gruplarında leptin gen ekspresyonu düzeyleri açısından hasta grubunda leptin mRNA düzeylerinin istatistiki olarak anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi ($p<0.05$).

Çalışma sonucunda DS'lu çocuklarda leptin gen polimorfizmleri ve ADİPOQ 276 G/T arasında önemli derecede bir ilişki saptanmazken, ADİPOQ 45 T/G gen polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca leptin mRNA ekspresyonunda hasta grubunda anlamlı düzeyde artmıştı. Daha çok olguda ve insülin rezistanslarında bakılarak yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

5. KAYNAKLAR

1. Canfield MA, Ramadhani TA, Yuskiv N, Davidoff MJ, Petrini JR, Kirby RS, et al. Improved national prevalence estimates for 18 selected major birth defects-United States, 1999-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 54: 1301-1305.
2. Rubin SS, Rimmer JH, Chicoine B, Braddock D, McGuire DE. Overweight prevalence in persons with Down syndrome. *Ment Retard (CT)* 1998; 36: 175-181.
3. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992; 327: 1350-1355.
4. Melville CA, Cooper SA, McGrother CW, Thorp CF, Collacott R. Obesity in adults with Down syndrome: a case-control study. *J Intellect Disabil Res* 2005; 49: 125-133.
5. Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB. *Nelson Textbook of pediatrics*. 17th Ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 173-175.
6. Raine JE, Gregory JW, Savage MO (editors). *Obesity, in practical endocrinology and diabetes in children*. Blackwell Science: Oxford, 2001: 161-171.
7. Freeman DJ, Packard CJ, Shepherd J, Gaffney D. Polymorphisms in the gene coding for cholesteryl ester transfer protein are related to plasma highdensity lipoprotein cholesterol and transfer protein activity. *Clin Sci* 1990; 79: 575-581.
8. Clément K. Genetics of human obesity. *CR Biologies* 2006; 329: 608-622.
9. Patterson D. Genetic mechanisms involved in the phenotype of down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2007; 13: 199-206.
10. Wiseman FK, Alford VL, Tybulewicz EM. Down syndrome-recent progress and future prospects. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 75-83.
11. Patterson D. Molecular genetic analysis of down syndrome. *Hum Genet* 2009; 126: 195-214.
12. Berg JM, Korossy M. Down syndrome before down: a retrospect. *Am J Med Genet* 2001; 102: 205-211.

13. Hayes A, Batshaw ML. Down syndrome. *Pediatric Clinics Nort America* 1993; 40: 532-534.
14. Balcı S. Otozomal kromozon hastalıkları. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997; 18: 581-603.
15. Tolmie JL. Down syndrome and other autosomal trisomies. Connor JM, Pyertz RE, Rimoin DL (editors). *Principles and Practice of Medical Genetics*, 3th Edition, London: Churchill Livingston, 1996: 925-945.
16. Apak MY. Genetik Bozukluklar. Neyzi O, Ertugrul T (editors). *Pediatri*. 3th Edition, Nobel Yayınevi, 2003: 152-155.
17. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) 190685, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> accessed (31.08.2006).
18. Genetics Lecture 7, Cytogenetic http://www.ucl.ac.uk/~ucbhjow/bmsi/bmsi_7.html
19. Basaran N. *Tıbbi Genetik*, 7. Baskı, Bursa: Günes & Nobel Tıp Kitabevi, 1999:180-195, 250-256.
20. Hall JG. Chromosomal clinical abnormalities. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (editors). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th edition. Saunders, 2004: 384-387: 2289.
21. Roper JR, Reeves RH. Understanding the basis for Down Syndrome phenotypes. *PLoS Genet* 2006; 2: 231-236
22. Patterson D. The integrated map of human chromosome 21. Etiology and pathogenesis of Down Syndrome. Wiley-Liss 1995; 43-55.
23. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet* 2003; 361:1281-1289.
24. Maina PK, Milind ST, Mamta N. Down Syndrome: clinical profile from India. *Arch Med Res* 2004; 35: 31-35.
25. Van Allen M, Fung J, Jurenka S. Health care concerns and guidelines for adults with Down syndrome. *Am J Med Genet* 1999;89: 100-110.
26. Roizen NJ. Down syndrome and associated medical disorders; Mental retardation and developmental disabilities. *Research Rev* 1996; 2: 85-89.

27. Reller MD, Morris CD. Is Down syndrome a risk factor for poor outcome after repair of congenital heart defects? J Pediatr 1998; 132: 738-741.
28. Donohoue PA. Obesity. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB editors. Nelson Textbook of Pediatrics 17 th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2004: 173- 177.
29. Kandemir D. Obezitenin sınıflandırması ve klinik özellikleri. Katkı Pediatri Dergisi 2000; 21: 500-506.
30. Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO. Obesity. Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO (editors). Practical Endocrinology and Diabetes in Children, United Kingdom: Blackwell Science, 2001: 161- 171.
31. Bray GA. Clinical evaluation of the overweight patient. Up To Date 2000; 31-41.
32. Görpe U. Obezlerde vücut yağ dağılımı ve dislipidemi ilişkisi. Aktüel Tıp Dergisi Obezite Özel Sayısı 2001; 6: 40-41.
33. Cinaz P. Obezite. Güncel Çocuk Sağlığı 2008; 1: 289- 303.
34. Troiano RP, Flegal KM, Kuczmarski RJ. Overweight prevalence and trends for children and adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med 1995; 149: 1085-1091.
35. Taşan E. Obezitenin tanımı, değerlendirme yöntemleri ve epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1: 1-4.
36. Karasalihoğlu S. Çocukluk çağı obezitesi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1: 66-71.
37. Wyatt SB, Winters KP, Dubbert PM. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. Am J Med Sci 2006; 331: 166-174.
38. Gürel F, İnan G. Çocukluk çağı obezitesi tanı yöntemleri, prevalansı ve etyolojisi. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2001; 2: 39-46.
39. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/>.
40. Himes JH, Dietz WH. Guidelines for overweight in adolescent preventive services: recommendations from an expert committee. The expert committee on clinical

- guidelines for overweight in adolescent preventive services. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 307-316.
41. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body mass index reference curves for the UK, *Arch Dis Child* 1990;73: 25-29.
 42. Prasher VP. Overweight and obesity amongst Down's syndrome adults. *J Intellect Disabil Res* 1995; 39: 437-41.
 43. Sharav T, Bowman T. Dietary practices, physical activity and body-mass index in a selected population of Down syndrome children and their siblings. *Clin Pediatr* 1992; 31: 341-344.
 44. Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care*, 1991. 14: 1132-1143.
 45. Bougneres, P. Genetics and obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2002: 51.
 46. Clement K, Boutin P, Froguel P. Genetics of obesity. *Am J Pharmacogenomics* 2002; 2: 177-187.
 47. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Leopold L, Freidman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homolog. *Nature* 1994; 372: 425-432.
 48. Tritos NA, Mantzoros CS. Leptin; its role in obesity and beyond. *Diabetologia* 1997; 40: 1371-1379.
 49. Bado A, Levasseur S, Le Marchand-Brustel Y, Lewin MJM. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 393: 648-648.
 50. Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, Cizza G, Wong ML, Bongiorno PB, et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary–adrenal function. *Nat Med* 1997; 3: 575–579.
 51. Bates SH, Myers MG. The role of leptin receptor signaling in feeding and neuroendocrine function. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 447-452.
 52. Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signalling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 305-331.

53. Harvey J, Mc Kenna F, Herson PS, Spanswick D, Ashford LJ. Leptin activates ATP-sensitive potassium channels in the rat insulin-secreting cell line, CRI, G1. *J Physiol* 1997; 504: 527-535.
54. Considine RV, Sinha MK, Heimen ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-295.
55. Clement K. Leptin and the genetics of obesity. *Acta Paediatr* 1999; 51-57.
56. Larmone KA, O'Connor D, Sherman TI, Funanage VL, Hassink SG, Klein KO. Leptin and estradiol as related to change in pubertal status and body weight. *Med Sci Monit* 2002; 8: 206-210.
57. De-Silvia A, De-Courten M, Zimmet P, Nicholson G, Kotowicz M, Pasco J, Collier GR. Lifestyle factors fail to explain the variation in plasma leptin Concentration in women. *Nutrition* 1998; 14: 653-657.
58. Ghizzoni L, Mastorakos G. Interactions of leptin, GH, and cortisol in normal children. *Ann NY Acad Sci* 2003; 997: 56-63.
59. Van Marken Lichtenbelt WD, Daanen HA. Cold-induced metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 469-475.
60. Baylor LS, Hackney AC. Resing thyroid and leptin hormone changes in women following intense, prolonged exercise training. *Eur J Appl Physiol* 2003; 88: 480-484.
61. Christos S, Mantzoros MD. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130: 671-680.
62. Ruige JB, Dekker JM, Blum WF, Stehouwer CD, Nijpels G, Mooy J, et al. Leptin and variables of body adiposity, energy balance and insulin resistance in a population based study. *Diabetes Care* 1999; 22: 1097-1104.
63. Rosenbaum M, Leibel RL. The physiology of body weight regulation: relevance to the etiology of obesity in children. *Pediatrics* 1998; 8: 525-539.
64. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 879-884.

65. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OBR. *Cell* 1995; 83: 1263–1271.
66. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 6093–6096.
67. Lahlou N, Issad T, Lebouc Y, Carel JC, Camoin L, Roger M, Girard J. Mutations in the human leptin and leptin receptor genes as models of serum leptin receptor regulation. *Diabetes* 2002; 51: 1980-1985.
68. Fei H, Okano HJ, Li C, Lee GH, Zhao C, Darnell R, Freidman JM. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 94: 7001-7005.
69. Passarge M, Passarge E. *Color Atlas of Genetics*. TMP, New York, 1995.
70. Balasubramanian SP, Cox A, Brown NJ, Reed MW. Candidate gene polymorphisms in solid cancers. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 593-601.
71. Clement K, Vaisse C, Lahlou N. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398-401.
72. Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI, Friedman JM. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996; 379: 632–635.
73. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903-908.
74. Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Hyde TM, Caro JF. The hypothalamic leptin receptor in humans; identification of incidental sequence polymorphisms and absence of the db/db mouse and fa/fa rat mutations. *Diabetes* 1996; 19: 992-994.
75. Thompson DB, Ravussin E, Bennett PH, Bogardus C. Structure and sequence variation at the human leptin receptor gene in lean and obese Pima Indians. *Hum Mol Genet* 1996; 6: 975–679.

76. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponektin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50: 1511-1529.
77. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atherosclerosis Supplements* 2005: 67–14.
78. Ryo M, Nakamura T, Kihara S. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68: 975–981.
79. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose specific protein, adiponectin in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79-83.
80. Lemaire LC, de Kruif MD, Giebelen IA, van Zoelen MA. Differential dose-dependent effects of prednisolone on shedding of endothelial adhesion molecules during human endotoxemia. *Immunol Lett* 2008; 121: 93-96.
81. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Tearuchi Y. The fat derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with lipoatrophy and obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 7: 941-946.
82. Han SH, Sakuma I, Shin EK, Koh KK. Antiatherosclerotic and anti-insulin resistance effects of adiponectin: basic and clinical studies. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 52: 126-140.
83. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S. Proteolytic cleavage product of 30 kDa adipocyte complement related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2005-2010.
84. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3815- 3819.
85. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 861-868.

86. Schaffler A, Barth N, Palitzsch KD, Drobnik W, Scholmerich J, Schmitz G. Mutation analysis of the human adipocyte-specific apM-1 gene. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 879-887.
87. Yang WS, Hsiung CA, Ho LT, Chen YT, He CT, Curb JD, Sapphire Study Group. Genetic epistasis of adiponectin and PPARgamma2 genotypes in modulation of insulin sensitivity: a family-based association study. *Diabetologia* 2003; 46: 977-983.
88. Yang WS, Tsou PL, Lee WJ, Tseng DL, Chen CL, Peng CC, et al. Allele-specific differential expression of a common adiponectin gene polymorphism related to obesity. *J Mol Med* 2003; 81: 428-434.
89. Filippi E, Sentinelli F, Trischitta V, Romeo S, Arca M, Leonetti F. Association of the human adiponectin gene and insulin resistance. *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 199-205.
90. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose specific protein, adiponectin in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79-83.
91. Kava MP, Tullu SM, Muranjan MN, Grisha KM. Down syndrome: clinical profile from India. *Arch Med Res* 2004; 35: 31-35.
92. Freeman SB, Taft LF, Dooley K. Population-based study of congenital heart defects in down syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 80: 213-217.
93. Figueroa de Rubens J, del Pozzo Magana B, Pablos Hach JL, Calderon Jimenez C, Castrejon Urbina R. Heart malformations in children with down syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 894-899.
94. Abbag FI. Congenital heart diseases and other major anomalies in patients with down syndrome. *Saudi Med J* 2006; 27: 219-222.
95. Lin AE. Congenital heart defects in chromosome abnormality syndromes. Allen HD, Moss AJ, Adams FH (editors). *Heart Disease in Infants, Children And Adolescents*. 6th Ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2001: 638-639.
96. Kılıç M, Taskın E, Aygün DA, Özdiller S. The retrospective evaluation of fifty-one cases of down's syndrome. *T Klin Pediatri* 2003; 12: 222-229.

97. Hatipoğlu N, Bykkayhan D, Kurtoğlu S. Yenidoğan dnemi tiroid hastalıkları Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler, Pediatrik Endokrinoloji zel Sayısı 2006; 10: 63-83.
98. Cutler AT, Benezra-Obeiter R, Brink SJ. Thyroid function in young children with Down syndrome. Am J Dis Child 1986;140:479-483.
99. Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson SA, Anneren G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. Arch Dis Child 1998; 79: 242-245.
100. Tüysüz B, Beker DB. Thyroid Disfunction in children with Down's Syndrome. Acta Ped 2001; 90: 1389-1393.
101. Gibson PA, Newton RW, Selby K, Price DA, Leyland K, Addison GM. Longitudinal study of thyroid function in down's syndrome in the first two decades. Arch Dis Child 2005; 90: 557-558.
102. Pueschel SM, Craig WY, Haddow JE. Lipids and lipoproteins in persons with Down's syndrome. J Intellect Disabil Res 1992; 36: 365-369.
103. Braunschweig CL, Gomez S, Sheean P, Tomey KM, Rimmer J, Heller T. Nutritional status and risk factors for chronic disease in urbandwelling adults with Down syndrome. Am J Ment Retard 2004; 109: 186-193.
104. Myrelid A, Gustaffson J, Ollars B, Anneren G. Growth charts for down's syndrome from birth to 18 years of age. Arch Dis Child 2002; 87: 97-103.
105. Neyzi O, Gnz H, Furman A, Bundak R, Gkay G, Darendeliler F, Baş F. Türk ocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 1-14.
106. Cinaz P, Bideci A. ocuk ve ergen obesitesi. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Eğitim Kursu Kitapçığı, 2002.
107. şimşek F, Ulukol B, Berberoğlu M, Gülnar SB, Adıyaman P, cal G. Ankara'da bir ilköğretim okulu ve lisede obesite sıklığı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2005; 58;163-166.

108. Akış N, Pala K, İrgil E, Aydın N, Aksu H. Bursa ili Orhangazi ilçesi 6 merkez ilköğretim okulunda 6-14 yaş grubu öğrencilerde kilo fazlalığı ve obesite. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003; 29: 17-20.
109. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr* 2006; 95: 194-198.
110. Clement K. Genetics of human obesity. *Journ Annu Diabetol Hotel Dieu* 2005; 18: 39-53.
111. Chua S, Leibel RL. Obesity genes: molecular and metabolic mechanisms. *Diabetes* 1997; 5: 2-7.
112. Mammes O, Betoulle D, Aubert R, Giraud V, Tuzet S, Petiet A, et al. Novel polymorphisms in the 5' region of the LEP gene. *Diabetes* 1998; 47: 487-489.
113. Li WD, Reed DR, Lee JH. Sequence variants in the 5' flanking region of the leptin gene are associated with obesity in women. *Ann Hum Genet* 1999; 63: 227-234.
114. Mammes O, Betoulle D, Aubert R, Herbeth B, Siest G, Fumeron F. Association of the G-2548A polymorphism in the 5' region of the LEP gene with overweight. *Ann Hum Genet* 2000; 64: 391-394.
115. Wang TN, Huang MC, Chang WT, Ko AM, Tsai EM, Liu CS, et al. G-2548A polymorphism of the leptin gene is correlated with extreme obesity in Taiwanese aborigines. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14: 183-187.
116. Aydın F, Kara N, Senturk N, Gunes S, Canturk MT, Bağcı H, et al. Lack of association between leptin G2548A gene polymorphism and Behcet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 68-71.
117. Snoussi K, Strosberg AD, Bouaouina N, Ben Ahmed S, Helal AN, Chouchane L. Leptin and leptin receptor polymorphisms are associated with increased risk and poor prognosis of breast carcinoma. *BMC Cancer* 2006; 6: 38.
118. Yiannakouris N, Yannakoulia M, Melistas L, Chan JL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86: 4434-4439.

119. Chagnon YC, Chung WK, Perusse L, Chagnon M, Leibel RL, Bouchard C. Linkages and associations between the leptin receptor gene and human bodycomposition in the Quebec Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 278-286.
120. Chagnon YC, Wilmore JK, Borecki IB. Associations between the leptin receptor gene and adiposity in middle-aged Caucasian males from the HERITAGE family study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 29–34.
121. Guizar-Mendoza JM, Amador-Licona N, Flores-Martinez SE, Lopez-Cardona MG, Ahuatzin-Tremary R, Sanchez-Corona J. Association analysis of the Gln223Arg polymorphism in the human leptin receptor gene, and traits related to obesity in Mexican adolescents. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 329-330.
122. Chen Z, Guo DS, Li Y, Kong XY, Guo M, Wu YF. Study on the relationship between Gln223arg variant in leptin receptor gene and obesity. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Zhi* 2006; 27: 1078-1081.
123. Duare SF, Francischetti EA, Genelhu-Abreu V, Barroso SG, Braga JU, Cabello PH, Pimentel MM. p.Q223R leptin receptor polymorphism associated with obesity in Brazilian multiethnic subjects. *Am J Hum Biol* Jul 2006; 18: 448-453.
124. Silver K, Walston J, Chung WK, Yao F, Parikh VV, Andersen R, et al. The Gln223Arg and Lys656Asn polymorphisms in the human leptin receptor do not associate with traits related to obesity. *Diabetes* 1997; 46: 1898-900.
125. Matsuoka N, Ogawa Y, Hosoda K, Matsuda J, Masuzaki H, Miyawaki T, et al. Human leptin receptor gene in obese Japanese subjects: evidence against either obesity-causing mutations or association of sequence variants with obesity. *Diabetologia* 1997; 40: 1204–1210.
126. Gotoda T, Manning BS, Goldstone AP, Imrie H, Evans AL, Strosberg AD, et al. Leptin receptor gene variation and obesity: lack of association in a white British male population. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 869– 876.
127. Chiu KC, Chu A, Chuang LM, Saad MF. Association of leptin receptor polymorphism with insulin resistance. *Eur J Endocrin* 2004; 150: 725–729.
128. Endo K, Yanagi H, Hirano C, Hamaguchi H, Tsuchiya S, Tomura S. Association of Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene and no association of

- Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor gene in Japanese schoolchildren with obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 443-449.
129. Lillioja S, Nyomba BL, Saad MF, Ferraro R, Castillo C, Bennett PH, Bogardus C. Exaggerated early insulin release and insulin resistance in a diabetes-prone population: a metabolic comparison of Pima Indians and caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 866-876.
 130. Demirci H, Ayvaz G. Polikistik Over Sendromunda Adiponektin Gen polimorfizmi Sıklığı ve Bunun Serum Adiponektin, Androjen Düzeyleri, İnsulin Direnci ve Klinik Parametreler ile İlişkisi. *Yan Dal Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, 2007.*
 131. Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K, et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 2002; 51: 536-540.
 132. Stumvoll M, Tschritter O, Fritsche A, Staiger A, Renn W, Weisser M, et al. Association of the T-G polymorphism in adiponectin gene (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: interaction with family history of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 37-41.
 133. Bienertova-Vasku J, Bienert P, Tomandi J, Forejt M, Vasku A. Relation between adiponectin 45 T/G polymorphism and dietary composition in the Czech population. *Diabetes Research and Clinical Practise* 2009; 84: 329-331.
 134. Menzaghi C, Ercolino T, Di Paola R, Berg AH, Warram JH, Scherer PE, Trischitta V, Doria A. A haplotype at the adiponectin locus is associated with obesity and other features of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 2002; 51: 2306-2312.
 135. Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Sjöström L, Bouchard C. Mutations in the adiponectin gene in lean and obese subjects from the swedish obese subjects cohort. *Metabolism* 2003; 52: 881-884.
 136. Potapov A, Chistiakov D A, Dubinina A, Minara S. Adiponectin and adiponectin receptor gene variants in relation to type 2 diabetes and insulin resistance-related phenotypes. *SBDR* 2008; 5: 28-37.

137. San Millan JL, Corton M, Villuendas G, Sancho J, Peral B, Escobar-Morreale HF. Association of the polycystic ovary syndrome with genomic variants related to insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2640-2646.
138. Girard J. Is leptin the link between obesity and insulin resistance. *Metab* 1997; 23: 16-24.
139. Dagogo JS, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans (abstract). *Diabetes* 1996; 45: 695-698.
140. Iraklianaou S, Melidonis A, Tournis S, Konstandelou E, Tsatsoulis A, Elissaf M, Sideris D. Postprandial leptin responses after an oral fat tolerance test. *Diabetes Care* 2001; 24: 1299-1300.

6. EKLER

Ek 1. HASTA VE KONTROL GRUBU İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Fırat üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde yapılacak olan bu çalışmanın amacı; Down sendromu tanısı konulmuş hastalarımızda leptin ve adiponektin kalıtsal olarak polimorfizmi ve ekspresyonları olup olmadığını tespit etmektir.

Bu çalışmada size/çocuğunuza ek hiçbir girişim yapılmadan rutin tetkik amacıyla damar yolundan alınacak kanlarınıza ilaveten sizin rızanızla 2 ml kan alınacaktır. Sizden alınan kan örneğinden leptin ve adiponektin gen polimorfizmi ve ekspresyonları çalışılacaktır. Araştırmaya davet edilmenizin nedeni çocuğunuzda Down Sendromu hastalığının bulunmasıdır.

Siz/çocuğunuz tamamen sağlıklısınız. Hastanemize genel tarama amacıyla başvurmuş bulunmaktasınız. Yapılan rutin tetkikleriniz sırasında çocuğunuzdan alınacak 2 cc kan ile leptin ve adiponektin gen polimorfizmi ve ekspresyonları çalıştırılacak ve böylece sağlıklı gruplardaki normal değerler de tespit edilecektir.

Sizlerin bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz, araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecek ve size ek bir ödeme de yapılmayacaktır, katılmayı reddettiğiniz takdirde size uygulanan tanıs ve tedavi yaklaşımında herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına da sahipsiniz.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:

1- İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyulabilir.

2- Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır. Ancak bunlardan en az zarar görmenizi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışma sırasında ortaya çıkabilecek sonuçlar ve gelişebilecek sorunlar katılımcının kendisine ve sorumlusuna iletilecektir.

Bu bilgilendirmeden sonra araştırmaya katılmak isterseniz ilgili formu imzalayınız.

Katılımcının/ailesinin Beyanı

Sayın Prof. Dr. Erdal YILMAZ başkanlığında Sayın Dr. Şefika TOGA tarafından Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda "Down Sendromlu hastalarda leptin ve adiponektin gen polimorfizmi ve ekspresyonları arasındaki ilişkinin araştırılması" adlı tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler tarafımıza aktarıldı. Bu bilgilendirmeden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Şefika TOGA'ya 05069764626 ve F.Ü Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'ndan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başımıza belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcının

Unvanı:
Adı Soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Unvanı:
Adı soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:

KATILIMCI DEĞERLENDİRME FORMU

Ad Soyad:
Yaş:
Cinsiyet:

- 1 Down Sendrom'lu hastanın yaşı:
- 2 Down Sendromlu hastanın cinsiyeti:
- 3 Kalp hastalığı var mı? :
- 4 Kronik hastalığı var mı? :

FİZİK MUAYENE:

Vücut ağırlığı: (p)
Boy: (p)

LABORATUVAR:**Rutin tetkikler:**

Hg:
TG:
Kolesterol:
TSH:
sT4:

Çalışma için planlanan tetkikler:

Leptin ve adiponektin gen polimorfizmi ve ekspresyonları:

Görüşme tanığı

Unvanı:
Adı Soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:

Tarih:

Dosya No:

Telefon:

Adres:

7. ÖZGEÇMİŞ

13.12.1980 tarihinde Adana'da doğdum. Adana Yeşilyuva İlkokulunda okudum. Ortaokulu Adana İstiklal Ortaokulunda, liseyi Adana Kız Lisesinde okudum ve birincilikle mezun oldum. 2001 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. 2003-2006 yıllarında Siverek Devlet Hastanesi Acil Servisinde çalıştım, 2007-2009 yılları arasında Diyarbakır Körhat Sağlık Ocağında görev yaptım. Ocak 2010 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Araştırma görevlisi olarak eğitimime başladım.