

T.C
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

OBEZİTE-OSMOTİK FRAJİLİTE-OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİ

(Yan dal uzmanlık Tezi)
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Oya Ercan

Dr. Hasan Önal

İSTANBUL 2009

TEŐEKKÜR

İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı BaŐkanı Prof. Dr. Haluk ÇOKUĐRAŐ, eski Anabilim Dalı BaŐkanları Prof. Dr. Yıldız CAMCIOĐLU ve Prof. Dr. Nil ARISOY'a,

İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tüm öğretim üyelerine,

Yan dal uzmanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini paylaŐan, her zaman desteklerine ihtiyacım olacak hocalarım Prof. Dr. Oya Ercan, Prof. Dr. Ahmet Aydın'a

Tezimde desteğini, bilgisini katkılarını esirgemeyen ve beni anlayan Prof. Dr. Oya Ercan'a,

Tezimdeki yardımlarından dolayı hematoloji laboratuvarı çalıŐanlarına,

Beraber çalıŐtıėım sürede desteğini gördüğüm tüm uzman ve asistan doktorlara,

Hayatımın anlamı ve yaŐama sevincim eŐim Zerrin Önal ve canım kızım Elif Önal'a

Tüm hayatım boyunca desteėini ve sevgisini esirgemeyen aileme, teŐekkür ederim.

Saygılarımla, Dr. Hasan Önal

Kelebek etkisi

“Çin'de bir kelebek, bir çiçeğin üstüne konarken kanat çırdı diye Karayip adalarında fırtına çıkması olasılıklardan biridir. Süre gelen halkaları izlerseniz, o olayın da nasıl geliştiğini bulma şansınız olabilir.”

Edward LORENZ

İçindekiler

GİRİŞ VE AMAÇ.....	6
GENEL BİLGİLER.....	10
Oksidatif stres	10
Oksijen radikalleri	10
Serbest oksijen radikallerinin zararlı etkileri	13
Antioksidan sistem	15
Homosistein ve vitamin B12	21
Homosistein	21
Vitamin B12.....	24
Obezite ve oksidatif stres	27
İnsülin direnci ve metabolik sendrom	28
Yağ dokusu ve enflamasyon.....	30
Ateroskleroz	37
Alkolik olmayan karaciğer yağlanması	37
GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
BULGULAR.....	46
TARTIŞMA	58
SONUÇLAR.....	65
ÖZET	66
SUMMARY.....	68
KAYNAKLAR	70
APENDİKS.....	89

KISALTMALAR

- **VKI** : Vücut kitle indeksi
- **TG** : Triglisericid
- **LDL** : Düşük dansiteli lipoprotein
- **HDL** : Yüksek dansiteli lipoprotein
- **CRP** : C- reaktif protein
- **OGTT** : Oral glüköz tolerans testi
- **MDA** : Malondialdehid
- **O₂⁻** : Süperoksid
- **H₂O₂** : Hidrojen Peroksid
- **HO⁻** : Hidroksil
- **O₂^{↓↑}** : Singlet Oksijen
- **SYA** : Serbest yağ asitleri
- **CAT** : Katalaz
- **GP** : Glutasyon peroksidaz
- **SOD** : Süperoksid dismutaz
- **GR** : Glutasyon redüktaz
- **NADPH** : Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
- **NO** : Nitrik oksid
- **Osmyüzde** : Osmotik frajilite yüzdesi

GİRİŞ ve AMAÇ

Geçmiş yıllarda çocukluk çağı obezitesinin erişkin obezitesi ile bağlantılı olmadığı düşünülmekteydi. Fakat günümüzde yapılan longitudinal çalışmalar özellikle hayatın ikinci on yılında kilo alımı fazlalığının erişkin obezitesi için önemli bir ipucu olduğunu vurgulamaktadır. Çocukluk dönemindeki obezite ve buna bağlı metabolik sendromun erişkin dönemde tip 2 diyabetes mellitus ve ateroskleroz riskini arttırdığı düşünülmektedir (1,2). İnsülin direnci, obezitenin endokrin sistem üzerindeki etkisinin önemli bir göstergesidir. İnsülin direnci ve bunun oluşturduğu oksidatif stres düşük düzeyde sistemik kronik enflamasyona yol açar. İnsülin direncinin oluşturduğu kronik inflamatuvar süreçte visceral yağ dokusu tarafından üretilen, inflamatuvar sinyaller oluşturabilen (proenflamatuvar) sitokinler içinde özellikle TNF- α ve IL-6 ayrı bir öneme sahiptir. Son zamanlarda, bazal C reaktif protein (CRP) serum konsantrasyonunun yağ dokusundan salgılanan IL-6 tarafından düzenlendiği ileri sürülmüştür (3). IL-6 ve CRP serum konsantrasyonları arasındaki ilişki bu hipotezle uyum göstermektedir. CRP'nin serum düzeyi karaciğer fonksiyonu normal olan kişilerde inflamatuvar aktivasyonu gösteren iyi bir parametredir. IL-6 karaciğerde CRP yapımını uyaran bir proenflamatuvar sitokindir. Obez erişkinlerde artmış IL-6 konsantrasyonu, artmış serum CRP düzeyleri ile birlikte bulunur (3, 4). Obeziteyle ilişkili insülin direncinin oluşturduğu düşük yoğunluktaki kronik bir enflamasyonu göstermede CRP den yararlanılabilir. Ancak nonspesifik ve özgünlüğü az olan bir göstergedir.

Serbest oksijen radikalleri normalde küçük miktarda üretilerek damar düz kas hücreleri ve fibroblastların büyümelerinin değerlendirilmesinde ikincil haberci olarak kullanılırlar. Obezitede artmış yağ dokusundan salgılanan proenflamatuvar sitokinler (IL-6, TNF- α , leptin) yüksek miktarda serbest oksijen radikalleri oluşturarak lipid peroksidasyonuna neden olurlar (5). Lipid peroksidasyonu, organizmada oluşan kuvvetli oksidleyici bir radikalın, membranların yapısında yer alan poliansature yağ asidin zincirindeki metilen gruplarından bir hidrojen atomu uzaklaştırması ile başlar. Lipid peroksidasyonunu başlatan başlıca serbest oksijen radikali, hidroksil radikalidir. Lipid

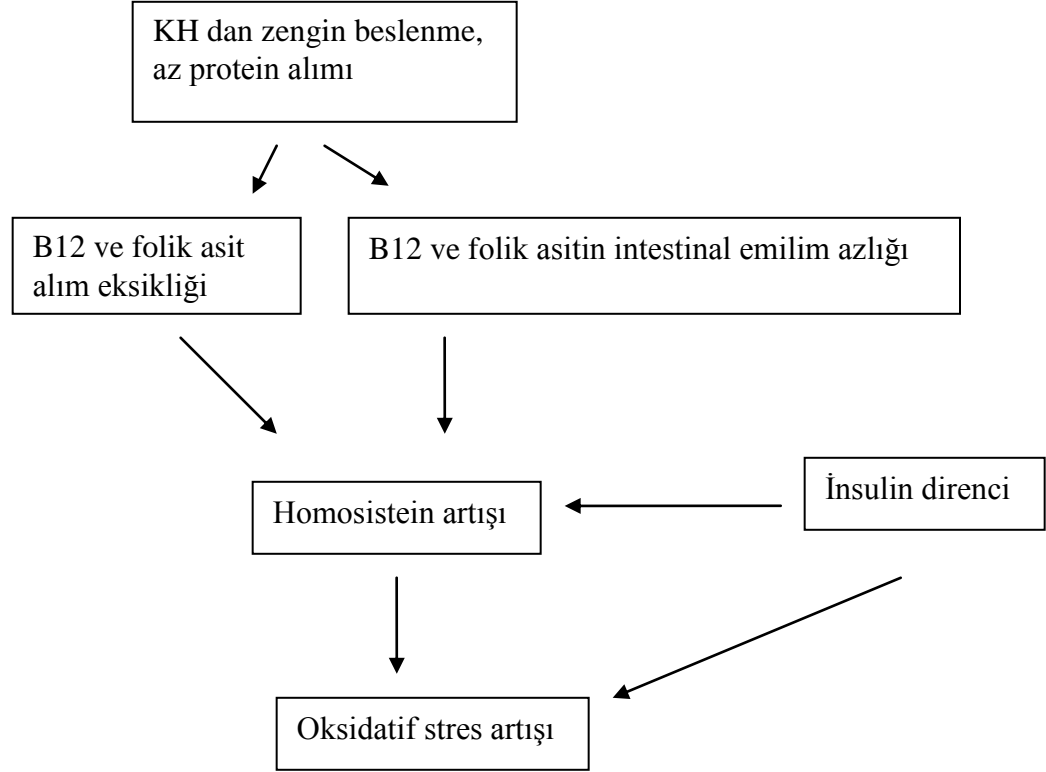
peroksidasyonu membran yapı ve bütünlüğünün bozulması, oluşan serbest radikallerin, çeşitli hücre bileşenleri üzerine etkisi ve son ürünlerin sitotoksik etkileri gibi farklı yollarla hücre hasarına neden olmaktadır (6). Okside LDL endotel hücreler için toksiktir, düz kas hücrelerinde proliferasyona ve vazokonstriksiyona neden olur. Makrofajlar okside LDL 'leri içlerine alarak intima tabakasına penetre olurlar (7). Dolayısı ile LDL nin okside olması aterogenezis olayında önemli bir adımdır. Obezite ile ilişkili insülin direncinde lipid peroksidasyonun bir ürünü olan malondialdehid (MDA) düzeyinin artmış olduğu bilinmektedir (8). Ancak bu da rutinde kullanımı olan pratik bir parametre değildir .

Homosistein serbest radikaller gibi etki gösteren, son yıllarda oksidatif sisteme dahil olduğu kabul edilen ve protein yapısına girmeyen bir amino asittir (9). Diğer taraftan insülin direnci ile yüksek homosistein düzeyi ilişkili bulunmuştur; insülin direnci hiperhomosisteinemi gelişimine katkıda bulunur. Birkaç çalışmada homosisteinin de endotel üzerinde direkt toksik etki ile hidroksil radikallerin oluşumunu artırarak ve oksidasyon yolu ile lipid peroksidasyonunu başlatarak ateroskleroz için zemin oluşturduğu bildirilmiştir (10-13). Ayrıca homosistein ateroskleroza birkaç mekanizma ile eğilim oluşturur;

- Endotel disfonksiyonu (14)
- Vazodilatasyon oluşturarak akımı bozması (15)
- Damar düz kas hücrelerinde proliferasyon (16)
- Artmış koagülopati (17)
- Enflamatuar etkisi (18)

Aşırı karbonhidrat alan çocuklar relatif olarak sebze-meyve ve protein alım eksikliğine maruz kalmaktadır. Aşırı karbonhidrattan zengin beslenme barsak florasını değiştirerek bazı vitamin ve minerallerin emilimini de olumsuz etkilenmektedir. Bu durum homosistein metabolizmasında esansiyel faktör olarak kabul edilen B12 ve folik asit düzeylerinin azalmasına yol açabilmektedir (19). Dolayısı ile obez çocuklarda sıklıkla gözlenen aşırı karbonhidrat alımının insülin direncinden bağımsız olarak homosistein artışına yol açabileceği düşünülebilir. Şekil 1'de obezitede karbonhidrattan zengin,

proteinden fakir beslenmenin ve insulin direncinin homosistein düzeyi ve oksidatif stres üzerindeki olası etkileri gösterilmektedir.



Şekil 1. Obezitede homosistein ve oksidatif stres artışının mekanizması

Osmotik frajilite

Osmotik frajilite testi eritrosit membranının stabilitesi ve fonksiyonunu ölçer. Membranın yağ içeriği membran permeabilitesini etkiler. Membran permabilitesinin artışı osmotik direnci azaltır, diğer bir deyişle osmotik frajiliteyi artırır.

Eritrositler lipid sentezleyemezler ve membranlarında bulunan yağ asitlerinin zincir uzunluğunu, doymamışlık derecesini ve fosfolipid düzeyini değiştiremezler. Eritrosit membranının içeriğini plazma lipoproteinleri ile membran arasındaki lipid alışverişi belirler. Sonuç olarak eritrosit hücre membranındaki lipidlerin düzeyinin ve dağılımının, plazma lipoproteinlerine bağımlı olduğu söylenebilir. Diğer bir deyişle plazmadaki lipoproteinlerin peroksidasyonu kendi lipidini sentezleyemeyen ve plazma ile lipid alışverişinde bulunan eritrosit membranını indirekt olarak etkileyebilir. Membranda gözlenen lipid bileşimindeki değişikliklerin ise membranın fonksiyonel özelliklerini değiştirebileceği bilinmektedir (20). Dolayısı ile membranda yer alan peroksidlenmiş lipidlerin membranın yapı ve bütünlüğünün bozarak (6) geçirgenlik artışına yol açacağı sonucuna varılabilir. Obez çocuklarda olası insulin direnci ve hiperhomosisteineminin meydana getirebileceği oksidatif stresin lipid peroksidasyonuna yol açabileceği ve dolayısı ile osmotik frajiliteyi artırabileceği öngörülebilir.

B12 ve folik asit eksikliğinin osmotik frajiliteyi artırdığına dair herhangi bir bilimsel veri yoktur. Ancak söz konusu vitamin düzeylerinin azalmasının hiperhomosisteinemi oluşturarak oksidatif strese yol açtığı ve dolaylı yoldan eritrosit membran frajilitesini, diğer bir deyişle osmotik frajiliteyi arttırabileceği düşünülebilir.

Bu tez çalışmasında, obez çocuklarda olası insülin direnci sonucunda gelişebilecek oksidatif stresin şiddetinin belirlenmesinde osmotik frajilite testinin kullanılabilirliği ile osmotik frajilitenin hepatosteatoz ve dislipidemi gibi oksidatif stres bulguları ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlandı. Ayrıca osmotik frajilite ile serum homosistein, B12 ve folik asit düzeyleri, insulin direnci arasındaki ilişkinin araştırılması da planlandı.

GENEL BİLGİLER

Oksidatif stres

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. ‘Oksidatif stres’ olarak adlandırılan bu durum özetle: serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (Şekil 2) (21).

Oksijen radikalleri

Oksijen bütün canlılar için vazgeçilmez bir element olup, organik moleküllerin temel yapısal atomlarından birisidir. Bunun yanında, aerobik canlıların enerji metabolizmasındaki rolü nedeniyle oksijen, hayati bir öneme sahiptir. Yaşamları için oksijene ihtiyaç duyan canlılarda da oksijenin yer aldığı biyokimyasal tepkimelerde bazı toksik ürünler de ortaya çıkmaktadır. Oksijenin canlılardaki toksik etkileri başlıca iki tür mekanizma ile gerçekleşmektedir (22-24).

1. Oksijen bazı enzimleri inhibe ederek toksisite oluşturabilir. Bu mekanizmaya örnek olarak oksijenin, glutamat dekarboksilaz enzimini inhibe ederek beyinde GABA düzeyini düşürmesi gösterilmektedir (23).
2. Oksijenin asıl toksik etkisi “oksijen radikalleri” olarak adlandırılan ve oksijenin vücuttaki metabolizması sırasında oluşan reaktif türlerden kaynaklandığı bildirilmektedir (23).

En dış yörüngede eşlenmemiş elektron bulunan molekül ya da molekül gruplarına “radikal “ adı verilmektedir. Radikaller stabil olmayan kararsız bileşiklerdir (23).

Serbest Oksijen Radikalleri Nasıl Oluşur

Biyolojik sistemlerde meydana gelen radikallerin en önemlisi oksijen radikalleridir. Serbest oksijen radikalleri, normal hücre metabolizmasında oksijen içeren pek çok biyokimyasal indirgenme reaksiyonları sonucunda oluşabilmektedir (23-25). Bu işlemde oksijen, elektron transport zincirinde basamaklar halinde suya indirgenmektedir. İndirgenme sonucunda her bir basamakta serbest oksijen radikalleri açığa çıkmaktadır (22, 23, 25).

Vücutta oluşturulan radikaller her zaman tehlikeli kimyasal türler olarak değerlendirilmemelidir. Oksijenin biyokimyasal tepkimelerde kullanılması için reaktif formlarına çevrilmesi zorunludur. Örneğin, steroid yapıdaki çok sayıda bileşiklerin ve biyolojik aktif moleküllerin sentezi ve oksidaz ve hidroksilaz enzimlerinin ve sitotoksik etkilere sahip hücrelerin fonksiyonları için radikal yapımı olmazsa olmaz bir koşuldur (25).

En önemli oksijen radikalleri şunlardır (25, 26)

1. O_2^- (Süperoksid)
2. H_2O_2 (Hidrojen Peroksit)
3. HO^- (Hidroksil)
4. $O_2^{\downarrow\uparrow}$ (Singlet Oksijen)

Süperoksid Radikali (O_2^-)

Canlılarda olduğu ilk gösterilen radikal olan süperoksid, zedeleyici özelliği fazla olmayan bir serbest radikal türevi olup H_2O_2 kaynağıdır. Oksitleyici ve metal iyonları redükleyici etkisi vardır. Bazı biyolojik moleküller aerobik ortamda oksitlenirken süperoksid yapımına neden olmaktadır. Mitokondiride, enerji metabolizması sırasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin % 1-5 kadarı süperoksid yapımı ile sonlanmaktadır. Aktive edilen fagositik lökositlerden bol miktarda süperoksid üretilerek, fagozom içine ve buldukları ortama verilmektedir. Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikalin yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatmaktadır (23, 25, 27, 34). Hücre zarı yüzeyi hücre sitoplazmasına göre daha asidik bir yapıya sahiptir. Süperoksid radikali buradan kolaylıkla bir proton alarak hidrojen peroksit radikalini

oluşturabilmektedir. Hidrojen peroksid çok reaktif bir tür olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonunu başlatabilmekte ve antioksidanları oksitleyebilmektedir (23, 25).

Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Hidrojen Peroksit özellikle proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek, yüksek oksidasyon düzeyindeki reaktif demir formlarını oluşturmaktadır. Bu formdaki demir çok güçlü oksitleyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatabilmektedir (23-25).

Hidroksil Radikali ($HO \cdot$)

Çok reaktif bir ajandır. Normal biyolojik fonksiyonlarda da kullanılmaktadır. Fagositoz ve çeşitli enzimatik katalizlerde üretilmektedir (23, 25, 28, 29). Hidroksil radikali en reaktif radikal olarak bilinmekte ve her moleküle hücum ederek hasar meydana getirebilmektedir. DNA'nın pürin ve pirimin bazları ile etkileşebilmektedir. Özellikle, arasideonik asit gibi doymamış yağ asitlerinin yan zincirlerinden hidrojen atomunu çıkartmakta ve sonuçta su oluşumunu sağlamaktadır. Hidroksil radikali ile oluşan en iyi tanımlanmış biyolojik hasar, "*lipid peroksidasyonu*" olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur (23, 25).

Uyarılmış Oksijen ("singlet oksijen")

Oksijenin uyarılmış şekline "singlet oksijen" denir. Reaktivitesi çok yüksek bir oksijen türüdür. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini oluşturmakta ve hidroksil radikali kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilmektedir (25). Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır. Bu bileşiklerin başında bilirubin, tokoferoller, fenoller, karotenler, DNA, kolesterol, NADPH, triptofan, metionin, sistein ve histidin gibi bileşikler gelmektedir. Bilirubin, karotenler, histidin, metionin ve bazı kimyasal bileşikler singlet oksijeni temizleyerek ona bağlı tepkimeleri inhibe edebilmektedir (23, 25, 30, 31).

Serbest oksijen radikallerinin zararlı etkileri

Serbest radikaller, hücresel lipid, protein ve DNA'da çeşitli derecelerde hasara neden olabilmektedir (25, 31).

Membranların lipid peroksidasyonu

Serbest oksijen radikalleri, hücre ve organel zarlarında lipid peroksidasyonuna neden olabilmektedirler. Hücre zarlarında bulunan çok uzun zincirli doymamış yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyona uğrayabilmektedirler (25,32). Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin yağ asitlerinden hidrojen atomunu çıkarmak için yaptıkları atakla başlamakta ve zincir reaksiyonu şeklinde ilerlemektedir. Lipid peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür (32, 33).

Başlangıçta serbest radikaller, bir lipid karbon merkezli radikalden üretilmiş olan karbon zincirinden, hidrojen atomunu açığa çıkarmaktadır. Sonuçta karbon merkezli radikal oluşmaktadır. Bu lipid radikal, moleküler oksijen ile reaksiyona girer, linoleik asit peroksiradikalinin oluşmasını sağlar ve oksidasyon zincirini başlatabilir. Üretilen peroksiradikal, elektronlarının ve diğer duyarlı yağ asitlerini alarak lipid radikal ve lipid hidroperoksitleri oluşturur. Bunun yanında süperoksit, lipid peroksidasyonunu bitirici etki de gösterebilir (23, 25, 34, 29, 32, 33).

Membran fosfolipidlerinin peroksidasyonu, permeabilitede ve membran akışkanlığında değişikliklere yol açmaktadır. Permeabilite özelliklerinin değişmesi anormal Ca^{+2} girişine yol açarak hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve oksidasyonla fosforilasyonun ayrılmasına yol açabilmektedir (22,25, 33).

Peroksiradikalı, poliansatüre yağ asidi moleküllerini okside edebilmekte, radikallerin ve aldehidlerin ortaya çıkmasına neden olan hidroperoksitlerin meydana gelmesini sağlayabilmektedir. Aldehidler ise bu maddelerin yıkılması sırasında oluşmakta ve uzun ömürlü olduklarından hücre hasarının yayılmasına neden olabilmektedirler. Bu aldehidler arasında en iyi bilinenleri MDA ve 4 hidroksi alkenal'dir. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu MDA oluşumu ile sonuçlanmaktadır (25).

Malondialdehid, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir, ancak lipid peroksidasyonunun derecesi ile korelasyon göstermektedir. Peroksidasyonla oluşan MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerizasyonuna sebep olmaktadır. Bunun sonucunda da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özellikleri değişmektedir (25, 35).

Proteinlerin oksidatif modifikasyonu

Proteinler, serbest radikal hasarına duyarlı moleküllerdir. Serbest radikallerin etkisi ile bu moleküllerin sülfhidril gruplarında hasar meydana gelebilmektedir. Protein moleküllerinin yapısı değişmekte ve oksidasyon reaksiyonları sonucu büyük agregatlar haline dönüşebilmektedirler (25).

DNA lezyonları

Karbonhidratlara etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelmektedir (25).

Enflamatuar eklem hastalıklarında sinovial sıvıya geçen lökositlerden ekstrasellüler sıvıya salınan H_2O_2 ve O_2 , buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asidi parçalamaktadır. Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunduğu için, bunun oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunmaktadır (25, 36).

İnsan Vücudunda Serbest Radikallerinin Hedef Organları

Yüzden fazla hastalık, serbest oksijen radikalleri ile ilişkilendirilmektedir. Serbest radikaller, sinir sisteminde intraventriküler hemoraji, periventriküler lökomalazi, travmatik beyin hasarı ve beyin tümörleri etiopatogenezinde rol oynamaktadır. Gözlerde ise katarakt, retinopati ve maküler dejenerasyon oluşumuna neden olabilmektedir. Akciğer ve solunum sisteminde astım, amfizem, respiratuar distress sendromu ve kronik obstrüktif akciğer hastalığına, böbreklerde ise glomerulonefrit ve renal yetersizlik sırasında doku hasarına neden olmaktadır. Gastrointestinal sistemde nekrotizan enterokolit ve Crohn hastalığı patogenezinde rol oynamakta, ayrıca

hemoglobin ve immün sistem defektleri oluşturmaktadırlar. Yenidoğan dönemindeki fizyolojik ve patolojik sarılıkların etiyojisinde de serbest oksijen radikallerinin rolü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, erken yaşlanma, kanser, otoimmün hastalıklar ve enflamatuar hastalıkların etyopatogeneğinde de suçlanmaktadırlar (37-43).

Antioksidan sistem

Vücutta reaktif oksijen türlerinin düzeylerini kontrol altında tutmak ve oluşturabilecekleri hasarları engellemek için birçok savunma mekanizmaları bulunmaktadır (44, 37).

Serbest radikalleri metabolize eden, serbest radikal oluşumunu önleyen veya serbest radikallerin temizlenmesini arttıran bu maddelere “*antioksidan*” maddeler denilmektedir. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek yada reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedirler. Aerobik hücrelerde pek çok antioksidan sistem bulunmaktadır. Bu antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır (25, 44, 29, 33).

Endojen antioksidanlar, enzim olarak görev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenmektedir.

Enzim olan antioksidanlar, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GP), katalaz (CAT), glutatyon transferaz (GST), glutatyon redüktaz (GR) ve mitokondrial oksidaz sistemidir. Enzim olmayanlar ise, bilirubin, albumin, ürik asit, α -tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin, transferrin, ferritin ve glutatyon gibi maddelerdir. Bunlar oksijen radikallerine karşı ilk savunma sistemini oluşturmaktadırlar (25, 44, 45, 46).

Eksojen antioksidan olarak da allopurinol, folik asit, B12, B2, B5, C vitamini, E vitamini, flavinoidler, asetilsistein, mannitol, adenozin, kalsiyum kanal blokerleri, non steroid antienflamatuar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir (25, 44, 47).

Antioksidanlar ayrıca primer, sekonder ve tersiyer olarak da sınıflandırılmaktadır. Yeni serbest radikal formasyonunu önleyen antioksidanlar primer antioksidanlar olarak adlandırılmaktadır. Örnek olarak SOD, GP, metal bağlayan proteinler, ferritin, seruloplazmin, demir, hemopeksin, haptoglobulin gösterilebilir. Bazıları ise metal iyonları ile reaksiyona girebilecek olan peroksitleri yok ederek serbest radikallerin

oluşumunu önlemektedirler (48). Sekonder antioksidanlar, zincir kırıcı reaksiyon ile serbest radikalleri uzaklaştırmaktadırlar. Bilirubin, E vitamini, C vitamini, β -karoten, ürik asit, α -tokoferol ve albumin gibi maddeler bu sınıfta yer almaktadırlar. Lipid peroksidasyon zincirini kıran bir antioksidan olan α -tokoferol hücre zarında bulunmaktadır. Askorbik asit suda erimekte, radikal toplayıcı olarak rol almakta ve E vitamininin etkisini arttırmaktadır. Ürik asit ksantin oksidazı inhibe ederek serbest radikal oluşumunu azaltmaktadır (48). Tersiyer antioksidanlar, serbest radikaller tarafından hasar gören biyomolekülleri onarırlar. DNA'yı onaran enzimler bu grupta yer almaktadırlar (48, 49).

Antioksidan etki tipleri

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler

1- Toplayıcı etki (Scavenging etki): Serbest oksijen radikallerini tutma ya da çok daha zayıf yeni bir moleküle çevirme işlemine "toplayıcı etki" denilmektedir. Bilirubin, antioksidan enzimler, trakeobronşial mukus ve küçük moleküller bu tip bir etki göstermektedirler (25, 50).

2- Bastırıcı etki: Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip, onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan ya da inaktif biçime dönüştüren etki "bastırıcı etki" olarak adlandırılmaktadır. Vitaminler, bu tarz bir etkiye sahiptirler. Bilirubin bu tarz antioksidan etkisi de vardır (25, 30).

3- Zincir kırıcı: Serbest oksijen radikallerine bağlanarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkiye "zincir kırıcı etki" denir. Bilirubin, hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler (25, 51, 52).

4- Onarıcı etki: Onarıcı etki üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Hasar görmüş DNA molekülünü tamir eden enzimler bu guruba örnek olarak verilebilir (25, 49).

Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz (SOD)

SOD, substrat olarak serbest oksijen radikallerini kullanan ve süperoksiti hidrojen perokside çeviren bir metalloenzimdir. Bu reaksiyon "oksidatif strese karşı ilk savunma"

olarak da adlandırılmaktadır. Çünkü, süperoksit zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır. Bu sistem sayesinde hücrel kompartmanlardaki süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulmaktadır. Lösemi, iskemi, hepatit, müsküler distrofi, respiratuar distres sendromu, böbrek yetersizliği, Fankoni anemisi, akciğer enfeksiyonları ve motor nöron hastalıkları gibi serbest radikal açığa çıkaran olaylarda ve hastalıklarda koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir (25, 44, 29, 53).

Aynı zamanda SOD, lipid peroksidasyonunu da inhibe etmektedir. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır. SOD'nin ekstrasellüler aktivitesi çok düşüktür (25).

Katalaz (CAT)

Katalaz peroksisomlarda bulunan bir enzimdir. Hidrojen peroksidi su ve oksijene ayırmaktadır. Katalaz yapısında protoporfirin-IX, Fe (Hem) grubu içerir. Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranda yüksek miktarda bulunmaktadır. Katalaz hücreyi kendi respiratuar patlamasına karşı koruyarak hizmet etmektedir (44, 53).

Glutasyon Peroksidaz (GP)

GP, pek çok hücrede sitozollerde bulunan bir enzimdir. Sitozol ve mitokondrilerde SOD tarafından oluşturulan hidrojen peroksit ve yağ asidi hidroperoksitlerini ortadan kaldırmaktadır. Ancak kapasitesi sınırlıdır. Düşük hidrojen peroksit konsantrasyonunda çalışmaktadır. Kofaktör olarak selenyum elementini kullanır (25, 29, 53). Hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin indirgenmesiyle oksitlenen glutasyon, glutasyon redüktaz enzimi ve başlıca pentoz fosfat yolundan sağlanan NADPH yardımıyla indirgenerek reaksiyonların devamını sağlar (25).

Glutasyon peroksidaz fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlara sahiptir. Diğer antioksidanlarla birlikte GP, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu, fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. Eritrositlerde de GP oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. Glutasyon peroksidaz aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar. Yapılan çalışmalarda kord kanında glutasyon peroksidaz ve total antioksidan düşüklüğü olan bebeklerde DNA hasarının yüksek olduğu gösterilmiş ve doğumda oksijen radikallerinin oluşumunun arttığı ifade edilmiştir (25, 33, 35).

Glutasyon-S-Transferazlar (GST)

Organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev almaktadırlar. Başta araşidonik asit ve linoleat hidroperoksitleri olmak üzere lipid hidroperoksidlere karşı glutasyon-S-transferazlar “Selenyum”dan bağımsız aktivite göstermektedirler. Antioksidan aktivitelerine ek olarak başka biyokimyasal fonksiyonlara da sahip olup bilirubin, hem ve bazı kortikosteroidler gibi endojen maddelere geri dönüşümsüz olarak bağlanarak bunların hücre içi transportunda da görev almaktadırlar (25).

Glutasyon Redüktaz (GR)

Glutasyon peroksidaz tarafından hidrojen peroksit ve diğer lipid peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında glutasyon, okside glutatyona dönüşmektedir. Oksidasyona uğramış bu yapıyı tekrar kullanmak için redükte glutatyona dönüştüren enzim glutasyon redüktazdır (25).

Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz süperoksit radikalini suya çevirerek etki göstermektedir (25).

Total Antioksidan Kapasite

Fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan defans sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemlidir. Çünkü kan antioksidanların vücudun tüm bölümlerine taşınmasını ve dağıtımını gerçekleştirmektedir.

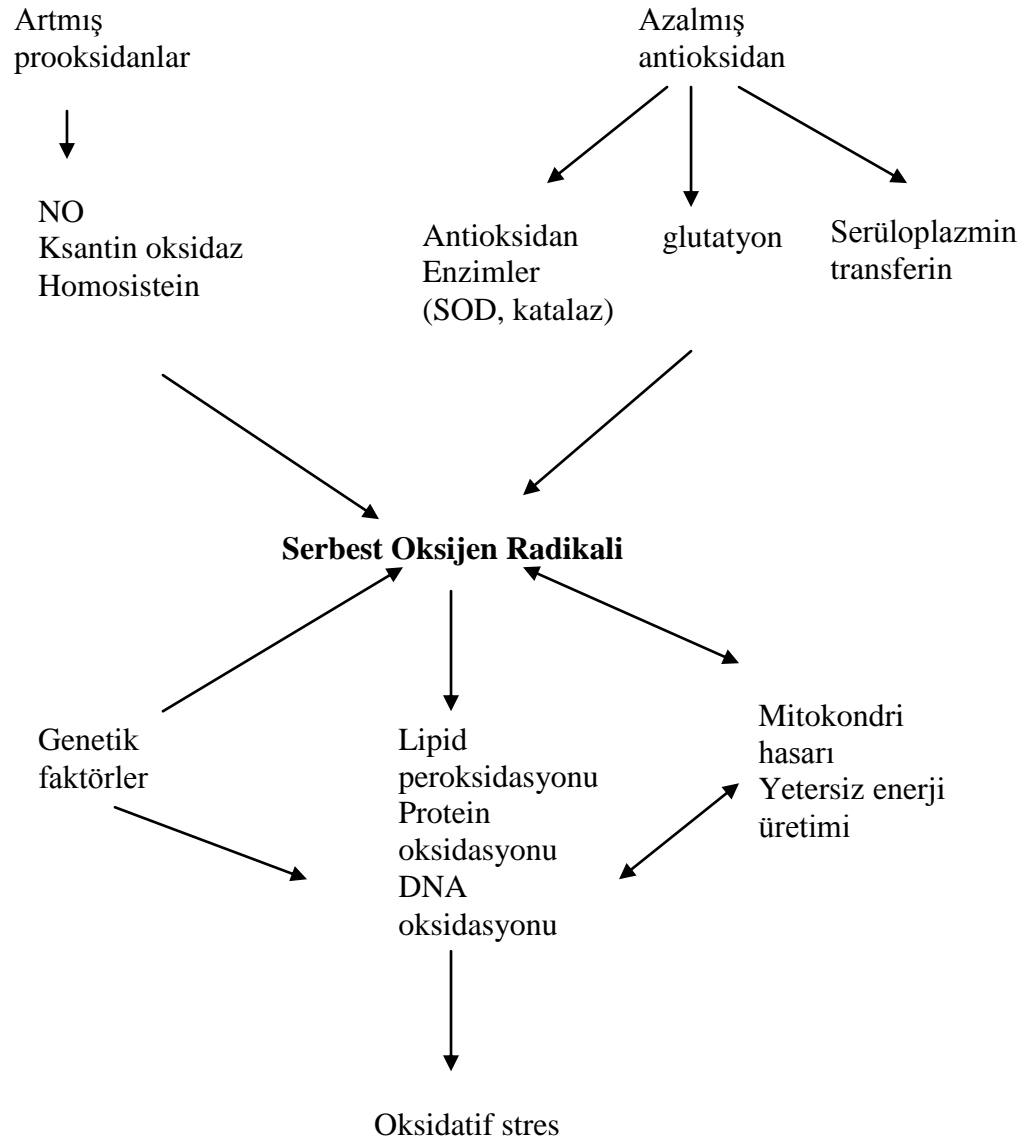
Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada bilirubin, serbest demiri toplayan transferin, seruloplazmin, ürik asit, E vitamini ve C vitamini yanında serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır (52).

Albumin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin %85'inden fazlasını oluşturmaktadır. Bunun nedeni, kanda bilirubin, glutatyon, flavinoidler, alfa tokoferol ve beta karoten gibi antioksidan sistemin diğer komponentlerine nazaran albumin, ürik asit ve askorbik asit seviyelerinin daha fazla olmasıdır (54).

Plazmada antioksidanlar birbirleri ile etkileşim içinde bulunurlar. Genel olarak bu maddeler sinerjistik olarak çalışmaktadırlar. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferolün yeniden aktifleşmesini sağlaması gösterilebilir. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir. Örneğin yenidoğanda postnatal dönemde fizyolojik şartlarda plazmada ürik asit, C vitamini ve sülfhidril grupları azalırken, bilirubin ve E vitamini düzeyleri artmaktadır. Dolayısıyla ile total antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek antioksidan değerlerinin ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada, bireysel antioksidanlardan çok bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (54).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, artmış serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonunun, birçok hastalığın patogenezinde rol aldığını göstermektedir. Miyokard enfarktüsü, nörolojik hastalıklar, astım, diabetes mellitus, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, kanser dahil birçok hastalığın oksidatif stres ile ilişkisi gösterilmiştir (55-61).

Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA ve karbohidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve de yapılarının bozulmalarına neden olurlar. Biyolojik sistemlerdeki reaktif oksijen türleri, süperoksit anyonu, hidroksil radikali, nitrik oksit, peroksil radikali ve serbest radikaller oksidatif stresin en önemli nedenlerini oluştururlar (62). Serbest radikal zincir reaksiyonları genellikle, moleküllerden H atomunun uzaklaştırılmasıyla başlar. Lipid peroksidasyonu serbest radikal zincir reaksiyonu için iyi bir örnektir (doymamış yağ asitlerinin hücre membranlarında ve lipoproteinlerdeki oksidasyonu). Bu reaksiyonun özellikle aterosklerozun gelişiminde çok önemli olduğu araştırmacıların savları arasında bulunmaktadır (63).



Şekil 2. Oksidatif stresin oluşum mekanizması

Homosistein ve vitamin B12

Homosistein

Homosistein metionin metabolizması sırasında oluşan bir maddedir. Açlık sırasında homosistein düzeyi normal olan hastalarda methionin yükleme testi sonrası gelişen abartılı homosistein yüksekliği hiperhomosisteinemi olarak tanımlanır (64, 65).

Homosistein yüksekliği de prematür vasküler hastalık ile ilişkili bulunmuştur. Homosistenin zararlı etkilerinden korunmak için açlık homosistein düzeyi kadar metionin yükleme sonrası homosistein düzeyde normal olmalıdır (66).

Homosisteinin zararlı etkileri:

Tromboz:

Homosistein prokoagülan faktörlerin aktivasyonunu artırır, antikoagülan faktörleri inaktive eder (67, 68).

Vasküler büyüme:

Homosistein bozulmuş antioksidan aktivite zemininde trombosit büyüme faktörünün vasküler düz kas hücreleri üzerindeki mitojenik aktivitesini artırır. Artmış homosistein düzeyi karotis intima media duvar kalınlığının artışına neden olur (69, 70).

Ateroskleroz:

Homosistein vasküler endotel hücrelerinde DNA sentezini inhibe eder. Nötrofiller endotel yüzeyine göçeder. Endotel hücrelerine zarar verir (71, 72).

Yüksek homosistein endotel hücrelerinde NO üretimini bozar. Normalde endotel hücresi NO ile homosisteini detoksifiye eder. Homosisteinin sülfidril grubunun nitrozasyonu hidrojen peroksid oluşumunu önler. S-nitrozo-homosisteinde trombosit inhibitörü ve vazodilatatördür.

Homosisteinin otooksidasyonu hidroksil ve süperoksid radikallerin oluşumuna neden olur. Bu radikaller LDL oksidasyonunu uyarır (73).

Oksidan etki:

Homosistein prooksidan özelliği ile vasküler düz kas hücrelerinin büyümesine neden olabilir (74).

Homosistein oksidatif strese şu şekilde neden olmaktadır: plazmada homosistein hızla homosistein–disülfid bileşikleri ve homosistein tiyolakton’a dönüşür. Bu formları kendiliğinden otooksidasyona uğrarlar. Bu otooksidasyon sonucunda süperoksit anyon radikali (O_2^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) oluştururlar. Homosisteinin indüklediği oksidan stres plazma sistein seviyesinde düşme yaparken beraberinde de plazma sistin düzeyini artırır (75, 76). O_2^- ve HO radikalleri endotel yüzeyinde ve plazmada bulunan lipoprotein partiküllerini etkileyerek lipid peroksidasyonuna neden olurlar (77). Bu da aterotrombotik olayların başlamasına neden olur. Normal endotel hücreleri homosisteinin bu toksik etkisini önlemek için nitrik oksid yada S-nitrosotiyol salarak “*S-nitroso-homosistein*” oluştururlar (72). S-nitrosotiyol trombosit içerisindeki cGMP düzeyini artırarak trombosit fonksiyonlarını inhibe eder. Fakat uzun süreli homosistein yüksekliğine endotel hücreleri NO üreterek karşı koyamaz ve zedelenme başlar.

Homosisteinin oluşturduğu bu oksidatif stres sadece damar endotelinde sınırlı kalmamaktadır. Tüm bu oksidatif etkileri protein yapısındaki bileşikleri de etkilemektedir. Oluşan bu oksidatif strese kan hücrelerinin, özellikle trombositlerin etkisi ilgi çekicidir. Homosisteinin invitro olarak glutatyon peroksidaz aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (78). Bu inhibisyonun tiol gruplarında azalmaya, antioksidan cevapta düşmeye neden olduğu ileri sürülmüştür (79). İnvivo yapılan bir çalışmada da homosistein yüksekliğinde endotel yüzeyindeki ve plazmada bulunan LDL parçalarının okside olduğu, bu oksidasyona trombositlerin glutatyon peroksidaz üzerinden verdiği cevabın azaldığı gösterilmiştir (80).

Açlıkta normal homosistein düzeyi 5-15 μ mol/l dir. Kang ve arkadaşları (81) hiperhomosisteinemiği 3 ayrı gruba sınıflandırmışlardır.

- a- Orta risk : 16-30 μ mol/l
- b- Ara risk: 31-100 μ mol/l
- c- Ciddi risk: > 100 μ mol/l

Hiperhomosisteinemi (72)

Hiperhomosisteineminin

- a- Fizyolojik
 - İlerlemiş yaş
 - Erkek cinsiyet
 - Menapoz
- b- Yaşam stili
 - Sigara kullanımı
 - Kahve tüketimi
- c- Vitamin eksikliği
 - B12, folik asit ve B6 eksikliği
- d- Sistemik hastalık
 - pernisyöz anemi
 - ciddi hepatik yetersizlik
 - renal bozukluk
 - diabetes mellitus
 - psöriazis
 - hipotiroidi
 - SLE
 - anoreksiya nevroza
 - ALL
- e- İlaçlar
 - Folat antagonistleri
 - Methotreksat
 - Fenitoin
 - Karbamazepin
 - Vitamin B6 antagonistleri
 - Teofilin
 - Oral kontraseptifler
 - Nikotin
 - Metformin,tiiazid diüretikler, kolestipol

Hiperhomosisteinemi tedavisinde B6, B12 ve folik asit kullanılır.

Folik asit

Farklı toplumlarda yapılmış çalışmalarda folik asit takviyesinin plazma homosistein konsantrasyonunu etkilediği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda tercih edilen folik asit dozu 0.65 ile 10 mg/gün arasında değişmiştir (82).

Vitamin B12 (Kobalamin)

İnsanda kalın bağırsakta bakteriler tarafından B12 vitamini sentez edilir, fakat absorbe olamaz. İnsan ince bağırsağında da bakteriler tarafından bir miktar B12 vitamini sentez edilir ve emilebilir. Buna rağmen sentez edilen ve emilen miktar değişen intestinal floraya bağlı olarak çok az ve yetersizdir. İnsanlar için B12 vitamininin en önemli kaynakları karaciğer, kırmızı et, yumurta, peynir ve süt gibi hayvansal gıdalardır. Gıdalarda B12 vitamini konsantrasyonu en fazla karaciğer ve böbrekte bulunur, her birinin 100 gramı 100 µg B12 vitamini ihtiva eder. Ayrıca deniz ürünlerinde de B12 vitamini bulunmaktadır. Baklagil türleri hariç, bitkisel besinlerde normal olarak B₁₂ vitamini bulunmaz. Baklagil türü bitkilerde ise kök kısmında simbiyotik olarak yaşayan bazı mikroorganizmalar tarafından B12 vitamini sentez edilir, daha sonra baklagiller tarafından asimile edilerek tanelerin içine alınır (83-85).

Gıdaların çoğunda B12 vitamini peptid bağları aracılığıyla proteinlere bağlı olup, nötral ve asidik ortamda ısıya dayanıklıdır ve besinin ısıtılması sonucu fazla kaybolmaz. İlaç olarak kullanılan B12 vitamini "*Streptomyces griseus*" türü mantar kültürlerinden izolasyon yoluyla elde edilir (84, 86-88).

Anne serumu ile anne sütündeki B12 vitamini düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon vardır. Anne sütünde ortalama 0.2-1.0 µg/L B12 vitamini bulunur. Metilkobalamin anne serumunda olduğu gibi, benzer oranda anne sütünde en fazla bulunan temel kobalamindir. İnek sütünde en çok Adenozil kobalamin bulunur, fakat kurutulduktan sonra geriye sadece hidroskobalamin kalır (89, 90).

İnsan için gerekli olan B12 vitamininin hepsi hayvansal gıdalardan sağlandığından, diyetle yetersiz B12 vitamini alımı kobalamin eksikliğinin önemli bir sebebidir. Farklı toplumlarda hem diyete bağlı normal kobalamin gereksinimi miktarı, hem de diyete bağlı kobalamin eksikliğinin sıklığı çok iyi tespit edilmemiştir. Birçok ülkede yetişkinlerde ortalama kobalamin alımının 1 µg/günden daha az olduğunu tahmin etmektedir (86, 91).

B12 orta düzeydeki homosistein düzeyini azaltmada oldukça güçlü bir vitamindir. Sebze ve meyveler yüksek ısı ve dondurulma işlemi sonucu içerdikleri folik asitin % 90 oranında kaybederler. Sadece sebze diyeti folik asit alımını artırır ancak B12 eksikliği yaratır (92-93). Birkaç çalışmada lipid düşürücü ilaçların homosistein düzeyini

arttırdığı ileri sürülmüştür (94). Glukokortikoid kullanımı kas hücrelerinin yıkımını artırarak kas hücreleri tarafından B12 alımını azaltır ve serum B12 düzeyinin artışına neden olur. Tiroidektomi olan hastalarda B12 düzeyi azalır. B12 düzeyinin azalması glukozun metabolimasındaki bazı enzimlerin aktivitesinin azalmasına neden olur (95). Obez çocuk ve erişkinlerin düşük B12 düzeyi için bir risk grubu olduğu bildirilmiştir (96).

B12 Vitamini Gereksinimi

B12 vitamini için alınması gereken günlük miktarlar yaş gruplarına göre Tablo 1.'de verilmiştir (97).

Tablo1. B12 vitamini için önerilen günlük alım miktarları

Yaş grupları	Yaş	mcg/gün
Çocuk		0,9-1,8
Adolesan	14-18	2,4
Yetişkin	19-50	2,4
	>50	2,4
Hamileller	Tüm yaşlarda	2,6
Emzirenlerde	Tüm yaşlarda	2,8

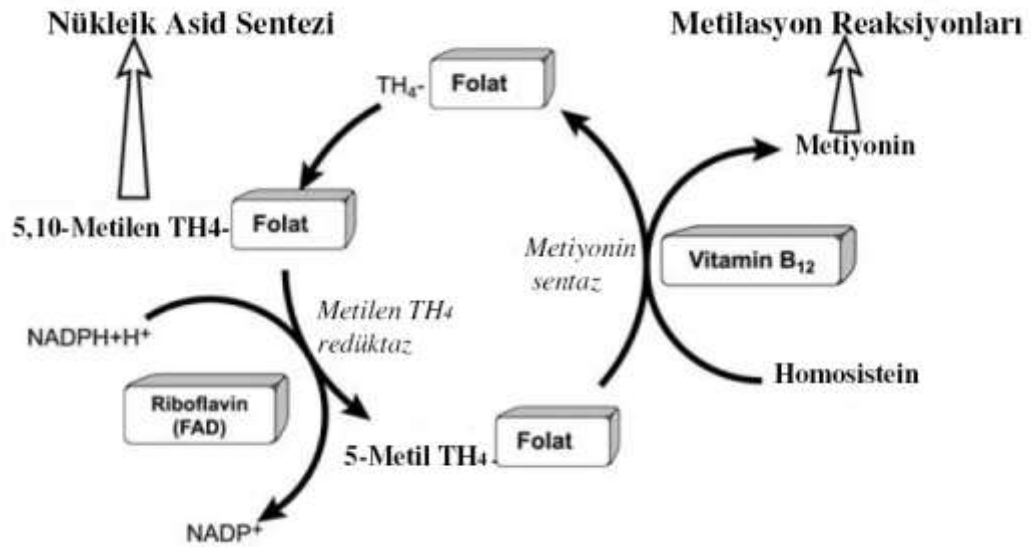
Komplike pernisiyöz anemisi olmayan hastalara, B12 vitamininin 0,1 µg/gün kadar çok az miktarı bile parenteral verildiğinde minimal hematopoetik cevap oluşacaktır. Bu miktar eksikliğin bütün bulgu ve belirtilerini önler ve B12 vitamini serum seviyelerinin normal sınırlar içinde devamını sağlar. Fakat 0.1 µg'in emilimini garanti altına almak için ağız yoluyla daha fazla B12 vitamini alımı gereklidir (97).

Yapılan çalışmalarda DNA hipometilasyonu, kromozom kırılmaları, urasil depolanması ve mikronükleus formasyonunu minimize etmek için B12 vitamini plazma konsantrasyonunun >300 pmol/L (= 406 pg/ml) ve plazma homosistein konsantrasyonunun <7.5 µmol/L olması gerektiği bildirilmiştir. Bu konsantrasyonlar

için önerilen temel alımlara ilaveten 2 µgr günlük B12 vitamin alınması gerekmektedir. Plasebo kontrollü doz - cevap şeklindeki çalışmada genç erişkinlerde genomik stabilite için günlük folik asid alımının 700 µgr/gün ve vitamin B12 alımının 7 µgr/gün olması gerektiği gösterilmiştir (98). Bu da önerilen miktarların çok üzerindedir (Tablo 1).

B12 vitamin eksikliğinde DNA hasarı;

B12 vitamini homosisteinin, “*metiyonin sentaz*”enzimi tarafından metiyonine dönüştürülmesi reaksiyonunda koenzim olarak görev alır. Bu reaksiyonla kenetli olarak 5-metil tetrahidrofolat da tetrahidrofolata dönüşür (86).



Şekil 3. B12-Homosistein döngüsü

Bu reaksiyon sonucu oluşan ürünlerden biri olan metiyoninin sentezi esas olarak bu reaksiyonla gerçekleşir. Metiyonin, metiyonin adenozil transferaz enzimi ile S-adenozil metiyonine (SAM) dönüşür. SAM'in başta DNA olmak üzere, RNA, proteinler, fosfolipidler gibi pek çok moleküle “*metil vericisi*” olma özelliği vardır (86).

SAM, metil grubunu kaybetmesinden sonra oluşan S-adenozil homosistein (SAH), SAH-hidrolaz enzimi ile adenozin ve homosisteine dönüşür. Adenozin, adenozin nükleotidine ya da inozin'e dönüşür. Homosistein tekrar remetilasyon yoluna girebildiği gibi B6 vitamini katalizörlüğünde sistatyonin sentetaz enzimi ile sistatyonin'e, o da sistein ve glutatyona dönüşür. B12 vitamini ve/veya folat eksikliğinde SAM oluşumu azalır, buna

bağlı metilasyon olmadığı gibi, homosistein birikime uğrar ve toksik etki gösterir. Ayrıca glutatyon ve sisteinin antioksidan etkileri azalır (86, 99). B12 vitamin eksikliğinde S-adenozil metiyonin oluşamamasına bağlı DNA'nın metilasyonu azalır. Metilasyon DNA'nın kararlı gen ekspresyonu ve uyumu için gereklidir. Metile olamayan DNA da abazik alanlar, zincir kırıkları, onarım bozuklukları ve proto-onkogen aktivasyonu oluşmaktadır. Sonuçta DNA, alternatif yollardan metilasyona uğrar ve bu durum kanser gelişimine neden olur (98, 100-103).

Obezite ve oksidatif stres

Obez olguların plazma lipoproteinlerinde, eritrosit membran lipidlerinde ve çeşitli dokularında lipid peroksidasyonunun arttığı, yapılan çalışmalar sonucu görülmüştür. Bu artışın daha fazla enzimatik (araşidonik asit yolu) ya da nonenzimatik lipid peroksidasyonundan mı kaynaklandığı bilinmemektedir. Lipid peroksidasyonu, hem yaygın vasküler inflamasyon sonucu aktifleşen lipooksijenaz yolu ile prostoglandinlerden, hem de serbest radikaller ve geçiş metallerinin etkisi ile endotelial ve fagositik hücrelerin membranlarında bulunan lipidlerden, nonenzimatik yolla oluşmaktadır. Daha sonra her iki yola ait ürünlerin, karşılıklı olarak birbirlerini aktive ederek, lipid peroksidasyonunu artırdıkları bildirilmiştir (104-106).

İnsulin anabolik bir hormondur. Yemek sonrası artan glukoz ve aminoasitlerin etkisi ile pankreasdan salgılanır. Karaciğerde glukoz üretimini (glukoneogenez ve glikojenolizi) azaltır, iskelet kası ve yağ dokusuna glukoz girişini artırır. İnsulin yağ metabolizmasını da etkiler. Karaciğer ve yağ hücrelerinde lipid sentezini artırır. Yağ dokusundan yağ asidi serbestleşmesini azaltır.

Endotelial nitrik oksid sentetaz (NOS) argininden nitrik oksid (NO) sentezini sağlar. Enzim aktivitesi için ortamda asimetrik dimetil arginin (ADMA) olmaması gerekir. NO düz kas hücreleri içine diffüze olur. Vasküler düz kas hücreleri içinde c-GMP düzeyi artar ve vazodilatasyon gerçekleşir. İnsulin NO sentezini artırarak kan akımını artırır. İnsulin direnci NO sentezinin bozulmasına ve endotel disfonksiyonuna neden olur (107).

İnsulin direnci ve metabolik sendrom

Obezite dünyada en önemli halk sağlığı problemi olarak malnütrisyonun ve AIDS'in önüne geçmiştir (108). Son 20 yılda çocukluk çağı obezitesi prevalansı tüm dünyada büyük bir artış göstermiştir (109). Gelişmiş ülkelerde kentlerde yaşayan yoksullar muhtemelen hem beslenme alışkanlıkları, hem de sınırlı fiziksel aktivite olanakları neden ile şişmanlığa daha yatkın olmaktadır (110, 111). Tersine, gelişmekte olan ülkelerde, batı hayat tarzına uygun ve öncekine göre daha yüksek düzeylerde yağ ve şeker içeren diyet geçiş nedeni ile toplumun sosyoekonomik düzeyi yüksek kesiminde daha sık olarak gözlenmektedir (112, 113).

Obezitenin erişkin döneme kadar devam etmesi çocukluk çağı obezitesinin en ciddi sonucunu oluşturmaktadır. Yetişkin obezitesi hastalıkla ilişkilidir (110, 114); çocuklarda ise obezite-hastalık ilişkisi erişkinlerden çok daha zayıftır. Ancak yetişkin obezitesi hem hastalık, hem çocukluk çağı obezitesi ile ilişki gösterir. Çocukluk çağı obezitesi ile erişkin dönemde hastalık ilişkisine (115-117) ise erişkin obezitesi aracılık eder (118).

Obezite insülin rezistansı açısından bir risk faktörü veya gösterge olarak karşımıza çıkmaktadır (119). Obez çocuklarda insülin duyarlılığı azalmadan önce insülin sekresyonunun arttığı gösterilmiştir (120). Üç-beş gün süren kronik fizyolojik hiperinsulineminin sağlıklı genç bireylerde insülin rezistansına yol açtığı saptanmıştır (121).

Arslanian ve Suprasongsin (122) sağlıklı çocuklarda total yağ dokusu miktarının insülin duyarlılığının primer belirleyicisi olduğunu göstermişlerdir. Obez adolesan kızlarda visceral yağ miktarının insülin duyarlılığının azalmasında önemli rol oynadığı saptanmışsa da (123), puberte sırasında gözlenen visceral yağ miktarındaki değişikliklerin insülin duyarlılığının azalması ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (124).

Obezitede insülin rezistansı glukoz metabolizması yanında lipid metabolizmasını da etkilemektedir. Obez adolesanlarda obez olmayan kontrollere göre insülinin plazma serbest yağ asidi düzeyleri üzerindeki supresif etkisi azalmış bulunmuştur (125).

Metabolik sendrom ilk kez 1988'de Reaven tarafından tanımlanmıştır. Obezite ile insülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi, Tip 2 Diyabet ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir. Erişkin yaş grubunda metabolik sendrom tanımlamasında, NCEP ATP III (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı, Erişkin Tedavi Paneli III), WHO (Dünya sağlık örgütü), EGIR (Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu), IDF (Uluslar arası Diyabet Federasyonu) farklı kriterler kullanmıştır. Çocuklarda erişkin kriterleri kullanılması uygun değildir. Çünkü, erişkin "cut-off" değerleri çocuklarınkinden farklıdır, ayrıca çocuklarda "cut-off" değerleri cinsiyet ve yaşa göre değişmektedir. İnsülin düzeyinin normal aralığı her yaş grubunda farklıdır ve pubertede fizyolojik insülin direnci vardır. Santral obeziteyi tanımlamada kullanılan bel çevresi referanslarındaki etnik farklılık ve bazal lipid düzeylerinin değişik ırklarda farklılık göstermesi bir diğer sorundur (126).

Metabolik sendrom etyopatogenezinde insülin direnci yanında bazı metabolik ve patolojik faktörler de yer almaktadır. Bunlar, inflamatuvar faktörler, adipositokinler, yaşam tarzı, etnik ve genetik faktörlerdir (126). Bütün bunlar oksidatif strese yol açmakta ve zaman içinde metabolik sendrom bulguları ile karşımıza çıkmaktadır.

İnsülin direnci β -hücrelerinde lipotoksik ve glukotoksik etki ile β -hücrelerinde fonksiyon bozukluğuna ve Tip 2 Diyabet gelişimine zemin hazırlamaktadır. Yakın dönemde ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 69 obez adolesanda bozulmuş glukoz toleransı oldukça yüksek oranda (% 27.5) bildirilmiştir (127). Kliniğimizde yapılmış bir diğer çalışmada obez adolesan kızlarda % 6 oranında bozulmuş glukoz toleransı, % 6 oranında diyabetes mellitus saptanmıştır (128). Tip 2 Diyabet obez çocuk ve adolesanlarda değişik çalışmalarda % 0 ile % 1.5 oranında saptanmıştır (129-131). Sadece obez adolesanlarda ise % 4 ve % 4.3 oranında bildirilmiştir (127, 131-133).

Metabolik sendrom ile ilişkili diğer hastalıklar; alkolik olmayan karaciğer hastalığı ve polikistik over dir (126).

Yağ dokusu ve enflamasyon

Hem diabetik hem de diabetik olmayan obez kişilerde, obezite ile insülin direnci arasında güçlü bir ilişki vardır (134). VKİ 20'den 30'a çıktığında diabet riski 11 kat artar (135). Obez olan her hastaya insülin direnci eşlik etse de, insülin direncinin derecesi değişkendir ve obezite, insülin direnci ve tip-2 diabet arasındaki ilişki tam olarak anlaşılammıştır. Obezite, yağ dokusunun artmasını gösterir. Obezite ile ilişkili insülin direncinin bir açıklaması, bazı kişileri diğerlerine göre daha çok insülin dirençli hale getiren faktörlerin yağ dokusunca salınmasıdır. Bu adipozit ürünleri TNF- α , CRP, IL-6, IL-2, leptin, grelin, resistin ve adiponektin'dir (2). Yağ kitlesi arttıkça insülin direncinin ortaya çıkması ile ilişkin en olası aday faktörler arasında, serbest yağ asitleri (SYA), TNF- α , leptin yer almaktadır (136). İnsülin direnci ile ilişkili olan visceral obeziteli hastalarda, sialik asit, CRP, IL-2 ve IL-6 gibi akut faz proteinlerinde bir artış olur (137).

Obezitede başta gelen değişiklik, adipozitlerde triaçilgliserol birikimi olarak kabul edilmekte ve artmış adipoz doku kitlesi ile ilişkili bir faktörün diğer dokularda insülin direnci gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir. En belirgin aday, uygunsuz olarak artan SYA konsantrasyonlarıdır. Dolaşıma SYA dağıtımının artmasının insülin direncini başlatabileceği gösterilmiştir (138). Adipozitlerden lipoliz ile serbestleşen SYA'nın dolaşımdaki düzeyleri obezitede artar (139). Bazal lipoliz hızı, yağ kitlesi arttıkça yükselir, ancak altta yatan mekanizma bilinmemektedir. Yüksek SYA düzeylerinin glukoz-yağ asidi döngüsü yoluyla, karaciğer ve kasta insülin duyarsızlığını uyarabileceği düşünülmektedir (140). Kasta SYA oksidasyonu sonucunda oluşan asetil-CoA piruvat dehidrogenazı inhibe ederek glukoz kullanımının azalmasına yol açar. Sonuç olarak ortaya çıkan hücre içi glukoz artışı, glukozu hücre içine girmeye yönlendiren transmembran konsantrasyon gradyentini düşürür ve glukoz alımında ikincil bir azalmaya neden olur. Karaciğerde asetil-CoA birikimi de piruvat karboksilazı inhibe edip, glukoneogenezi uyararak, glukoz metabolizması üzerinde etki gösterir. Bu nedenle artmış SYA konsantrasyonları hepatik glukoz üretiminin artmasına ve kas tarafından glukoz alımının azalmasına yol açar. Böylece kan glukoz konsantrasyonunu arttırma eğilimi gösterir ve insülinin etkisine etkili bir biçimde karşı koyar. Artmış SYA konsantrasyonları ayrıca insülinin karaciğer tarafından dolaşıma verilmesini inhibe ederek, dolaşımdaki insülin konsantrasyonlarını daha da azaltır. Portal dolaşıma

doğrudan salgılanan SYA, doğrudan karaciğere gönderildiği için özellikle diabetojenik olabilir. Bu viseral yağ depolanması ile insülin arasında var olduğu bildirilen ilişkiyi de açıklayabilir (139, 141).

Insülin direncinde rol oynayabilecek yağ dokusu sekresyon ürünlerinden biri de IL-6'dır. IL-6 adipozitler, yağ dokusu destek hücrelerindeki içeren bir çok hücre tarafından salgılanır (141, 143). IL-6'nın, yağ dokusu lipoprotein lipaz (LPL) aktivite azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (144, 145). Obez kişilerin adipozitlerinde IL-6 sekresyonu artmıştır (146) ve dolaşımdaki bir hormon veya lokal bir ayarlayıcı gibi insülin üzerinde etkisi olabilir.

Sitokin yapımı ile obeziteyle ilişkili insülin direnci arasındaki en tutarlı açıklama, yağ dokusu tarafından artmış TNF- α ve IL-6 sekresyonudur. Plazma IL-6 seviyesi ile insülin duyarlılığı ilişkisi çok güçlüdür ve oldukça belirgin bir ters orantı vardır. İnsüline en dirençli grup ile en hassas grup arasında IL-6 seviyesi bakımından 5 kat fark bulunmuştur (145). Bastard ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; IL-6, TNF- α , Leptin, CRP ve diğer inflamatuvar belirteçlerin dolaşımdaki konsantrasyonlarını, diabeti olan ve olmayan obez kadınlarda, sağlıklı zayıf kadınlara kıyasla daha yüksek bulmuşlardır (147). IL-6 TNF- α ve leptin serum konsantrasyonlarının bu kişilerin VKİ değerleri ile belirgin korelasyon içinde olmaları, bu sitokinlerin dolaşımdaki konsantrasyonlarının kısmen de olsa yağ dokusu üretimini yansıttığını göstermektedir. CRP, akut faz inflamatuvar proteindir ve insanlarda IL-6, IL-1 ve TNF- α dengesi sonucu üretilir. CRP serum konsantrasyonunun bazal durumda yağ dokusu IL-6 sekresyonu tarafından düzenlendiği ileri sürülmüştür (3, 4). IL-6 ve CRP serum konsantrasyonları arasındaki ilişki bu hipotezle paraleldir. CRP düzeylerinin vücut yağ dokusu ölçümleriyle orantılı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (146,149). Bu çalışmaların birinde, zayıflamanın CRP düzeylerinde düşmeye neden olduğu gösterilmiştir (149). Bununla birlikte obezite ve CRP düzeyleri arasındaki bağlantının doğrudan yağ dokusu fazlalığından mı yoksa obeziteye bağlı metabolik değişikliklerden mi kaynaklandığı belli değildir. Örneğin insülin direncinin kilo kaybı ile azaldığı bilinmektedir (150-152). Bu bağlamda obezite ve CRP düzeyleri arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalarda plazma CRP düzeyi ve açlık insülin düzeyi arasında da bağlantı olduğu gösterilmiştir (5, 146, 151-155). Insülin direncinin insülin duyarlılığını arttıran ajanlarla azaltılmasıyla kilo kaybının olmadığı durumlarda bile CRP düzeylerinde düşme saptanmıştır (152).

Cook ve arkadaşları (155) çocuklarda artmış yağ dokusunun artmış CRP düzeyleriyle birlikte olduğunu göstermişlerdir. Artmış CRP düzeyleri ile birlikte kardiyovasküler risk faktörleri, fibrinojen ve HDL kolesterol düzeyi arasında sıkı bir ilişki gözlenmiş olup bununda yaşam boyunca aterosklerozis ve kardiyovasküler hastalık gelişiminden sorumlu olacağı düşünülmüştür. Erem ve arkadaşları (156) vasküler komplikasyonu olan, Tip-2 diabetli hastaların plazma fibrinojen ve PAI-1 düzeylerini incelemişler, hastaların hiperkoagüle ve hipofibrinolitik durumda olduğunu ve nöropatisi olan diabetli hastalarda fibrinojen ve PAI-1 düzeylerinin oldukça yükseldiğini göstermişlerdir. Ob (obez) geninin bir ürünü olan leptin (157), primer olarak adipozitlerde üretilir ve izole edilmiş sıçan adipozitlerinde insülinin metabolik aktivitesini bozduğu gösterilmiş olup (5), obezitedeki insülin direncine katkıda bulunabilir. Obez hastalarda, plazma leptin düzeyleri beden yağ kitlesi ve insülin direncine paralel artar (157). Leptin ile ilgili çalışmaların çoğu, leptinin obezite karşıtı etkileri ve kilo kaybını izleyerek insülin direncinde ortaya çıkan ikincil düzelmeler üzerinde odaklanmıştır. Ancak son zamanlarda yapılan başka çalışmalar, plazma leptin düzeylerinin insülin direnci ile, obeziteden bağımsız bir ilişki gösterdiğini bildirmiştir ve leptinin, insülinin hepatositler üzerindeki etkisini in vitro koşullarda baskıladığı, sonuç olarak glukoneogezin artmasına yol açtığı gösterilmiştir (158). Venderel ve arkadaşları (159) morbid obez hastalarda, plazma IL-6, leptin, adiponektin, resistin düzeylerinin nonmorbid obez hastalara oranla yüksek, ghrelin düzeylerinin ise düşük olduğunu göstermişlerdir. Hastaların zayıflaması ile plazma lipid düzeyi, insülin direnci, leptin ve IL-6 düzeyi azalırken, adiponektin ve ghrelin düzeyi yükselmiştir. İnsülin rezistansındaki düzelmeye ile adiponektin düzeyi yükselmesi paralellik göstermiştir.

Shetty ve arkadaşları (160) adiponektin ve resistinin adipozitlerden salındıklarını, obezite ve insülin direnciyle ilişkili olduklarını göstermişlerdir. Adiponektin düzeyinin HDL düzeyi ile pozitif, VKİ ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1(PAI-1) düzeyi ile negatif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Resistin düzeylerinin ise HDL ile negatif yönde, CRP ile pozitif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir. VKİ ve PAI-1 arasında doğrudan bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca PAI-1 ile insülin direncinin derecesi ve abdominal yağ birikiminin derecesi arasında da bir ilişki olduğu gözlenmiştir.

Yağ dokusunun, aktif PAI-1 üretim yeri olduğu gösterilmiştir (161). Uygunsuz PAI-1 üretiminin yeri subkutan yağ dokusundan çok viseral yağ dokusudur. İnsülinin PAI-1 üretimini stimüle ettiği ve bu yolla insülin direnci durumunu artırdığı gösterilmiştir.

Obezite ile insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM) arasındaki ilişki net bir şekilde gösterilmiştir. Gerçekten de NIDDM hastalarının %80'i obezdir ve belirgin obez hastaların % 40-60'ında diabet gelişmesi beklenmektedir (162). Genel olarak, obezitenin bağımsız bir şekilde NIDDM patogenezi katıldığı düşünülmele beraber iki hastalık arasında çeşitli ilişkiler ileri sürülmektedir. Birincisi, obezitede NIDDM gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Diğer, obezite altta yatan genetik glukoz metabolizması anomelilerinin açığa çıkmasını sağlamaktadır. Üçüncüsü, kazanılmış insülin yapımı bozukluğu gibi fonksiyonel defektler, aşırı ağırlık veya beslenme sonucu olmaktan daha ziyade tesadüfi bir birlikteligi yansıtmaktadır (163). Bir diğer ilave faktör, obezitenin insülinin periferik etkisini bozarak hiperinsülinemi ve insülin direnci yapmasıdır (164). Hiperinsülinemi ve insülin direnci birbirinden bağımsız metabolik bozukluklar olarak görünmesine rağmen, aralarında yakın bir ilişki mevcuttur (165).

Interlökin-6 (IL-6) yaklaşık 26 kD luk bir sitokin olup, mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreleri ile bazı aktive T hücreleri tarafından sentez edilir. IL-6'nın reseptörü 60 kD'luk bağlayıcı bir protein ile 130 kD'luk sinyal ileten alt birimden oluşur. IL-1 ve TNF- α 'nın etkisi ile salgılanır ve bu sitokinlerle sinerjistik etkilere sahiptir. IL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerine olup, akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur (166).

Obezlerde IL-6 düzeylerinin artmış olmasını açıklayabilecek muhtemel mekanizma yağ dokusunun IL-6 üretilmesi (146, 3) salgılayabilme (167) özelliğine bağlanabilir. Gerçekten de IL-6 yapımı obez bireylerde daha yüksektir (146). Ancak obez bireylerdeki adipozitlerden IL-6 üretiminin mekanizması tam anlaşılamamıştır. Açlık serum IL-6 konsantrasyonları Bastard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (147) insülin direnci göstergesi olarak ölçülen tüm parametrelerle (açlık plazma insülini, açlık plazma glukozu, açlık insülin direnç indeksi) ilişkilidir. IL-6 düzeylerinin TNF- α ve leptine göre obeziteye bağlı insülin direnciyle daha sıkı ilişkili olduğu düşünülmüştür (147).

Yağ dokusundan salgılanan ve insülin direncinde rol alan IL-6 pek çok dokudan da salgılanabilir ve yemeklerden sonra da yükselmektedir (2). Yağ stromal hücreleri ve adipozitleri içeren bir çok hücreden salgılandığı gösterilmiştir (143).

IL-6'nın hücresele düzeyde insülin direnci yaratma mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır ancak artmış plazma serbest yağ asidi ve yağ oksidasyonu (168), yağ dokusu LPL aktivite azalması (145) ile birlikte olan katabolik durumu anımsatan fizyolojik değişikliklerin IL-6 ile ortaya çıkarılabileceği gösterilmiştir.

Bu etkilerin tümü insülin etkisinin tersi etkilerdir ve böylelikle insülin etkisini bozarlar. Benzer şekilde IL-6'nın insülinin hepatik glikojen metabolizması (168) üstündeki etkilerine ters etkilere sahip olduğu gösterilmiştir ve IL-6 glisemiyi (169) artırır.

Plazma IL-6 yüksekliği ayrıca plazma serbest yağ asitleri ile de bir orantı içindedir. VKİ > 30 kg/ m² olan obezlerde IL-6 düzeyleri yüksek bulunmuş ve bu da insülin sensitivitesinde azalmayla ilişkilidir. Yine bu çalışmada yaş ve VKİ aynı olan hastalarda ölçülen yüksek IL-6 plazma düzeyinin, insülin direncinden bağımsız olarak obeziteyi etkilediği de gösterilmiştir (2).

Mohamed Ali (146) yağ dokusundan salgılanan IL-6'nın obezitedeki rolünü obez bireylerde yağ dokusundan artmış oranda IL-6 salgılandığını göstererek kanıtlamıştır ve bu salgı bazal durumda dolaşımdaki IL-6 konsantrasyonunun %25'ini oluşturur.

Yudkin ve çalışma arkadaşları (170), subkutan yağ dokusu tarafından IL-6 üretiminin arttığını bildirmişlerdir. Obez kentli ve köylü Hintlilerde yaptıkları çalışmada VKİ, TNF- α , IL-6 ve leptin düzeylerini ölçmüşler, çalışmada bu sitokinlerin VKİ ile pozitif yönde anlamlı ilişkili olduğunu görmüşlerdir. Bugünkü bilgiler IL-6'nın insülin direnci ile ilişkili olan major dolaşım komponenti olduğu yönündedir.

C-reaktif protein (CRP) akut faz proteinlerinin öncüsüdür. Pnömonokların "capsule" antijenine bağlandığı için CRP adını almıştır. CRP hepatositlerde üretilen ve pek çok stimulustan sorumlu olan akut faz proteindir. Karaciğer fonksiyonu normal olan kişilerde CRP nin serum düzeyi inflamatuvar aktivasyonu gösteren iyi bir parametredir ve serumdaki konsantrasyonu, IL-6 ve TNF- α seviyeleri ile ilişkilidir (171).

CRP yapımı insanda IL-1, IL-6 ve TNF- α dengesi sonucu etkilenir. Son zamanlarda serum konsantrasyonunun yağ dokusu IL-6 salgısı ile düzenlendiği düşünülmektedir (3, 4). Serum IL-6 ve CRP konsantrasyonları arasındaki ilişki bu hipoteze göre doğrusaldır.

Sağlıklı kişilerde serum CRP düzeyi 0,5 mg/dl gibi çok düşük konsantrasyonlarda bulunur (171). İnflamasyon, infeksiyon ve travmalara yanıt olarak serum düzeyi artmaktadır (155, 176). Ayrıca sigara içimi, ileri yaş, obezite, plazma trigliserid düzeyi yükselmesi ve çeşitli kardiyovasküler belirteçlerin artışı ile de yükselir (172). Akut hastalıkların seyri sırasında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de klinikte CRP kullanılmaktadır. Daha güncel olarak CRP sağlıklı dönemdeyken oluşabilecek hastalık riskini göstermek amacı ile kullanılmaktadır (155).

CRP doğal immün sistem üzerinde rol sahibidir, komplemanı aktive eder, Fc reseptörlerine bağlanır ve pek çok patojen için opsonin davranışı sergiler. CRP'nin Fc reseptörlerine bağlanması proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur (171).

Pek çok çalışma sonucu CRP konsantrasyonunun yükselmesi ileride kardiyovasküler hastalıklarda yüksek bir risk oluşturduğu (155) ve bu çalışmaların bir kısmında CRP ile VKİ arasında belirgin bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (173-175).

Artmış CRP konsantrasyonları, yağ dokusunda artmış IL-6 yapımına (3) ve bunun salınımına bağlanabilir (5). IL-6 karacigerde CRP yapımını uyaran bir proinflamatuvar sitokindir. Obez bireylerde artmış IL-6 konsantrasyonu, artmış serum CRP düzeyleri ile birlikte bulunur (5). Bu ilişki transgenik farelerde CRP yapımı için, IL-6'nın mutlak gerekliliği ile kuvvetlendirilmiştir (176). Bu da IL-6'ya bağlı CRP'nin inflamatuvar olayları etkilediğini gösterir.

CRP plazma düzeyinin artmasının kardiyovasküler hastalıklara sebep olduğu bilinmektedir. Bu bulgular kilolu olgularda kardiyovasküler hastalık artışının sebebini açıklayabilir (173, 175). VKİ artışı ile CRP düzeyi artışının nedeni tam olarak bilinmemekle beraber çeşitli açıklamalar yapılabilir. İlki; obezlerde kronik hastalık riskinde artış fazladır ve buna bağlı plazma CRP düzeyi yüksek tespit edilebilmektedir. Örneğin; kardiyovasküler hastalık, kanser, diyabet ve çeşitli kronik hastalık durumlarında CRP artmaktadır. İkincisi; akut hastalıklara sekonder olarak plazma CRP

seviyeleri artmış olabilir. Üçüncüsü; obezite, inflamatuvar bir komponent olarak tarif edilebilir ve burada gelişen inflamasyona bağlı olarak CRP yükselmektedir (155).

Visser ve arkadaşları (177) 17-39 yaş arası genç erişkinlerde artmış VKİ değerlerinin artmış CRP konsantrasyonları ile birlikte olduğunu göstermiştir. Bu da kilolu ve obez kişilerde düşük dereceli bir sistemik inflamasyonun varlığının göstergesidir. Obezite ile yükselmiş CRP düzeyi arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır. Bunun da artmış yağ dokusu tarafından sentez edilen IL-6 düzeyi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.

IL-6'nın serum konsantrasyonunun yüksek olması CRP seviyesini arttırabilir. VKİ'nin artışına paralel olarak artan CRP düzeyinin indirekt olarak IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin serum konsantrasyonlarının artması ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (173).

Kilolularda CRP düzeyinin artması morbiditeyi ve mortaliteyi arttıran bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (173-175).

Fibrin pıhtısını oluşturan en önemli pıhtılaşıma proteini olan plazma fibrinojeninin konsantrasyonu normalde 100-400 mg/dl arasında değişmektedir. Disülfid bağları ile bir araya gelen üç çift peptidin oluşturduğu trinodüler bir yapısı bulunan fibrinojenin molekül ağırlığı 34 kDa kadardır, akut faz proteini olarak da görev yapan ve akut faz yanıtında 1 g/l'a kadar yükselen fibrinojenin artışına bağlı olarak eritrosit sedimentasyon hızı da artmaktadır (175). Coban ve arkadaşları (179) bozulmuş açlık glukozu olan hastaların plazma fibrinojen ve d-dimer düzeylerini, Tip-2 diabetli ve normal gruba karşılaştırmışlardır. En yüksek düzeyin tip-2 diabetli grupta olduğu, bozulmuş açlık glukozu olan hastaların plazma fibrinojen ve d-dimer düzeylerinin ise tip-2 diyabete oranla düşük, normal gruba oranla oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir.

Ateroskleroz

Vasküler endotel hücreleri kardiyovasküller dengenin korunmasında önemli bir role sahiptir. Endotel, damar duvarı ile lumen arasında fiziksel bir bariyer görevi görür. Bir takım mediyatörler salgılayarak trombosit agregasyonunu, koagülasyon, fibrinoliz ve damar tonusunu regüle eder.

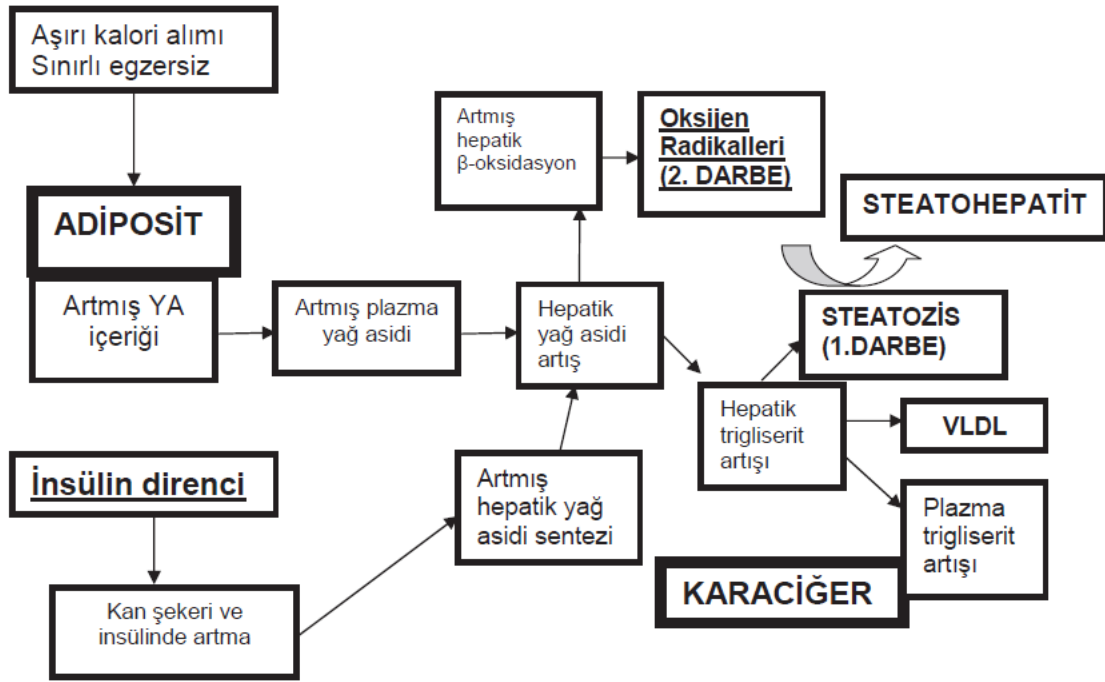
Aterosklerozun mekanizması tam olarak açıklanamamış, buna karşın “Hasara karşı cevap teorisi” yaygın olarak kabul edilmiştir. Bu teoriye göre, endotel hasarı vasküller enflamasyona ve fibroproliferatif cevaba neden olmaktadır. Endotel hasarının muhtemel nedenleri okside olmuş LDL kolesterol, infeksiyöz ajanlar, toksinler, sigaranın artık ürünleri, hiperglisemi ve homosisteindir. Dolaşımdaki monositler hasarlanan damar duvarının intimasından geçer. Doku makrofajı haline gelir. LDL kolesterolü fagosite ederek aterosklerozun köpük hücrelerini oluştururlar. Serbest radikaller nitrik oksid sentetaz aktivitesini azaltır, doğrudan nitrik oksid inaktivasyonuna neden olur. Trombosit adezyonu, plazminojen aktivatör inhibitörü, doku faktörü artar, plazminojen aktivatörü ve trombomodulin azalır. Trombus modülasyonu gerçekleşir.

Yağ çizgisi aterosklerozun en erken bulgusudur. Koroner ve aortada yirmili yaşlardan itibaren görülebilir. Düz kas hücrelerinin proliferasyonu, yağ birikimi ile olay ilerler fibröz plak gelişir. Trombosit büyüme faktörü, insulin büyüme faktörü, trombin mitojen özellik gösterir. Zamanla trombüs plağının çevresindeki fibröz kapsül rüptüre olur ve koroner damarda obstrüksiyon gerçekleşir.

Alkolik olmayan karaciğer yağlanması

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (“nonalcoholic fatty liver disease”, NAFLD), çoğunlukla obesite ve insülin direnciyle birlikte olan ve alkol alımının olmadığı durumlarda karaciğerde özellikle makroveziküler yağ birikimiyle karakterize metabolik bir sendromdur. Karaciğer hastalığının histolojik spektrumu, tek başına yağlı değişiklikten steatohepatit (“non-alcoholic steatohepatitis” NASH), siroz ve karaciğer yetmezliğine kadar değişebilir. Yağlı karaciğer, geri dönüşüm olasılığı olan ve göreceli olarak benign bir hastalıkken, steatohepatit NAFLD’ın en şiddetli şekli olarak kabul edilir (180, 181).

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Steatozisin, steatohepatitin, ilerleyen hepatik fibrozisin ve sirozun gelişiminde, uygun genetik koşullarda birden fazla metabolik anormalliğin etkili olduğu ve karaciğeri oksidatif strese bağlı zedelenmeye daha yatkın yapan birçok mekanizmanın birlikte rol oynadığı düşünülmektedir (182). Hastalığın gelişme sürecinde çift darbe teorisi halen en popüler teoridir. Yağlanmanın gelişme sürecinde “birinci darbe”, steatohepatit gelişme sürecinde “ikinci darbe“ faktörleri etkilidir.



Şekil 4. Alkolik olmayan karaciğer hastalığı patogenezi (Demircioğlu F, Arslan N. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 339-346)

İhtiyaç duyulduğunda trigliseritler hormona duyarlı lipaz ile parçalanarak serbest yağ asidi şeklinde dolaşıma verilir ve karaciğere taşınır. Karaciğere gelen yağ asitleri mitokondride enerji oluşturacak şekilde yıkılır veya çok düşük ağırlıklı lipoprotein (VLDL) sentezinde kullanılarak kana verilir (183). Lipidlerin karaciğer ve periferik depolar arasındaki dolaşımı ve yağ asitlerinin hepatik sentezi göz önünde bulundurulduğunda;

1. Karaciğere gelen yağ asidinde artış: Obesite, aşırı açlık;
2. Karaciğerde yağ asidi sentezinde artış: Aşırı karbonhidrat alımı;

3. Yağ asidinin β -oksidasyonunda azalma: karnitin eksikliği, mitokondriyal disfonksiyon;
4. VLDL sentez veya salınımında bozulma: Apoprotein sentezinde azalma, protein malnutrisyonu gibi nedenlerden dolayı karaciğerde yağlanma ortaya çıkabilir.

Yukarda sayılan nedenler sonucunda hepatosit içinde lipid birikimi olmakta ve “birinci darbe” gerçekleşmektedir (184). İnsülin direncinin alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının oluşumundaki ilk basamak olan “birinci darbe” gelişiminde en önemli faktör olduğu düşünülmektedir.

İnsülin direnci: Obesite ve tip 2 diyabet ile yağlı karaciğer hastalığı birlikteliğinin sık olması ve bu hastalarda insülin düzeylerinin artmış olması, insülin direncinin yağlı karaciğer hastalığı patogenezinde önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir. İnsülin direnci ve artmış yağ asidi üretimi, artmış ALT, santral obesite, HbA1C yüksekliği, açlık insülin ve C-peptid yüksekliği ile karşımıza çıkmaktadır. İnsülin mitokondriyal yağ asidi oksidasyonunu bloke etmekte ve hücre içinde yağ asitlerinin artmasına neden olmaktadır (185, 186).

Oksidatif stres: Karaciğerde “birinci darbe” sonucunda ortaya çıkan yağlanma, “ikinci darbe” olarak adlandırılan oksidatif stres ve anormal sitokin üretiminin devreye girmesi ile steatohepatit gelişimine zemin hazırlar (185). CYP 2E1 yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olan ve lipid peroksidasyonunu başlatabilen uyarılabilir karaciğer sitokrom p450 sisteminin birer üyesidirler. Normal şartlarda hafif düzeyde seyreden oksidatif stres iki nedenle artmaktadır:

1. CYP 2E1’in artmış ekspresyonu: süperoksit, hidroksil ve hidroksietil radikallerinin üretiminden sorumludur.
2. Serbest yağ asitlerinin peroksizomal β -oksidasyonu: hidrojen peroksit üretiminden sorumludur.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda steatohepatitte CYP 2E1 ekspresyonunun arttığı ve CYP 2E1’in doku içindeki dağılımının steatozisin derecesi ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (187).

Lipid peroksidasyonu yağlanmanın, steatohepatit ve fibroze ilerlemesinde önemli bir basamaktır. Membran lipidlerinin peroksidasyonu, hücre nekrozuna ve dev mitokondrilerin oluşmasına neden olur. Lipid peroksidasyon ürünleri olan 4-hidroksionenal ve malondialdehid, karaciğerdeki stellat hücrelerini aktive eder, aktive olmuş stellat hücreleri de kollajen üretimini, Mallory cisimciği oluşumunu ve nötrofil kemotaksisini stimüle eder (188-191).

Malondialdehid, TNF- α , IL-8, E-selektin, intersellüler adezyon molekülü gibi moleküllerin ekspresyonunu kontrol eden NFkB'yi aktive ederek enflamasyona katkıda bulunur (192). Steatohepatit şiddetinin kişiden kişiye farklılık göstermesi oksidatif stresin derecesi ve ayrıca genetik ve çevresel faktörler ile ilişkili olabilir.

NASH de endotoksin-sitokin bağlantılı hücre zedelenmesi:

Steatohepatitte endotoksinlerin rolünün olabileceği ilk kez obezite nedeni ile jejuno-ileal by-pass cerrahisi yapılmış hastalarda NASH ve siroz insidansının arttığına görülmesiyle ortaya atılmıştır. Cerrahi işleme bağlı olarak gelişen portal endotoksemi ve postoperatif dönemde ortaya çıkan NASH riskinin antibiyotik kullanılmasıyla azaldığı gösterilmiştir (193). Yang ve arkadaşları (194), çalışmalarında ciddi yağlanması bulunan farelerin zayıf olanlara oranla endotoksine çok daha duyarlı olduklarını ve düşük doz endotoksinle çok hızlı NASH geliştiğini göstermişlerdir.

Tümör nekrozis faktör- α üretimi karaciğer zedelenmesinde en erken reaksiyonlardan biri olup diğer enflamatuvar sitokinlerin yapımını tetiklemekte, enflamatuvar hücrelerin birikimini, hepatosit zedelenmesi ve fibrozisin ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. TNF- α ile hücre içi sinyaller tetiklenmekte, mitokondrial geçirgenlikte ve reaktif oksijen moleküllerinde artma olmaktadır. Sonuç olarak, apoptozis hızlanmakta, apoptozise uğramayan hücrelerde ise hasarlanmaya duyarlılık artmaktadır (195).

Kronik hepatosellüler zedelenmeye yanıt bireyler arasında belirgin biçimde farklılık gösterir. Steatohepatitin neden bazı hastalarda iyi seyrettiğini ve bazılarında hızlı fibrozis oluşumuyla beraber olduğunu açıklayacak bu farklılık, kısmî olarak enflamatuvar kaskadın peptid medyatörlerinin ve onların reseptörlerinin değişen polimorfizmleriyle açıklanabilir. Steatohepatit ve kriptojenik sirozda ailevî yatkınlığın

bulunması genetik polimorfizmlerin önemini artırmaktadır. Ön çalışmalar NASH’de spesifik bir “TNF- α promoter”ın artmış polimorfizmini göstermiştir (196-199).

Ultrasonografi, yağlı karaciğeri tanımlamada yardımcı olabilir. Ultrasonografide hepatik steatozis ile uyumlu değişiklikler gözlenebilir. Steatozis ile uyumlu olarak ekojenitede yaygın ve homojen bir artış görülür. Ultrasonografi karaciğer tutulumunu göstermede invaziv olmayan bir tanı yöntemidir; ancak, hafif ve orta dereceli fibrozisi saptayamaz. Okul çağındaki çocukları kapsayan geniş bir çalışmada, ultrasonografi ile saptanan yağlı karaciğer prevalansı ile obezite indeksleri arasında kuvvetli pozitif bir uyumun olduğu bildirilmiştir (200). Bir çalışmada (201) 75 obez çocuğun % 52’sinde ultrasonografi ile karaciğerde yağlanma saptanırken, Türkiye’den 4-18 yaş arasındaki 322 obez çocuğu kapsayan çalışmada bu oran % 11.8 olarak bulunmuştur (202).

Hastalardaki karaciğer zedelenmesinin derecesini saptamada radyolojik incelemeler (ultrasonografi, tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme) kullanılabilir. Bu amaçla bu yöntemlere özgü olan bazı görüntüleme bulgularının varlığı aranmakta ve değerlendirme bu verilere göre yapılmaktadır. Buna karşın, enflamasyon ve fibrozis derecesini saptamada görüntüleme yöntemleri bazı kısıtlılıklara sahiptir. Bu nedenle, karaciğer biyopsisi hem NASH’in tanısının konulması ve şiddetinin belirlenmesinde altın standart olarak kalmakta, hem de hastalara prognoz ile ilgili bilgi verilmesinde önemini korumaktadır (203, 204)

NASH de prognoz

Basit NAFLD’nın doğal gidişi göreceli olarak benignedir. Fakat NASH’de görüldüğü gibi bazen karaciğer transplantasyonunu gerektirecek kadar ilerleyici fibrozis, siroz ve onun bütün komplikasyonları gelişebilir (181). Klinik olarak NAFLD’li hangi hastanın ilerleyici fibrozis geliştireceğini ve hangi hastanın benign bir gidişe sahip olacağını tahmin etmek zordur. Erişkinlerde yapılmış bazı çalışmalarda ileri yaş, obezite derecesi (vücut kitle indeksinin 28’in üzerinde olması), diyabet, AST/ALT oranının 1’den büyük olması, hipertansiyon, insülin direnci indeksinin yüksek olması ve hipertrigliseridemi NASH’li vakalarda karaciğer fibrozisi ve siroz gelişimi için önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır (204-206).

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma grubu 2006 Ocak ile 2007 Haziran tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Polikliniğine obezite nedeni ile başvuran ve patolojik obezitesi saptanmayan 117 çocuktan, kontrol grubu ise Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran, sağlıklı yaşları ve cinsiyet durumları obez olgulara benzeyen, obezitesi saptanmayan 102 çocuktan oluşturuldu.

Çalışma için Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulundan (10.5.2007 / 11885 sayılı) onay alındı. Çalışma grubunda yer alan her çocuk için yasal velilerinden “bilgilendirilmiş olur formu“, kontrol grubunda yer alan çocuklar için sözel olur alındı. Gerekli bütçe Türk Pediatri Kurumu tarafından desteklendi.

Kontrol ve çalışma grubunda yer alan olguların boy, ağırlık, cinsiyet ve puberte durumları kaydedildi. Tüm antropometrik ölçümler tek bir kişi tarafından yapıldı. Boy ölçümü Harpenden stadiometresi ile ayakta yapıldı. Ağırlık ölçümü için çocuklar ayakta iken sıfır ayarı sabit olan tek bir baskül kullanıldı. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) $Tartı (kg) / boy(m)^2$ formülü ile hesaplandı. Obezitenin değerlendirilmesinde Cole ve arkadaşlarının (207) belirlemiş oldukları yaşa ve cinsiyete göre değişen sınırlar kullanıldı.

Her iki grupta venöz kan örnekleri sabah saatlerinde en az 8 saatlik açlıktan sonra alındı. Glukoz, insulin, B12, folik asit, homosistein, kolesterol, trigliserid, VLDL, LDL HDL ve ALT düzeyleri saptandı.

Serum insülin düzeyi İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında, serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Allerji-İmmünoloji laboratuvarında, kan glukoz, B12, folik asit, homosistein trigliserid (TG), kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya

Laboratuvarında çalışıldı. Osmotik fragilite testi İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji laboratuvarında yapıldı.

Trigliserid, Total Kolesterol ve HDL Enzimatik kolorimetrik yöntemle, Beckman-Coulter marka otoanalizörde çalışıldı.

C-reaktif protein (CRP) Nefelometrik yöntemle, Dade Behring cihazıyla çalışıldı. Pediatrik yaş grubunda kabul edilen normal sınırlar (129): 2-19 yaş için 0.6-1.8 mg/dl idi.

Açlık kan glüköz düzeyi enzimatik kalorimetrik yöntemle, Beckman-Coulter marka otoanalizörde çalışıldı. Açlık kan insülin düzeyi immunoassay yöntemi ile Immulate 2000 marka cihazda çalışıldı. İnsülin direnci ölçümü için HOMA-IR formülü kullanıldı (30, 208, 209).

HOMA IR= [Açlık insülini(IU/ml) x Açlık şekeri(mg/dl)] / 405 ile hesaplandı HOMA-IR 'nin 3,16 dan büyük olması insülin direnci olarak yorumlandı (210).

Çalışma grubu içinde yer alan olgular ultrasonografi ile hepatosteatoz açısından değerlendirildi.

Çalışma ve kontrol grubunda yer alan olguların hepsine osmotik fragilite testi yapıldı. Eritrositlerin % 50 sinin hemolize olduğu tuz konsantrasyonu (Şekil 5) "osmotik fragilite yüzdesi" başlığı altında kaydedildi. Tablolarda osmotik fragilite yüzdesi "osmyüzde" kısaltması ile gösterildi.

Osmotik fragilite testi: Eritrositlerin giderek yoğunluk yüzdesi azaltılan hipotonik tuzlu su ortamında tutulması ve her yoğunlukta hemoliz oranının belirlenmesi ile yapılır. Normal eritrositler hipotonik ortama şişerek yanıt verebilirken osmotik direnç azaldığında eritrositler erken dönemde, normaldekine göre daha yüksek tuz yoğunluğunda parçalanırlar. Normalde enkübasyonlu (24 saatlik) eritrositlerin hemolizi % 0.45 -% 0.50 de başlar ve % 0.35 de tamamlanır.

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği)
Hematoloji ve Onkoloji

ARAŞTIRMA İÇİN

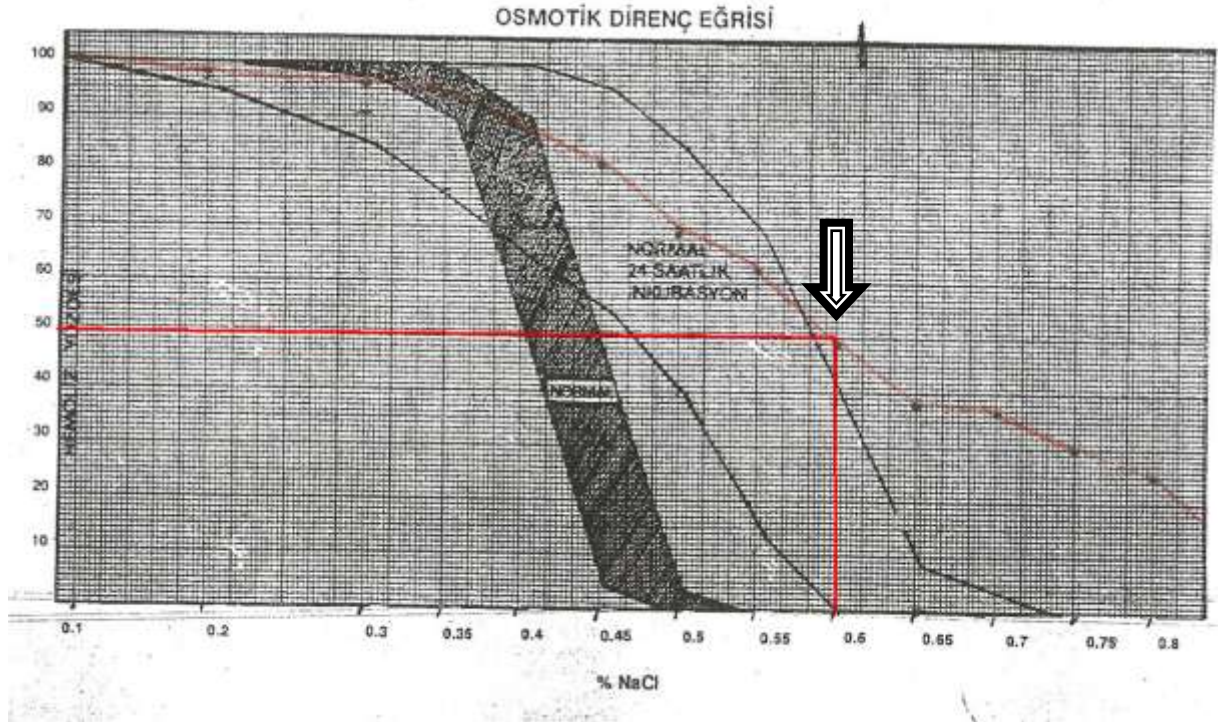
İsim

Yaş

Gönderen

Tarih

1/2/07



Şekil 5. Osmotik fragilite eğrisinde eritrositlerin % 50 sinin hemolize olduğu tuz konsantrasyonunun belirlenmesi. Bu şekilde “osmotik fragilite yüzdesi” 0.6 olarak saptanmış olup osmotik fragilite artmıştır.

Vitamin B12 ve folik asit düzeyi elektrokemiluminisans yöntemi ile (Abbott C2000İ cihazı ile), homosistein düzeyi ise nefelometrik yöntem ile (BN2 Dadebehring cihazı ile) aynı gün içinde çalışıldı.

İstatistiksel Yöntem

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Verilerin dağılımı Kalmogrov smirnov Z testi ile incelendi. Ölçümsel verilerin karşılaştırılmalarında student’s t, kategorik verilerin (Cinsiyet, puberte ve hepatosteatoz) analizinde ki-kare testi, veriler arasındaki korellasyon durumunun belirlenmesinde Pearson korellasyon testi kullanıldı. Korelasyon gücünün değerlendirilmesinde r değeri 0-0.25: zayıf güç, 0.25-0.50: orta güç 0.50-0.75 güçlü ve

0.75 > ise çok güçlü anlamına gelmektedir. Kontrol grubu, osmotik frajilitesi normal bulunan obezite grubu ve osmotik frajilitesi azalmış bulunan obezite grubunun ölçümsel verilerinin karşılaştırılmasında Anova testi, Posthoc test olarak Tukey kullanıldı. Hepatosteatoz varlığında osmotik frajilitedeki artışın serum trigliserid düzeyinden bağımsız olup olmadığını anlamak ve osmotik frajilitesi artmış olan olgularda hepatosteatoz görülme riskinin belirlenmesi için lojistik regresyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan 117 olgudan 44 'ü (% 37.6) erkek, 73 'ü (% 62.4) kızdı. Ortalama yaşları $11,44 \pm 2,97$ yıl idi. Elli iki olgu prepubertede, altmışbeş olgu pubertede idi. Kontrol grubundaki 102 çocuğun 48 'i (% 47.1) erkek, 54 'ü (% 52.9) kızdı. Ortalama yaşları $10,88 \pm 2,39$ yıl idi. Elli dördü prepubertede, kırksekizi pubertede idi.

Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve puberte dağılımı açısından anlamlı fark yoktu. Ancak çalışma grubunun ortalama vücut kitle indeksi $28,68 \pm 4,76$, kontrol grubunun ortalama vücut kitle indeksi $16,87 \pm 1,86$ olup aralarında $<0,001$ düzeyinde anlamlı bir fark vardı (Tablo 2).

Çalışma grubunda serum açlık insülin düzeyi $15,9 \pm 10,2$ IU/ml ve Homa-IR $3,67 \pm 2,61$ iken, kontrol grubunda serum insülin düzeyi $4,40 \pm 1,4$ IU/ml ve Homa-IR $1 \pm 0,24$ olarak bulundu. Her iki grup arasında insülin ve Homa-IR düzeyi açısından istatistiksel olarak ileri düzeyde (her ikisi için $p < 0,001$) anlamlı fark tespit edildi (Tablo 2).

Çalışma grubunda serum CRP düzeyi $1,82 \pm 3,27$ mg/dl iken kontrol grubunda $0,66 \pm 0,24$ mg/dl olarak bulundu. İki grup arasında CRP düzeyi açısından istatistiksel olarak ileri düzeyde ($p < 0,001$) anlamlı fark tespit edildi (Tablo 2).

Çalışma grubunda serum B12 düzeyi $298,2 \pm 153,3$ pg/ml, homosistein düzeyi $8,62 \pm 3,23$ $\mu\text{mol/l}$ ve folik asit düzeyi $6,33 \pm 2,5$ ng/ml iken kontrol grubunda serum B12 düzeyi $438,3 \pm 82,9$ pg/ml, homosistein düzeyi $6 \pm 0,82$ $\mu\text{mol/l}$ ve folik asit düzeyi $9,4 \pm 1,2$ ng/ml olarak bulundu. İki grup arasında serum B12, homosistein ve folik asit düzeyi açısından ileri düzeyde anlamlı (her üçü için $p < 0,001$) fark vardı (Tablo 2).

Çalışma grubunda serum kolesterol düzeyi $174,8 \pm 39,2$ mg/dl, LDL düzeyi $104,5 \pm 11,8$ mg/dl ve HDL düzeyi $45,9 \pm 12,4$ mg/dl iken kontrol grubunda serum kolesterol düzeyi $168 \pm 5,9$ mg/dl, LDL düzeyi $107,7 \pm 10,1$ mg/dl ve HDL düzeyi $43,8 \pm 7,5$

mg/dl bulundu. İki grup arasında serum kolesterol, LDL ve HDL düzeyi açısından anlamlı bir fark ($p_{\text{Kolesterol}}=0.19$, $p_{\text{LDL}}=0.23$, $p_{\text{HDL}}=0.13$) yoktu (Tablo 3).

Serum trigliserid düzeyi çalışma grubunda 138.9 ± 78.6 mg/dl, kontrol grubunda ise 81.94 ± 19.8 mg/dl idi. İstatistiksel olarak aralarında önemli bir fark ($p < 0.001$) tespit edildi (Tablo 3).

Çalışma grubunda 51 (% 43.6) olguda hepatosteatoz saptandı. Hepatosteatoz düzeyi 37 olguda (% 31.6) evre 1, 14 olguda (% 12) evre 2 düzeyinde idi (Tablo 3). Hepatosteatozlu olgularımızın % 7,7'inde (9 olgu) yüksek ALT saptandı. ALT yüksekliği bulunan olguların hepatosteatoz düzeyi 8 olguda evre 1, bir olguda evre 2 düzeyinde idi.

Çalışma grubunda 33 olguda (% 28,2) osmotik fragilite artmış yani osmotik direnç azalmış olarak bulundu.

Kontrol grubunda tüm olgularda osmotik fragilite normal bulundu.

Çalışma grubunda yaş ve VKİ ile diğer veriler arasındaki korelasyon incelendi (Tablo 4). Yaş ile insulin, HOMA-IR ve homosistein düzeyi arasında orta güçte pozitif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edildi. Yaşın B12 düzeyi ile olan korelasyonu orta güçte olmakla birlikte zıt yönde idi. Yani yaş arttıkça B12 düzeyi azalmakta idi. Yaş ile folik asit, kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL düzeyi ile herhangi bir korelasyonu saptanmadı. VKİ ile insulin, HOMA-IR düzeyi arasında orta güçte pozitif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edildi. VKİ ile homosistein, trigliserid düzeyi arasında zayıf güçte pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu. VKİ ile B12, HDL arasında orta güçte ve zıt yönde bir korelasyon vardı. VKİ ile folik asit, CRP, kolesterol ve LDL düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Çalışma grubunda insulin ve HOMA-IR ile diğer veriler arasındaki korelasyon incelendi (Tablo 5). İnsulin ve HOMA-IR ile B12 düzeyi arasında orta güçte negatif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edildi. İnsulin ve HOMA-IR ile trigliserid düzeyi arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı bir korelasyon saptandı. İnsulin ve HOMA-IR ile HDL düzeyi arasında negatif yönde zayıf güçte anlamlı bir korelasyon vardı.

B12 'nin homosistein ve trigliserid ile negatif yönde orta düzeyde bir korelasyonu var iken folik asit ile aralarında herhangi bir korelasyon tespit edilemedi (Tablo 6).

Homosistein düzeyi ile yaş arasında orta, VKİ arasında zayıf güçte pozitif yönde bir korelasyon saptanırken B12 ile aralarında orta güçte negatif yönde bir korelasyon bulundu. Homosistein ile HOMA-IR ve insulin arasında herhangi bir ilişki saptanamadı (Tablo 7).

Osmotik frajilite yüzdesi (osmyüzde) ile trigliserid düzeyi arasında orta güçte pozitif yönde anlamlı bir korelasyon varken diğer veriler ile arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (Tablo 8).

CRP düzeyinin yaş, VKİ, B12, homosistein, folik asit, kolesterol, trigliserid, LDLve HDL düzeyi ile herhangi bir korelasyonu bulunamadı (Tablo 8).

Tablo 2. Kontrol ve çalışma grubunun yaş, VKİ, cinsiyet, puberte, insulin, HOMA-IR, vitamin B12, homosistein ve folik asit düzeyi açısından karşılaştırılması

	Kontrol grubu (Normal)	Çalışma grubu (Obez)	p
N	102	117	
Yaş (yıl)	10,88 ± 2,39	11,44 ± 2,97	0,13
VKİ	16,87 ± 1,86	28,68 ± 4,76	<0,001
Cinsiyet (%)			0,15
Erkek	48 (47,1)	44 (37,6)	
Kız	54 (52,9)	73 (62,4)	
Puberte (%)			0,20
Prepubertal	54 (52,9) 48 (47,1)	52 (44,4) 65 (55,6)	
Pubertal			
İnsulin (IU/ml)	4,40 ± 1,4	15,9 ± 10,2	<0,001
Homa-IR	1 ± 0,24	3,67 ± 2,61	<0,001
Vitamin B12 (pg/ml)	438,3 ± 82,9	298,2 ± 153,3	<0,001
Homosistein (µmol/l)	6 ± 0,82	8,62 ± 3,23	<0,001
Folik asit (ng/ml)	9,4 ± 1,2	6,33 ± 2,5	<0,001

Tablo 3. Kontrol ve çalışma grubunun hepatosteatoz, CRP, osmyüzde, kolesterol, trigliserid ve HDL düzeyi açısından karşılaştırılması

	Kontrol grubu	Çalışma grubu	p
N	102	117	
Hepatosteatoz (%)			
Yok		66 (56,4)	
Evre 1	-	37 (31,6)	
Evre 2	-	14 (12)	
İnsulin (IU/ml)	4,40 ± 1,4	15,9 ± 10,2	<0,001
Homa-IR	1 ± 0,24	3,67 ± 2,61	<0,001
CRP (mg/dl)	0,66 ± 0,24	1,82 ± 3,27	<0,001
Osmyüzde	0,48 ± 0,03	0,60 ± 0,07	<0,001
Kolesterol (mg/dl)	168 ± 5,9	174,8 ± 39,2	0,06
Trigliserid (mg/dl)	81,94 ± 19,8	138,9 ± 78,6	<0,001
LDL(mg/dl)	107,7 ± 10,1	101 ± 39,1	0,07
HDL (mg/dl)	43,8 ± 7,5	45,9 ± 12,4	0,13

Tablo 4. Yaş ve VKİ ile insulin, HOMA-IR, B12, folik asit, homosistein, CRP, kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL arasındaki korelasyon durumu

		İnsulin	HOMA-IR	B12	Folik asit	Homosistein	CRP	Kolesterol	Trigliserid	LDL	HDL
Yaş	r	0,30	0,30	-0,45	-0,16	0,30	-0,001	-0,03	0,09	-0,06	-0,16
	p	0,001	0,001	<0,001	0,09	0,001	0,98	0,70	0,31	0,94	0,07
VKİ	r	0,44	0,42	-0,41	-0,08	0,18	0,12	-0,16	0,20	-0,16	-0,27
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,39	0,044	0,065	0,082	0,029	0,078	0,003

Tablo5. İnsülin ve HOMA-IR ile B12, folik asit, homosistein, CRP, kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL arasındaki korelasyon durumu

		B12	Folik asit	Homosistein	CRP	Kolesterol	Trigliserid	LDL	HDL
İnsulin	r	-0,28	-0,83	0,09	0,39	-0,04	0,31	-0,29	-0,21
	p	0,002	0,37	0,33	0,56	0,62	0,001	0,75	0,019
HOMA-IR	r	-0,27	-0,85	0,96	0,06	-0,60	0,27	-0,13	-0,19
	p	0,003	0,36	0,30	0,37	0,51	0,002	0,89	0,04

Tablo 6. B12 ile yaş, VKİ, HOMA-IR, folik asit, homosistein, CRP, kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL arasındaki korelasyon durumu

		Yaş	VKİ	HOMA-IR	Folik asit	Homosistein	CRP	Kolesterol	Trigliserid	LDL	HDL
B12	r	-0,45	-0,41	-0,28	0,16	-0,29	0,03	0,39	-0,26	0,09	0,19
	p	<0,001	<0,001	0,002	0,07	0,02	0,62	0,67	0,004	0,31	0,036

Tablo 7. Homosistein ile yaş, VKİ, insulin, HOMA-IR, B12, folik asit, CRP, kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL korelasyon durumu

		Yaş	VKİ	İnsulin	HOMA-IR	B12	Folik asit	CRP	Kolesterol	Trigliserid	LDL	HDL
Homosistein	r	0,30	0,18	0,09	0,096	-0,29	-0,14	0,02	-0,04	0,03	-0,09	-0,04
	p	0,001	0,04	0,33	0,30	0,002	0,12	0,73	0,62	0,68	0,31	0,61

Tablo 8. Osmyüzde ve CRP ile yaş, VKİ, insulin, HOMA-IR, folik asit, homosistein, CRP, kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL korelasyon durumu

		Yaş	VKİ	İnsulin	HOMA-IR	B12	Folik asit	Homosistein	CRP	Kolesterol	Trigliserid	LDL	HDL
Osmyüzde	r	0,07	0,04	0,14	0,14	-0,01	-0,07	0,12	0,12	0,14	0,27	0,08	-0,04
	p	0,43	0,64	0,13	0,13	0,91	0,45	0,17	0,07	0,12	0,03	0,36	0,60
CRP	r	-0,001	0,12	0,03	0,06	0,03	-0,01	0,02	1	0,02	-0,05	-0,02	0,03
	p	0,98	0,06	0,56	0,37	0,62	0,79	0,73	1	0,76	0,45	0,70	0,66

Osmotik frajilitesi artmış obezler ile osmotik frajilitesi normal olan obezlerin karşılaştırılması

Osmotik frajilitesi artmış 33 obez olgu, osmotik frajilite testi normal olan obez 84 olgu birbirleri ile karşılaştırıldı (Tablo 9a).

Osmotik frajilitesi artmış olan grubun 12 'si (% 36.4) erkek, 21'i (% 63.6) kızdı. Bu grubun ortalama yaşı 11.61 ± 2.9 yıl idi. Vücut kitle indeksi 28.51 ± 4.57 idi. Osmotik frajilitesi normal olan grubun 32'si (% 38.1) erkek, 52'si (61.9) kızdı. Grubun ortalama yaşı 11.37 ± 3.0 yıl idi. Vücut kitle indeksi $28,75 \pm 4,85$ idi. Her iki grup arasında yaş, vücut kitle indeksi ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Osmotik frajilitesi artmış grup ile osmotik frajilitesi normal olan grup arasında insulin, HOMA-IR, B12, folik asit, homosistein, CRP, kolesterol, LDL ve HDL düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 9a, Tablo 9b).

Osmotik frajilitesi artmış grupta trigliserid düzeyi 170.9 ± 90.45 mg/dl iken osmotik frajilitesi normal olan grupta trigliserid düzeyi 126.3 ± 70.2 mg/dl idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı ($p= 0.006$) idi (Tablo 9b).

Osmotik frajilitesi artmış olan 33 hastanın 22 sinde (% 86,7) hepatosteatoz mevcut iken osmotik frajilitesi normal olan 84 olgunun 29'unda (% 34,5) hepatosteatoz tespit edildi (Tablo 9b). Hepatosteatoz varlığı açısından osmotik frajilitesi artmış olan grup ile osmotik frajilitesi normal olan grup arasında ileri düzeyde anlamlı ($p=0.02$) fark bulundu. Osmotik frajilitesi artmış hepatosteatozlu olguların 14 /22 (% 63,4)'inde evre 1, 8/22 (% 36,6) 'inde evre 2 düzeyinde steatoz var idi. Buna karşın osmotik frajilitesi normal hepatosteatozlu olguların steatoz düzeyi 23/29 (% 80)'unda olguda evre 1, 6/29 (% 20) olguda evre 2 seviyesinde idi. İki grup hepatosteatoz düzeyi açısından herhangi bir fark göstermemekte idi.

Tablo 9a. Kontrol grubu, osmotik frajilitesi normal olan obezite grubu ve osmotik frajilitesi artmış olan obezite grubunun birbirleri ile karşılaştırılması

	Kontrol	Obezite grubu (Frajilite normal)	Obezite grubu (Frajilite artmış)	p	p1-2	p1-3	p2-3
n	102	84	33				
Yaş	10,88 ± 2,39	11,37 ± 3,0	11,61 ± 2,9	0,28			
VKİ	16,87 ± 1,86	28,75 ± 4,85	28,51 ± 4,57	<0,001	<0,001	<0,001	0,95
Cinsiyet (%)				0,36			
Erkek	48 (47,1)	32 (38,1)	12 (36,4)				
Kız	54 (52,9)	52 (61,9)	21 (63,6)				
Osmyüzde	0,48 ± 0,03	0,56 ± 0,02	0,70 ± 0,04				
İnsulin (IU/ml)	4,40 ± 1,4	15,2 ± 9,9	17,5 ± 11,1	<0,001	<0,001	<0,001	0,32
Homa-IR	1 ± 0,24	3,51 ± 2,54	4 ± 2,77	<0,001	<0,001	<0,001	0,30
Vitamin B12 (pg/ml)	438,3 ± 82,9	297,1 ± 145,3	301 ± 174,4	<0,001	<0,001	<0,001	0,98
Homosistein (µmol/l)	6 ± 0,82	8,43 ± 3,21	9,11 ± 3,27	<0,001	<0,001	<0,001	0,35
Folik asit (ng/ml)	9,4 ± 1,2	6,41 ± 2,5	6,13 ± 2,68	<0,001	<0,001	<0,001	0,88
	p1	p2	p3				

Tablo 9b. Kontrol grubu, osmotik frajilitesi normal olan obezite grubu ve osmotik frajilitesi artmış olan obezite grubunun birbirleri ile karşılaştırılması

	Kontrol	Obezite grubu (Frajilite normal)	Obezite grubu (Frajilite artmış)	P	p1-2	p1-3	p 2-3
n	102	84	33				
Hepatosteatoz (%)							0,02
Yok		55 (65,5)	11 (33,3)				
Var		29 (34,5)	22 (66,7)				
Evre 1		23 (27,4)	14 (42,4)				
Evre 2		6 (7,1)	8 (24,3)				
İnsulin (IU/ml)	4,40 ± 1,4	15,2 ± 9,9	17,5 ± 11,1	<0,001	<0,001	<0,001	0,32
Homa-IR	1 ± 0,24	3,51 ± 2,54	4 ± 2,77	<0,001	<0,001	<0,001	0,30
CRP (mg/dl)	0,66 ± 0,24	1,85 ± 3,36	1,73 ± 3,10	0,002	0,003	0,06	0,97
Kolesterol (mg/dl)	168 ± 5,9	171, 9 ± 36,9	182,1 ± 44,3	0,05			
Trigliserid (mg/dl)	81, 94 ± 19,8	126,3 ± 70,2	170,9 ± 90,45	<0,001	<0,001	<0,001	0,006
LDL (mg/dl)	107,7 ± 10,1	104,57 ± 11,8	0,023	0,43			
HDL (mg/dl)	43,8 ± 7,5	46,3 ± 11,6	44,9 ± 14,3	0,28			
	p1	p2	p3				

Hepatosteatozu bulunan obezler ile bulunmayan obezlerin karşılaştırılması

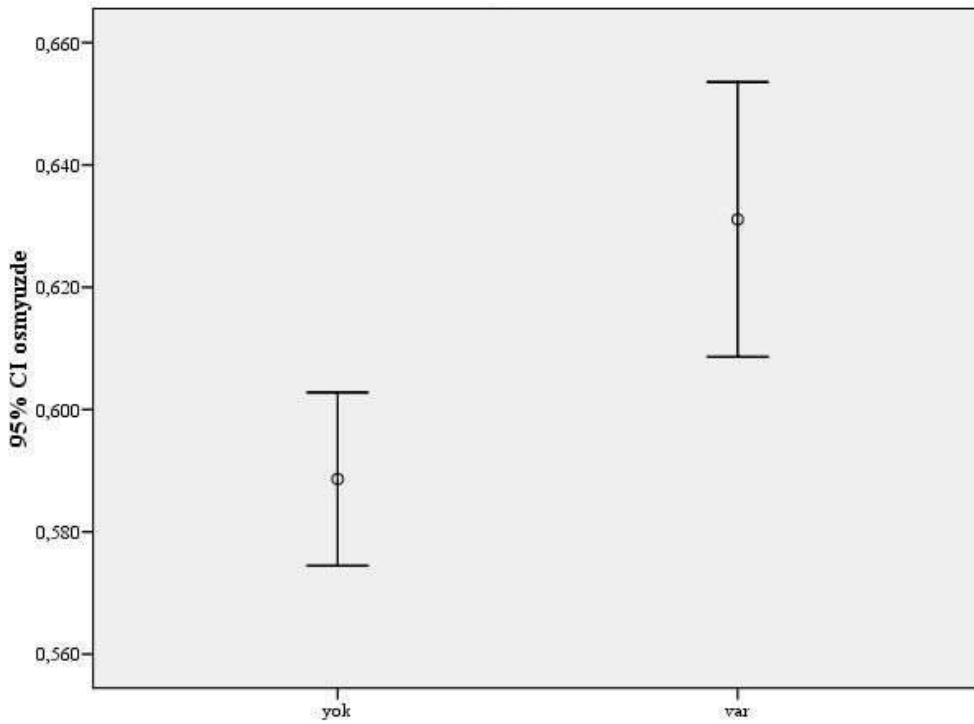
Hepatosteatozu bulunan olgu grubunun eritrositlerin % 50 nin hemolize olduğu sodyum yüzdesi (osmyüzde) $0,63 \pm 0,07$ iken hepatostetatozu bulunmayan obez olgu grubunda $0,58 \pm 0,05$ dir. Her iki grup arasında ileri düzeyde anlamlı ($p=0.002$) fark saptandı (Tablo 10, Şekil 6).

Hepatosteatozu bulunan olgu grubunun serum trigliserid düzeyi $156,31 \pm 91$ mg/dl iken hepatostetatozu bulunmayan obez olgu grubunda $125,45 \pm 65$ mg/dl dir. Her iki grup arasında ileri düzeyde anlamlı ($p=0.04$) fark saptandı (Tablo 10).

Hepatostetaozlu olgular ile hepatostetatozu bulunmayan olgular arasında yaş, VKİ, insulin, HOMA-IR, B12, folik asit, homosistein, kolesterol, LDL ve HDL düzeyi açısından herhangi bir fark bulunmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Hepatosteatozun varlığına göre verilerin karşılaştırılması

	Hepatostetatoz (+)	Hepatostetaoz (-)	p
n	51	66	
Yaş	$11,97 \pm 2,6$	$11,03 \pm 3,1$	0,08
VKİ	$29,20 \pm 4,15$	$28,28 \pm 5,18$	0,30
İnsulin (IU/ml)	$17,5 \pm 11,8$	$14,6 \pm 8,7$	0,12
HOMA-IR	$4,0 \pm 3,0$	$3,3 \pm 2,1$	0,15
B12 (pg/ml)	$285,9 \pm 143,9$	$307,7 \pm 160,7$	0,44
Folik asit (ng/ml)	$6,4 \pm 2,6$	$6,2 \pm 2,5$	0,59
Homosistein (μ mol/l)	$8,86 \pm 3,94$	$8,44 \pm 2,57$	0,49
CRP (mg/dl)	$1,48 \pm 2,66$	$2,07 \pm 3,93$	0,35
Kolesterol (mg/dl)	$179,49 \pm 45$	$171,28 \pm 34$	0,26
Trigliserid (mg/dl)	$156,31 \pm 91$	$125,45 \pm 65$	0,04
LDL (mg/dl)	$106,28 \pm 48$	$96,91 \pm 30,34$	0,22
HDL (mg/dl)	$45,54 \pm 12,93$	$46,24 \pm 12,10$	0,76
Osmiyüzde	$0,63 \pm 0,07$	$0,58 \pm 0,05$	0,002



Şekil 6. Hepatosteatoz varlığına göre osmotik frajilite yüzde düzeylerinin karşılaştırılması

Önceki analizde (Tablo 8) osmotik frajilite yüzdesi ile serum trigliserid düzeyi arasında orta güçte pozitif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu gösterildi. Buna karşın hepatosteatozlu olgularda hepatosteatozu olmayanlara göre serum trigliserid düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 10). Hepatosteatoz varlığında osmotik frajilitedeki artışın serum trigliserid düzeyinden bağımsız olup olmadığını anlamak için lojistik regresyon analizi yapıldı ve osmotik frajilitesi artmış olan olgularda hepatosteatoz görülme riskinin 3.79 kat artmış olduğu saptandı (Tablo 11).

Tablo 11. Hepatosteatoz için osmotik frajilite odds oranı

	Odds oranı	p
Trigliserid		0,15
Ozmotif frajilite artışı	3,79	0,002

Modele diğer parametreler eklendiğinde (yaş, cinsiyet, puberte, VKİ, insulin, HOMA-IR, B12, folik asit, homosistein, CRP ve kolesterol) ile birlikte değerlendirildiğinde odds oranın değişmediği görüldü. Hepatosteatozu kestirmede en iyi seçeneğin osmotik frajilite testi olduğu sonucuna varıldı.

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde obez çocukların yaş, cinsiyet ve puberte dağılımı açısından benzer bulunan ve obez olmayan çocuklara göre insülin, HOMA-IR, CRP, homosistesin ve trigliserid düzeyi yüksek, B12 ve folik asit düzeyi düşük bulunmuştur. İki grup arasında kolesterol, LDL ve HDL düzeyi açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Çalışmamızda HOMA-IR düzeyi obez olgularda sağlıklı çocuklara göre yüksek bulunmuştur. Bu düzey 3'ün üzerinde olup insülin direncinin varlığına işaret etmekte idi (210) Diğer taraftan olgularımızın VKİ ve yaş değerleri ile insülin/HOMA-IR değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanması, yaş ve VKİ arttıkça insülin direncinin arttığını göstermektedir.

Obez olgularımızın serum CRP düzeyi sağlıklı çocukların CRP düzeyinden anlamlı olarak yüksek bulunmakla birlikte obez olgularımızdaki CRP düzeyinin dağılımının çok geniş olması dikkat çekici olup CRP'nin güvenilir bir parametre olmadığı izlenimi vermiştir. Obez olgularımızda CRP yüksekliğini, erişkinlerde olduğu gibi insülin direncinin yaratmış olduğu kronik enflamasyonun bir sonucu (211) gibi yorumlamak da mümkün değildir. Çünkü çocuklarda minör enfeksiyon hastalıklarının sıklığı erişkinlere göre daha fazladır. Bu nedenle CRP düzeyi erişkinlere göre çok kolay değişebilmektedir. Diğer taraftan erişkinden farklı olarak metabolik sendrom kriterlerinin çocuklarda net olarak tanımlanamamış olması CRP nin önemini azaltmaktadır. Erişkinde, plazma CRP konsantrasyonunun kronik enflamasyonun bir göstergesi olarak vücut yağ, sistolik kan basıncı, insülin, trigliserid ve HDL düzeyi ile ilişkili olduğu bildirilirken (4, 182, 212-217), çalışmamızda CRP düzeyi ile insülin/HOMA-IR, yaş, vücut kitle indeksi, B12, folik asit, trigliserid, kolesterol ve LDL düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Yaşları ilk değerlendirmede 3 ile 18 arasında olan 1617 çocuğun CRP değerlerinin erişkin dönemdeki CRP değeri ve intima media kalınlığı ile olan ilişkisi araştırılmış ve çocukluk çağı CRP'si ile erişkin CRP'si arasında diğer metabolik faktörlerden bağımsız olan zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunurken, erişkin dönem intima media kalınlığı ile anlamlı bir bağlantı bulunamamıştır. Buna karşın aynı çalışmada çocukluk

dönemindeki LDL düzeyi, sistolik kan basıncı ve VKİ ile erişkin dönemdeki intima media kalınlığı arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır (218). Bu sonuçlar ve bulgularımız erişkinden farklı olarak CRP'nin çocukluk çağı obezitesinde insülin direncinin değerlendirilmesinde bir parametre olarak kullanımının değerli olmayacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızda obez olgularda serum B12 düzeyi kontrol grubu B12 düzeyine göre anlamlı olarak düşüktü. Farklı ülkelerde yapılmış çalışmalar (Tablo 12) incelendiğinde, benzer yaş ve VKİ'ine sahip obez çocuklarda da düşük B12 düzeyleri bildirilmiştir. Diğer taraftan çalışmamızda B12 ile VKİ, yaş, insülin ve HOMA-IR düzeyi arasında orta güçte negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Yani insülin direncinin, obezitenin derecesi ve yaş artıkça B12 düzeyi azalmakta idi. Bulduğumuz bu sonuç, obez çocukların B12 ihtiyacının, obez olmayan çocuklara göre daha hızlı büyümelerinden ve artmış vücut yüzey alanlarından dolayı daha fazla olabileceği (219) düşüncesini desteklemektedir.

Tablo 12. Çalışmamızdaki B12 sonuçlarının literatürdeki veriler ile karşılaştırılması

	Ülke	Kontrol	Obez		Ortalama yaş
		B12 (pg/ml)	B12 (pg/ml)	VKİ	
Çalışmamız	Türk.	438,3±82,9	298,2 ± 153,3	28,68 ± 4,76	9-13 yaş
Pinhas-Hamiel (96)	İsrail	530	430	31,5	9-12 yaş
Galistle S (221)	Avust.	-	266 ± 101	28,8 ± 5,1	9-14 yaş
Economou EV(222)	Yunan.	449 ± 47	351 ± 38	30,3 ± 1.1	9 yaş

Pinhas-Hamiel ve arkadaşları (96) obez çocuk ve adolesanların serum B12 düzeylerinin düşük olması riskini taşıdıklarını ve diyetlerinin gözden geçirilerek B12 alımlarının artırılması gerektiğini bildirmişlerdir. Obez çocukların yüksek karbohidratlı, düşük protein içeren beslenme şekli B12 eksikliğinden sorumlu olabilir (220). Aşırı karbohidrattan zengin beslenme, barsak florasını değiştirerek bazı vitamin ve minerallerin emilimini de olumsuz etkilenmektedir. Bu durumun esansiyel faktör olarak kabul edilen B12 ve folik asit düzeylerinin azalmasına yol açabileceği düşünülmektedir (19). Bu düşünceleri destekler şekilde, folik asit, günlük beslenmede kolaylıkla alınabilen bir vitamin olmasına rağmen, obez olgularımızda sağlıklı çocuklara göre B12 düzeyinde olduğu gibi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştu.

Diğer taraftan serum B12 düzeyinin normalde kaç olması gerektiği konusunda bir konsensus sağlanamamıştır. Amerikada Ulusal Sağlık araştırma verilerinden (1988-1994) yaşa göre % 50. persantilin altında kalan B12 düzeyi düşük kabul edilmiştir. Amerikan toplumunda 4 yaş ve üzerinde B12 için cut-off değeri 233 pg/ml olarak belirlenmiştir (223). Ülkemiz çocuklarında böyle bir cut-off değeri saptanamamıştır. Bir çalışmada DNA hipometilasyonun, kromozom kırıklarının, urasil depolanması ve mikronükleus formasyonunun minimize edilmesi için gerekli B12 plazma konsantrasyonunun 406 pg/ml den yüksek olması gerektiği bildirilmiştir (98). Obez olgularımızın azalmış B12 düzeyi megaloblastik anemi yapacak değerde değildi, ancak optimal DNA sentezi için gerekli olduğu düşünülen düzeyin altında idi. Kontrol grubumuzdaki sağlıklı çocukların B12 düzeyi, obez olgularımıza göre yüksek olmakla birlikte, İsraili (96), Avustralyalı (221) ve İspanyol (224) çocuklarının B12 düzeylerine göre düşük, Yunanlı (222) çocuklarının B12 düzeyleri ile ise benzer görünmektedir. Bu durum toplumumuzda B12 için önemli bir kaynak olan hayvansal gıdaların diğer toplumlara göre daha az tüketildiği düşüncesini akla getirmektedir. Diğer taraftan çocuklarımızın, Yunan çocukları ile benzer B12 değerlerine sahip olması toplum olarak benzer beslenme alışkanlıklarına sahip olmamız ile açıklanabilir.

Obez olgularımızda serum homosistein düzeyi sağlıklı çocuklardakinden anlamlı olarak yüksek bulundu. Serum homosistein düzeyi ile yaş arasında orta güçte, VKİ ile zayıf güçte pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı. Yaş ve VKİ artışı ile homosistein düzeyinin arttığı daha önce de gösterilmiştir (96, 219, 225). Yaşa bağlı homosistein artışının, erkeklerde kadınlara göre daha belirgin olduğu da bildirilmiştir (96, 225). Gallistl ve arkadaşları (221) obez çocuklarda homosistein ile VKİ ve insulin düzeyi arasında pozitif korelasyon, B12 ve folik asit düzeyi arasında negatif yönde korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda da homosistein ile B12 arasında orta güçte negatif yönde bir korelasyon saptandı. B12 vitamini homosistein döngüsünün önemli bir kofaktörü olduğu için bu beklenebilecek bir sonuçtu. Diğer taraftan serum homosistein düzeyi ile insulin düzeyi/direncinin derecesi ve folik asit düzeyi arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Bulduğumuz bu sonuçları destekler şekilde Garcin M ve arkadaşları (226) erişkinler üzerinde yaptıkları bir çalışma ile hiperhomosisteinemi ve insülin direnci arasında bir ilişki olmadığını ortaya koymuşlardır. Yine Türkiyeden Budak N ve arkadaşları (227) adolesanlarda yaptıkları bir çalışmada, hiperhomosisteineminin metabolik sendromun bir parçası gibi

değerlendirilmemesi gerektiğini ancak diyabet ve/veya kardiovasküler hastalığı olan hastalar için bağımsız bir risk faktörü olarak görülmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Serum homosistein düzeyinin çocuklarda ideal ne olması gerektiği konusunda da bir konsensus bulunmamaktadır. Buna karşın optimal DNA sentezi için homosistein düzeyinin 7.5 mmol/L'ün altında olması gerektiği bildirilmiştir (98). Çalışma grubunuzdaki serum homosistein düzeyi bu düzeyin üzerinde olup vücuttaki DNA sentez ve onarımını “olumsuz olarak etkileyecek” seviyelerdeydi. Bulgularımız homosistein düzeylerindeki yüksekliğe, B12 düzeyindeki azalma ve VKİ'indeki artışın neden olduğunu düşündürmektedir.

Obez olgularımızın serum trigliserid düzeyleri sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, iki grup arasında serum kolesterol, LDL ve HDL düzeyi açısından önemli bir fark bulunmadı. Obez olgularımızda insülin direnci saptanmıştır. Serum trigliserid düzeyindeki anlamlı yükseklik insülin direncinin bir sonucudur. Çünkü hiperinsulinemi yağ asitlerini trigliseride esterifiye eder. Yağ asit metabolizmasının lipolizden lipogeneze kaydırır (228). Uzun süreli hiperlipidemi ise hepatosteatozla ilişkilidir. Yağlı karaciğeri bulunan hastalarda hiperlipidemi prevalansı % 21 ile % 44 oranında bildirilmiş (229-231) olup, yağ asitlerinin çok çeşitli formları birikir. Bunların içinde trigliserid baskındır (230). Çalışmamızda da benzer şekilde hepatosteatozlu olguların serum trigliserid düzeyi, hepatosteatozu bulunmayan olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, kolesterol, LDL ve HDL düzeyi açısından iki grup arasında herhangi bir fark bulunmadı. Obez olgularımızın % 43.6 sında (n=51) hepatosteatoz saptandı. Kliniğimizde 2004 yılında yapılan bir diğer çalışmada obez çocuklarda hepatosteatoz oranı % 40.5 olarak bulunmuştur (232). Bu oranlar literatür verileri ile örtüşmekte idi. Örneğin bir çalışmada hepatosteatoz insidansı pediatri popülasyonunda % 2,6 oranında bildirilirken obez çocuklarda bu oran % 20 ile % 50 arasındadır (205). Türkiye'de yapılan bir diğer çalışmada ise obez çocukların % 52,4 ünde ultrasonografik olarak karaciğer yağlanması tespit edilmiştir (233).

Karaciğer biyopsisi hepatosteatozun belirlenmesi için altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak invazif ve riskli bir yöntemdir. Ultrasonografi ise invazif olmayan risksiz bir yöntemdir. Mathiesen ve ark. (234) ultrasonografinin yağlı karaciğeri tespit etmede % 90 duyarlılığa ve % 82 özgüllüğe sahip, % 87 pozitif prediktivitesi ve % 87

negatif prediktivitesi olan bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Biz de çalışmamızda statatozun varlığını ve derecesini saptamada ultrasonografi kullandık. Çalışmamızda hepatosteatoz düzeyi 37 olguda (% 31.6) evre 1, 14 olguda (% 12) evre 2 seviyesinde idi. Benzer bir şekilde kliniğimizde 2004 yılında 37 obez çocuk ile yapılan bir çalışmada (232) olguların % 35.1'inde evre 1, % 5.4 ünde evre 2 hepatosteatoz saptanmıştı.

Tominaga ve ark. (200) ile Franzese ve ark. (201) obez erkek ve kızlarda yağlı karaciğer prevalansının farklı olmadığını göstermişlerdir. Çalışmamızda da her iki cinsiyet arasında yağlı karaciğer varlığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Normal sınırlar 0-40 U/L olarak alındığında hepatosteatozlu olgularımızın ancak % 7,7'inde yüksek ALT saptandı. Patolojik ALT değerleri 45 ile 65 IU arasında değişmekte idi. Vajro ve arkadaşları (235) yüksek ALT sıklığını % 10, Tazawa ve arkadaşları (236) ise % 24 olarak bildirmiştir. İtalyada yapılan bir çalışmada ise 195 obez çocuğun ultrasonografi ile % 55' inde karaciğer yağlanması, % 20 oranında ALT, % 20 AST yüksekliği ve % 15 oranında her iki enzimde yükseklik bildirilmiştir (237). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ultrasonografik olarak karaciğer yağlanması tespit edilmiş olan obez çocukların ancak % 13,8'inde yüksek ALT değeri saptanmıştır. Yine de ALT'nin yüksekliği kritik bir parametre olmayabilir. Çünkü ciddi karaciğer yağlanması bulunan olguların çoğunda ALT düzeyinin çok yüksek olmadığı ve ancak 20 ile 40 IU aralığında değiştiği bildirilmiştir (238). Çalışmamızda da ALT yüksekliği bulunan olguların 8 inde evre 1 ve sadece bir tanesinde evre 2 hepatosteatoz var iken ALT hepatosteatozlu 42 olguda normaldi. ALT'nin bu olgularda normal bulunması hepatosteatozun yüksek ALT düzeyleri ile ilişkili olmadığını düşündürmüştür.

Plazmadaki lipoproteinlerin peroksidasyonu kendi lipidini sentezleyemeyen ve plazma ile lipid alışverişinde bulunan eritrosit membranını indirekt olarak etkileyebilir. Membranda gözlenen lipid bileşimindeki değişikliklerin ise membranın fonksiyonel özelliklerini değiştirebileceği bilinmektedir (20). Dolayısı ile membranda yer alan peroksidlenmiş lipidlerin membranın yapı ve bütünlüğünün bozarak (6) geçirgenlik ve dolayısı ile osmotik frajilite artışına yol açacağı sonucuna varılabilir. Obezitede artmış yağ dokusundan salgılanan proenflamatuar sitokinler yüksek miktarda serbest oksijen radikalleri oluşturarak lipid peroksidasyonuna neden olur (5). Dolayısı ile obez olgularda osmotik frajilite artışı ön görülebilir. Nitekim obez olgularımızın % 28,2 inde

(n=33) osmotik frajilitenin arttığı saptandı. Bu olgu grubu ile osmotik frajilitesi normal olan 84 obez olgu arasında yaş, vücut kitle indeksi ve cinsiyet dağılımı açısından herhangi bir fark bulunamadı. İki grup arasında HOMA-IR, B12, folik asit, homosistein, CRP, kolesterol, LDL ve HDL düzeyi açısından da anlamlı bir fark saptanmadı. Buna karşın osmotik frajilitesi artmış olan obez olguların trigliserid düzeyi osmotik frajilitesi normal olan obez olgulara göre anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca tüm obez olgular birlikte ele alındığında osmotik frajilite yüzdesi ile trigliserid düzeyi arasında orta güçte pozitif yönde anlamlı bir korelasyon varken diğer veriler ile arasında herhangi bir korelasyon yoktu (Tablo 8). Bu bulgularımız obez olgularımızdaki osmotik frajilite artışının, serum trigliserid düzeyindeki artış ile ilişkili olduğunu akla getirmektedir.

Osmotik frajilitesi artmış olan obez olgu grubunda hepatosteatoz görülme sıklığı (% 86,7), osmotik frajilitesi normal olan obez olgu grubundan (% 34,5) anlamlı olarak daha fazla idi. İki grup arasında hepatosteatoz düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Hepatosteatoz aslında oksidatif savaşın kaybedildiğinin bir göstergesidir. Bunu diğer komplikasyonlar izleyebilir. Örneğin değişik nedenlerle (suisid, kaza gibi) ölmüş 817 çocukta otopsi bulguları yağlı karaciğer ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Yağlı karaciğer bulunanlarda % 30, bulunmayanlarda % 19 oranında ateroskleroz saptanmıştır (239). Dolayısı ile hepatosteatozun saptanması obezitenin diğer komplikasyonlarının öngörülmesinde de önem taşımaktadır. Diğer taraftan çalışmamızda osmotik frajilite artışı ile hepatosteatoz arasında ilişki olduğu da gösterilmiştir. Ayrıca osmotik frajilitesi artmış olan obez olgularda hepatosteatoz görülme riskinin osmotik frajilitesi normal olan obez olgulara göre 3.79 kat (odds oranı) artmış olduğu saptanmıştır. Bütün bu özellikler hepatosteatoz varlığını saptamada osmotik frajilite testinin önemini ortaya koymaktadır.

Diğer taraftan osmotik frajilite yüzdesi ile serum trigliserid düzeyi arasında korelasyon saptanmış olması hepatosteatoz osmotik frajilite ilişkisinin hepatosteatozlu olgulardaki trigliserid artışına bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Lojistik regresyon analizi yapılarak hepatosteatozlu olgularda osmotik frajilitedeki artışın serum trigliserid düzeyinden bağımsız olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç tek başına osmotik frajilite testinin hepatosteatozun öngörülmesindeki önemini göstermiş ve osmotik frajilitenin obez olgularda hepatosteatozun varlığını göstermede diğer faktörlerden bağımsız yeni bir gösterge olarak kabul edilebileceğini düşündürmüştür.

Literatürde karaciğer hastalığı-osmotik frajilite ilişkisi incelendiğinde, akut viral hepatitte osmotik direncin artmış olduğunun bildirildiği gözlenmiştir. Karaciğer lipoprotein sentezinde ve metabolizmasında önemli bir rol oynadığı için akut viral hepatit sırasında eritrosit membranlarındaki kolesterol içeriğinin değişmesi ile osmotik direncin arttığı düşünülmektedir (240). Bir karaciğer hastalığında osmotik direnç artarken çalışmamızda diğer bir karaciğer patolojisi olan hepatosteatozda osmotik direncin azalmış olması dikkat çekici bulunmuştur.

Çalışmamızda obez olgularımızda hepatosteatoz varlığı biyopsi ile doğrulanmamıştır. Yine MDA gibi lipid peroksidasyon ürünleri ile osmotik frajilite yüzdesi arasındaki ilişki araştırılmamıştır. Eğer bu yapılabilse idi, osmotik frajilite yüzdesi ile oksidatif stres düzeyi arasındaki ilişki daha net olarak gösterilmiş olacaktı. Obez çocuklarda bu çalışmada araştırılmış bulunan parametreler yanında bu özelliklerin de değerlendirilmesi bu tez çalışmasının yol göstermiş olabileceği yeni çalışmaların amaçlarını oluşturabilir.

SONUÇLAR

Obez çocuklarda;

1. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi varlığı belirlenmiştir.
2. Serum trigliserid düzeyleri yüksek bulunmuştur.
3. CRP düzeyinin yüksek olduğu belirlenmekle birlikte oksidatif stresin değerlendirilmesi açısından güvenilir bir parametre olmadığı düşünülmüştür.
4. Serum B12 ve folik asit düzeyleri düşük, homosistein düzeyleri ise yüksek bulunmuştur.
5. Yüzde 43.6 oranında hepatosteatoz saptanmıştır. Hepatosteatoz düzeyi 37 olguda (% 31.6) evre 1, 14 olguda (% 12) evre 2 seviyesinde idi.
6. Hepatosteatoz varlığında ancak % 7,7 oranında yüksek ALT saptanmıştır.
7. Alanin aminotransferaz düzeyinin normal olması hepatosteatozun bulunmadığını göstermemektedir.
8. Osmotik frajilite % 28,2 oranında artmıştır. Kontrol grubunda ise osmotik frajilitenin artmış olduğu tek bir olgu yoktur.
9. Osmotik frajilite yüzdesi ile serum trigliserid düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.
10. Osmotik frajilitesi artmış olan obez olgularda hepatosteatoz görülme riskinin osmotik frajilitesi normal olan obez olgulara göre 3.79 kat (odds oranı) artmış olduğu saptanmıştır.
11. Hepatosteatoz osmotik frajilite arasındaki ilişkinin serum trigliserid düzeyinden bağımsız olduğu belirlenmiştir.
12. Osmotik frajilite testinin, hepatosteatozun varlığını öngörmede iyi bir seçenek olduğu düşünülmüştür.

ÖZET

Amaç:

Bu tez çalışmasında, obez çocuklarda olası insülin direnci sonucunda gelişebilecek oksidatif stresin şiddetinin belirlenmesinde osmotik frajilite testinin kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlandı.

Hasta seçimi ve yöntemler;

Çalışma grubu (Obez olgular) İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Polikliniğinde basit obezite tanısı alan 117 çocuktan, kontrol grubu ise Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran, sağlıklı ve obez olmayan 102 çocuktan oluşturuldu.

Her iki grupta glukoz, insulin, B12, folik asit, homosistein, kolesterol, trigliserid, ALT, AST, CRP, VLDL, LDL, HDL düzeyleri çalışıldı. Osmotik frajilite testi yapıldı. Obez olgular ultrasonografi ile hepatosteatoz açısından değerlendirildi. Hepatosteatoz osmotik frajilite ilişkisi lojistik regresyon analizi ile araştırıldı.

Bulgular

Obez olgularda kontrol olgularına göre serum açlık insülin düzeyi (15.9 ± 10.2 IU/ml), HOMA-IR (3.67 ± 2.61), serum CRP (1.82 ± 3.27 mg/dl), homosistein (8.62 ± 3.23 μ mol/l), trigliserid (138.9 ± 78.6 mg/dl) anlamlı olarak yüksek, serum B12 (298.2 ± 153.3 pg/ml) ve folik asit (6.33 ± 2.5 ng/ml) anlamlı olarak düşüktü (hepsi için $p < 0.001$).

Obez olguların % 43.6 sında (n=51) hepatosteatoz saptandı.

Obez olgularda osmotik frajilite % 28.2 oranında artmıştı. Osmotik frajilitesi artmış olan obez olgularda hepatosteatoz görülme riskinin serum osmotik frajilitesi normal olan obez olgulara göre 3.79 kat artmış olduğu belirlendi ve araştırılan parametrelerden hepatosteatozlu olguları hepatosteatozu olmayanlardan ayırdettirici tek parametrenin osmotik frajilite artışı olduğu saptandı ($p=0.002$).

Sonuç

Bulgularımız obez çocuklarda oksidatif stresin, stresin şiddetli olduğunu gösteren bir bulgu olan hepatosteatoz aracılığı ile öngörülmesinde osmotik frajilite artışının insülin direnci ve serum B12, folik asit, trigliserid ve homosistein düzeylerinden bağımsız olan yeni bir gösterge olarak kabul edilebileceğini göstermiştir.

SUMMARY

The aim:

The aim of the study was to investigate the value of osmotic fragility test for the assessment of the intensity of oxidative stress due to probable insulin resistance in obese children.

Patient Selection & Method:

Study group (obese children) comprised of 117 patients who were diagnosed to have simple obesity in Istanbul University, Cerrahpasa Medical Faculty, Pediatric Endocrinology Division, while control group comprised of 102 healthy and non-obese children who presented to the General Pediatrics Outpatient Clinic.

Glucose, insulin, vitamin B12, folic acid, homocysteine, cholesterol, triglyceride, ALT, AST, CRP, VLDL, LDL, HDL levels were studied in each group. Osmotic fragility test was performed. Obese children were also investigated for hepatosteatosi s by ultrasonography. The correlation between hepatosteatosi s and osmotic fragility has been assessed with logistic regression analysis.

Findings:

When compared to control group, serum fasting insulin ($15,9 \pm 10,2$ IU/ml), HOMA-IR ($3,67 \pm 2,61$), serum CRP ($1,82 \pm 3,27$ mg/dl), homocysteine ($8,62 \pm 3,23$ μ mol/l) and triglyceride ($138,9 \pm 78,6$ mg/dl) levels were significantly higher whereas serum vitamin B12 ($298,2 \pm 153,3$ pg/ml) and folic acid ($6,33 \pm 2,5$ ng/ml) levels were significantly lower in obese children ($p < 0,001$ for each parameter).

Hepatosteatosi s was found in 43,6% of the obese cases.

Osmotic fragility was increased in 28,2% of obese children. The risk for the occurrence of hepatosteatosi s was 3,79 times higher in obese cases with increased osmotic fragility when compared to obese children with normal osmotic fragility. The only parameter to distinguish hepatosteatosi s group from the non-hepatosteatosi s group was found to be increased osmotic fragility ($p = 0,002$).

Results:

Our findings suggest that in obese children, increased osmotic fragility might be regarded as a new marker for prediction of oxidative stress through the presence of hepatosteatosis which is an indicator of severe oxidative stress. The predictive value of increased osmotic fragility is independent from insulin resistance, serum vitamin B 12, folic acid, triglyceride and homocysteine levels

KAYNAKLAR

1. Weiss R, Caprio S. The metabolic consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19(3): 405-19.
2. Kern PA, Subramanian R, Chunling LI, Linda W, Gouri R. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E745-E751.
3. Bastard JP, Jardel C, Delattre J, Hainque B, Bruckert E, Oberlin F. Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects. *Circulation* 1999; 99: 2221-2.
4. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-8.
5. Muller G, Ertlj M, Preibisch G. Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J Biol Chem* 1997; 272: 10585-93.
6. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: Its mechanism, measurement and significance. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 715S-725S.
7. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-9.
8. Navab M, Berliner JA, Watson AD. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 831-42.
9. Stampfer MJ, Osborn JA, Jaraki M. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993; 91: 308-18.
10. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996; 2: 386-9.
11. Shai I, Stampfer MJ, Ma J, Manson JE, et al. Homocysteine as a risk factor coronary heart diseases and its association with inflammatory biomarkers, lipids and dietary factors. *Atherosclerosis* 2004; 177: 375-81.
12. The Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2015-22.

13. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042-50.
14. Weiss N, Heydrick S, Zhang YY, Bierl C, Cap A, Loscalzo J. Cellular redox state and endothelial dysfunction in mildly hyperhomocysteinemic cystathionine beta-synthase deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 34-41.
15. Matthias D, Becker CH, Riezler R, Kindling PH. Homocysteine induced arteriosclerosis-like alterations of the aorta in normotensive and hypertensive rats following application of high doses of methionine. *Atherosclerosis* 1996; 122: 201-16.
16. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 6369-73.
17. Durand P, Lussier-Cacan S, Blache D. Acute methionine load-induced hyperhomocysteinemia enhances platelet aggregation, thromboxane biosynthesis, and macrophage-derived tissue factor activity in rats. *FASEB J* 1997; 11: 1157- 68.
18. Zhang R, Ma J, Xia M, Zhu H, Ling W. Mild hyperhomocysteinemia induced by feeding rats diets rich in methionine or deficient in folate promotes early atherosclerotic inflammatory processes. *J Nutr* 2004; 134: 825-30.
19. Dise CA, Goodman DB, Rasmussen H. Definition of the pathway for membrane phospholipid fatty acid turnover in human erythrocytes. *J Lipid Res* 1980; 21: 292.
20. Ubbink JB. The role of vitamins in the pathogenesis and treatment of hyperhomocyst(e)inaemia. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 316-25.
21. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool ?. *Redox Report* 2004; 9(3): 145-52.
22. Kremer T, Protection of pulmonary epithelial cells from oxidative stress by hMYH adenine glycosylase. *Respiratory Research* 2004; 5: 16.
23. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp dergisi* 2002; 33: 110-8.
24. Jensen SJK, Oxidative stress and free radicals. *J Mol Struct* 2003; 666: 387-92.
25. Akkus I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimoza yayınları*. 1995, Konya.

26. Sabatino D, Kosuri S, Remollino A, Shotter B. Cobalamin deficiency presenting with cutaneous hyperpigmentation: a report of two siblings. *Pediatr Hematol Oncol* 1998; 15: 447-50.
27. Raha S, Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *TIBS* 2000; 25: 502-7.
28. Averyanov AA, Lapikova VP, Pasechnik TD. Active oxygen: A possible role for rice resistance to blast. *Cahiers Options Méditerranéennes* 2001; 15: 3.
29. Yigit A, Yurdakök M. Yeni doğanlarda serbest radikallere bağlı hastalıklar. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1997; 39: 749-65.
30. Hegyi T, Goldie E, Hiatt M. The protective role of bilirubin in oxygen-radical diseases of the preterm infant. *J Perinatol* 1994; 14: 296-300.
31. Asad SF, Singh A, Ahmad A, et al. Prooxidant and antioxidant activities of bilirubin and its metabolic precursor biliverdin: a structure-activity study. *Chem Biol Interact* 2001; 137: 59-74.
32. Buonocore G, Perrone S, Longini M, et al. Total hydroperoxide and advanced oxidation protein products in preterm hypoxic babies. *Pediatr Res* 2000; 47: 221-4.
33. Cros CE, Halliwell B, Borish ET. Oxygen Radicals And Human Disease. *Annals Int Med* 1987; 107: 526-45.
34. Yamamoto Y. Role of active oxygen species and antioxidants in photoaging. *J Dermatol Sci* 2001; 27: 1-4.
35. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993; 26: 351-7.
36. Bowry VW, Mohr D, Cleary J, et al. Prevention of tocopherol-mediated peroxidation in ubiquinol-10-free human low density lipoprotein. *J Biol Chem* 1995; 270: 5756-63.
37. Yesilkaya A, Altinayak R, Korgun DK. The antioxidant effect of free bilirubin on cumene-hydroperoxide treated human leukocytes. *Gen Pharmacol* 2000; 35: 17-20.
38. Crissinger K. Understanding necrotizing enterocolitis-promising directions. *Pathophysiology* 1999; 5: 247-56.
39. Huertas J. Lipid peroxidation and antioxidants in erythrocyte membranes of full term and preterm newborns. *Biofactors* 1998; 8: 133-7.

40. Frei B, Stocker R, Ames BN. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci* 1988; 85: 9748-52.
41. Bayır H, Kagan VE. Assessment of antioxidant reserves and oxidative stress in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. *Pediatr Res* 2002; 51: 571-8.
42. Cirak B, Inci S, Palaoglu S, et al. Lipid peroxidation in cerebral tumors. *Clinica Chimica Acta* 2003; 327: 103-7.
43. Kesen M. Kord kanı total antioksidan kapasitesi ve 1. gündeki oksidatif stresin yenidoğanın 5. gün bilirubin degerleri üzerine etkisi. Uzmanlık tezi, 2005.
44. Scandalios JG. The rise of ROS. *Trends in Biochemical Sciences* 2002; 27: 483-6.
45. Gupta P, Narang M, Banerjee BD, et al. Oxidative stress in term small for gestational age neonates born to undernourished mothers: a case control study. *BMC Pediatr* 2004; 4: 14.
46. Buhimschi IA, Buhimschi CS, Pupkin M, et al. Beneficial impact of term labor: nonenzymatic antioxidant reserve in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 181-8.
47. Makarov VG, Makarova M, Selezneva AI. Studying the mechanism of antioxidant effect of vitamins and flavonoids. *Vopr Pitan* 2005; 74: 10-3.
48. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990; 280: 1-8.
49. Sancar A. DNA excision repair. *Annu Rev Biochem* 1996; 65: 43-81.
50. Minetti M, Mallozzi C, Di Stasi AM, et al. Bilirubin is an effective antioxidant of peroxynitrite-mediated protein oxidation in human blood plasma. *Arch Biochem Biophys* 1998; 352: 165-74.
51. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science* 1987; 235: 1043-6.
52. Stocker R. Antioxidant activities of bile pigments. *Antioxid Redox Signal* 2004; 6: 841-9.
53. Raha S, Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *TIBS* 2000; 25: 502-7.
54. Romay C, Pascual C, Lissi EA. The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29: 175-83.

55. Engin A, Altan N. Effects of obstructive jaundice on the antioxidative capacity of human red blood cells. *Hematologia* 2000; 30(2): 91-6.
56. Engin A, Altan N, Işık E. Erythrocyte glutathione levels in lithium-induced hypothyroidism. *Drugs R D* 2005; 6(1): 35-40.
57. Hasanoğlu E, Altan N, Sindel P, Ongun CÖ, Bali M, Altıntaş E. The Relationship Between Erythrocyte Superoxide Dismutase Activity And Plasma Levels of Some Trace Elements (Al,Cu,Zn) of Dialysis Patients. *Gen Pharmacol* 1994; 25(1): 107-10.
58. Özenirler S, Tuncer C, Ongun CÖ, Altan N, Kandilci U. Activity of Superoxide Dismutase in Erythrocyte of Nonalcoholic Chronic Liver Diseases. *Gen Pharmacol* 1994; 25(7): 1349-51.
59. Engin A, Bozkurt BS, Altan N, Memiş L, Bukan N. Nitric oxide-mediated liver injury in presence of experimental bile duct obstruction. *World J Surg* 2003; 27(3): 253-5.
60. Yardım-Akaydın S, Sepici A, Özkan Y, Torun M, Şimşek B, Sepici V. Oxidation of Uric Acid in Rheumatoid Arthritis: Is Allantoin a Marker of Oxidative Stress? *Free Radic Res* 2004; 38(6): 623-8.
61. Yardım-Akaydın S, Sepici A, Özkan Y, Şimşek B, Sepici V. Evaluation of allantoin levels as a new marker of oxidative stress in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol* 2006; 35(1): 61-4.
62. Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med* 2000; 109(1): 33-44.
63. Kuyvenhoven JP, Meinders AE. Oxidative stress and diabetes mellitus, Pathogenesis of long-term complications. *Eur J Intern Med* 1999; 10(1): 9-19.
64. Jacobsen DW. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clin Chem* 1998; 44: 1833-43.
65. Boston AG, Jacques PF, Nadeon MR et al. Post methionine load hyperhomocysteinemia in persons with normal fasting total plasma homocysteine: Initial results from the NHL BT Family Heart Study. *Atherosclerosis* 1995; 116: 147-51.
66. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-55.
67. Fryer RH, Wilson BD, Gubler DB et al. Homocysteine, a risk factor for vascular disease and thrombosis induces tissue factor activity in endothelial cell. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1327-33.

68. Rodgers GM, Kane WH. Activation of endogenous factor V by a homocysteine induced vascular endothelial cell activator. *J Clin Invest* 1986; 77: 1909-16.
69. Tang L, Mamotte CD, Van Bockxmeer Fmand Taylor RR. The effect of homocysteine on DNA synthesis in cultured human vascular smooth muscle. *Atherosclerosis* 1998; 136S: 169-73.
70. Megnien JL, Gariépy J, Saudubray JM et al. Evidence of carotid wall hypertrophy in homozygous homocystinuria. *Circulation* 1998; 98S: 2276-81. men and women. *Arch Inter Med* 1999; 159: 1997-80.
71. Wang H, Yoshizumi M, Lai K, et al. Inhibition of growth and P-21 ras methylation in vascular endothelial cells by homocysteine but not cysteine. *J Biol Chem* 1997; 272: 25380-5.
72. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993; 91: 308-18.
73. NS Neki. Hyperhomocysteinaemia an independent risk factor for Cardiovascular Diseases. *JACM* 2003; 4(1): 55-60.
74. Lubec B, Labudova O, Hoeger H et al. Homocysteine increases cyclin dependent kinase in aortic rat tissue. *Circulation* 1996; 94S: 2620-5.
75. Loscalzo J, The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest* 1996; 98: 5-7.
76. Mansoor MA, Bergmark C, Svardal AM, Lonning PE, Ueland PM. Redox status and protein binding of plasma homocysteine and other amino thiols in patients with early-onset peripheral vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 232-40.
77. Heinecke JS. Superoxide mediated oxidation of low-density lipoproteins by thiols. In: Cerutti PA, Cerutti JM, McCord I, Fridovich I, eds. *Oxy-radicals in Molecular Biology and Pathology*. New York: Alan R. Liss, 1988: 433-457
78. Upchurch GR, Welch GN, Freedman JE, Loscalzo J. Homocysteine attenuates endothelial glutathione peroxidase and thereby potentiates peroxide-mediated cell injury. *Circulation* 1995; 92: 1086.
79. Welch GN, Upchurch GR, Keaney JF, Loscalzo J. Homocysteine decreases cell redox potential in vascular smooth muscle cells. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 164.

80. Davi G, Diminno G, Coppola A, Andria G, Cerbone AN. Oxidative stress and platelet activation in homozygous homocystinuria. *Circulation* 2001; 104: 1124-8.
81. Kang SS, Wong PWK, Malinow MR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr* 1992; 12: 279-98.
82. Ubbink JB, Vermaak WJH, Van der Merwe A, Becker PJ, Delport R, Potgieter HC. Vitamin requirements for the treatment of hyperhomocysteinemia in humans. *J Nutr* 1994; 124: 1927-1933.
83. Coskun T. B12 vitamini. *Katkı Pediatri* 2003; 25: 419-33.
84. Gözükara M. B12 vitamini. *Biyokimya*. Ofset Repromat Ltd, 1990: 706-7.
85. Koç A. Çocukluk çağında B12 vitamin eksikliği. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005, 1(3): 16-27.
86. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT. Nathan and oski's hematology of infancy and childhood. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Comp, 2003: 385-415.
87. Lee GR, Foerster J, Lukens J, et al. Nutritional Factors in the Production and Function of Erythrocytes. *Witrobe's Clinical Hematolog*. 10th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1999: 941-64.
88. Herbert V. Vitamin B12; plant sources, requirements, and assay. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 852-8.
89. Sandberg DP, Begely J, Hall CA, The content, binding, and forms of vitamin B12 in milk. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1717.
90. Trugo N, Sardinha F. Cobalamin and cobalamin-binding capacity in human milk. *Nutr Res* 1994; 14: 22-33.
91. Baker SJ, Mathan VI. Evidence regarding the minimal daily requirement of dietary vitamin B12. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 23-4.
92. Mathews JH, Wood JK. Megaloblastic anemia in vegetarian Asians. *Clin Lab Hematol* 1984; 6: 1-7.
93. Dawson DW, Waters HM. Malnutrition: folate and cobalamin deficiency. *Br J Biomed* 1994; 51: 221-7. lupus erythematosus. *Lancet* 1996; 348: 1120-4.
94. De Logeril. Lipid lowering drugs and homocysteine. *Lancet* 1999; 353: 209-10.
95. Chow BF, Stone HH. The Relationship of Vitamin B12 to Carbohydrate Metabolism and Diabetes Mellitus. *Am J Clin Nutr* 1957; 5(4): 431-9.

96. Pinhas-Hamiel O, Doron-Panush N, Reichman B, Nitzan-Kaluski D, Shalitin S, Geva-Lerner L. Obese children and adolescents: a risk group for low vitamin B12 concentration. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160(9): 933-6.
97. Food and Nutrition Board, I.O.M. Vitamin B12. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington DC: National Academy Press, 1998: 306-56.
98. Fenech M, The role of folic acid and Vitamin B12 in genomic stability of human cells. *Mutat Res* 2001; 475: 57-67.
99. James SJ, Cutler P, Melnyk S, et al. Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1611-7.
100. James SJ, Pogribny IP, Pogribna M, Miller BJ. Mechanisms of DNA damage, DNA hypomethylation, and tumor progression in the folate/methyl-deficient rat model of hepatocarcinogenesis. *J Nutr* 2003; 133: 3740 - 7.
101. Blount BC, Ames BN. DNA damage in folate deficiency. *Bailleres Clin Haematol* 1995; 8: 461-78.
102. Lindahl T, Wood RD. Quality control by DNA repair. *Science* 1999; 286: 1897-905.
103. Zingg JM, Jones PA. Genetic and epigenetic aspects of DNA methylation on genome expression, evolution, mutation and carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1997; 18: 896-82.
104. Das K, Chainy GBN. Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defense system by thyroid hormone. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 2001; 1537(1): 1-13.
105. Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and Pathology of Radical mediated Protein Oxidation. *Biochemical Journal* 197; 324(1): 1-18.
106. Dillard CJ, Downey JE, Tappel AL. Effect of antioxidants on lipid peroxidation in iron-loaded rats. *Lipids* 1984; 19(2): 127-33.
107. Fleming I, Busse R. Molecular mechanisms involved in the regulation of the endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284: R1-R12.
108. Brown LR. Obesity epidemic threatens health in exercise deprived societies. Worldwatch Institute internet release. 2000 Available at: <http://www.worldwatch.org/press/news/03/04>.

109. Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood Obesity: Public health crisis, common sense cure. *Lancet* 2002; 360: 473-82.
110. James WPT, Nelson M, Ralph A, et al. Socioeconomic determinants of health. The contribution of nutrition to inequalities in health. *BMJ* 1997; 314: 1545-9.
111. Gordon-Larsen P, Adair LS, Popkin BM. Ethnic differences in physical activity an inactivity patterns and overweight status. *Obes Res* 2002; 10: 141-9.
112. Martorell R, Khan LK, Hughes ML, et al. Obesity in Latin-American women and children. *J Nutr* 1998; 128: 1464-73.
113. Drewnowski A. Energy density, palatability and satiety: implications for weight control. *Nutr Rev* 1998; 56: 347-53.
114. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404: 635-43.
115. Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics* 1998; 101: 518-25.
116. Styne DM. Childhood and adolescent obesity: prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 823-54.
117. Must A, Jacques PF, Dallal GE, et al. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1992 to 1935. *N Eng J Med* 1992; 327: 1350-5.
118. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a Standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1240-3.
119. Güngör N, Libman IM, Arslanian SA. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. In: Pescovitz OH, Eugster EA, eds. *Pediatric Endocrinology. Mechanism, Manifestations and Management*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 450-66.
120. LeStunff C, Bourneres P. Early changes in postprandial insulin secretion, not insulin sensitivity, characterize juvenile obesity. *Diabetes* 1997; 43: 669.
121. Del Prato S, Leonetti F, Simonson D, et al. Effect of sustained physiologic hyperinsulinaemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man. *Diabetologia* 1994; 37: 1025.
122. Arslanian S, Danadian K. Insulin secretion, sensitivity and diabetes in black children. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9: 194-9.
123. Caprio S, Hyman LD, Limb C, et al. Central adiposity and its metabolic correlates in obese adolescent girls. *Am J Physiol* 1995; 256: E118-E126.

124. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50(11): 2444-50.
125. Caprio S, Tamborlane WV. Metabolic impact of obesity in childhood. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 731- 47.
126. Semiz S. Metabolik sendrom fizyopatolojisi. *Endokrin Hastalıklar Genetik Sempozyumu 8-10 Ekim 2009, Abant*
127. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 72: 315-21.
128. Ercan O. Obez adolesan kızlarda glukoz toleransının, insulin duyarlılığının ve beta hücre fonksiyonunun değerlendirilmesi. *Çocuk Endokrin ve Metabolizma Yan Dal Uzmanlık Tezi, 2007.*
129. Invitti C, Gilardini L, Viberti G. Impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *N Engl J Med* 2002; 347: 290-2.
130. Tresaco B, Bueno G, Moreno LA, Garagorri JM. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem* 2003; 5: 217-23.
131. Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O, Biebermann H, Tarnow P, Gruters A. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity - a problem that is no longer restricted to minority groups. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 199-206.
132. Sinha R, Fics G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002; 346: 802-10.
133. Uwaifo GI, Elberg J, Yanovski JA. Impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *N Engl J Med* 2002; 347: 290-2.
134. Ludvic B, Nolan JJ, Baloga J, Sacks D, Olefsky J. Effect of obesity on insulin resistance in normal subject and patients with NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 1121-5.
135. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, et al. Body fat distribution and risk noninsulin-dependent diabetes mellitus in women. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 614-9.
136. Kopelman PG. Medical management of obesity. *Br J Hosp Med* 2007; 68(2): 89-93.

137. McCarty ME. Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity: downregulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline. *Med Hypotheses* 1999; 52: 465-7.
138. Frayn KN, Williams CM, Arner P. Are increased plasma non-esterified fatty acid concentrations a risk marker for coronary heart disease and other chronic diseases. *Clin Sci* 1996; 90: 243-53.
139. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 3-10.
140. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme CA. The glucose fatty acids cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; 1: 785-9.
141. Abate N, Garg A, Peshock RM, et al. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 1684-93.
142. Cristhion MB, Nichols JE, Zhao Y, Bulun SE, Simpson ER. Expression of transcripts of interleukin-6 and related cytokines by human breast tumor, breast cancer cells, and adipose stromal cells. *Mol Cell Endocrinol* 1996; 118: 215-20.
143. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 847-50.
144. Feingold KR, Doerrler W, Dinarello CA, Fiers W, Grunfeld C. Stimulation of lipolysis in cultured fat cells by tumor necrosis factor, interleukin-1 and the 56 interferons is blocked by inhibition of prostaglandin synthesis. *Endocrinology* 1992; 130: 10-6.
145. Greenberg AS, Nordan RP, McIntosh J, Calvo JC, Scow RO, Jablons D. Interleukin-6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T3-L1 adipocytes: a possible role for interleukin-6 in cancer cachexia. *Cancer Res* 1992; 52: 4113-6.
146. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196-200.
147. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, et al. Elevated levels of interleukin-6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3338-42.

148. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and inflammation an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thirtiness. *Diabetologia* 1999; 42: 1367-74.
149. Peraldi P, Spiegelman B. TNF- α and insulin resistance: summary and future prospects. *Mol Cell Biochem* 1998; 182: 169-175.
150. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995; 95: 2111-9.
151. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor- α -a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994; 43: 1271-8.
152. Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstein JL. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature* 1999; 401: 73-6.
153. Ofei F, Hurel S, Newkirk J, Sopwith M, Taylor R. Effects of an engineered human anti-TNF- α antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycaemic control in patients with NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 881-5.
154. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286(18): 2233.
155. Cook DG, Mendall MA, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2000; 149:139-50.
156. Erem C, Hacıhasanoglu A, Celik S, et al. Coagulation and fibrinolysis parameters in type 2 diabetic patients with and without diabetic vascular complications. *Med Princ Pract* 2005; 14(1): 22-30.
157. Caro JF, Sinha MK, Kolaczybski JM, Zhang PL, Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996; 45: 1455-62.
158. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996; 274: 1185-8.
159. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, et al. Resistin, adiponektin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res* 2004; 12(6): 962-71.

160. Shetty GK, Economides PA, Horton ES, Mantzoros CS, Veves A. Circulating adiponektin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(3): 754-5.
161. Okada H, Woodcock-Mitchell J, Mitchell J, et al. Induction of plasminogen activator inhibitor type I and type I collagen expression in rat cardiac microvascular endothelial cells by interleukin-1 and its dependence on oxygen-centered free radicals. *Circulation* 1998; 97: 2175-82.
162. Plaisted CS, Istfan NW. Metabolic abnormalities of obesity “Obesity pathophysiology, psychology and treatment. Ed: Blackburn GL, Kandars BS, Chapman and Hall, New York, 1994, 80-97.
163. Sparrow D, Borkan GA, Gerzof SG, Wisniewski C, Silbert CK. Relationship of fat distribution to glucose. Results of computed tomography in male participants of the normative aging study. *Diabetes* 1986; 35: 411-5
164. McKeigue PM, Pierpoint T, Ferrie Je, Marmot MG. Relationship of glucose intolerance and hyperinsulinaemia to body fat pattern in South Asians and Europeans. *Diabetologia* 1992; 35: 785-91.
165. Flack JM, Sowers JR. Epidemiologic and clinical aspects of insulin resistance and hyperinsulinemia. *Am J Med* 1991; 91(IA): 11-7.
166. Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. Cellular and Molecular Immunology Philadelphia: WB Saunders Company, 1994: 240-61.
167. Orban Z, Remaley AT, Sampson M, Trajanoski Z, Chrousos GP. The differential effect of food intake and adrenergic stimulation on adipose derived hormones and cytokines in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2126-33.
168. Stouthard JC, Romjin JA, Van Der Poll T, et al. Endocrinologic and metabolic effects of interleukin-6 in humans. *Am J Physiol* 1995; 268: E813-E819.
169. Kanemaki T, Kitade H, Kaibori M et al. Interleukin-1 beta and interleukin-6, but not tumor necrosis factor alpha, inhibit insulin-stimulated glycogen synthesis in rat hepatocytes. *Hepatology* 1998; 27: 1296-303.
170. Yudkin JS, Yajnik CS, Mohamed-Ali V, Bulmer K. High levels of circulating proinflammatory cytokines and leptin in urban, but not rural Indians. A potential explanation for increased risk of diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Care* 1999; 22: 363-4.
171. Gumusdis G, Doganavsargil E. *Klinik Romatoloji* 1999, syf:148.

172. Haverkete F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349: 462-6.
173. Das UN, Fanrs MD. Is obesity inflammatory condition?. *Nutrition* 2001; 17: 953-66.
174. Earl S, Ford MD. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999; 22: 1971-7.
175. Mendall MA, Patel P, Ballam M, Strachan D, Nortfield TC. C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors:a population based cross sectional study. *BMJ* 1996; 312: 1061-5.
176. Szalai AJ, van Ginkel FW, Dalrymple SA, Murray R, McGhee JR, Volanakis JE. Testosterone and IL-6 requirements for human C-reactive protein gene expresac tranegenic mice. *J Immunol* 1998; 160: 5294-9.
177. Visser M, Boucher LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282: 2131-5.
178. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. *Insan Biyokimyası* 2002, 182.
179. Coban E, Sari R, Ozdogan M, Akcıt F. Levels of plasma fibrinogen and ddimer in patients with impaired fasting glucose. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113(1): 35-7.
180. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Non alcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126: 137-145.
181. Sathya P, Martin S, Alvarez F. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 593-600.
182. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-19.
183. Andrew MT, Daniel JR. Disorders of lipoprotein metabolism and transport. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004: 445-59.
184. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"?. *Gastroenterology* 1998; 114: 842-5.
185. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106-10.

186. Sargin M, Uygur-Bayramicli O, Sargin H, Orbay E, Yayla A. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Is OGTT indicated in nonalcoholic fatty liver disease? *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 399-402.
187. Weltman MD, Farrell GC, Liddle C. Increased hepatocyte CYP2E1 expression in a rat nutritional model of hepatic steatosis with inflammation. *Gastroenterology* 1996; 111: 1645-53.
188. Parola M, Pinzani M, Casini A, et al. Stimulation of lipid peroxidation or 4-hydroxynonenal treatment increases procollagen alpha 1 (I) gene expression in human liver fat-storing cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 194: 1044-50.
189. Lee KS, Buck M, Houglum K, Chojkier M. Activation of hepatic stellate cells by TGF alpha and collagen type I is mediated by oxidative stress through c-myc expression. *J Clin Invest* 1995; 96: 2461-8.
190. Letteron P, Fromenty B, Terris B, Degott C, Pessayre D. Acute and chronic hepatic steatosis lead to in vivo lipid peroxidation in mice. *J Hepatol* 1996; 24: 200-8.
191. Curzio M, Esterbauer H, Dianzani MU. Chemotactic activity of hydroxyalkenals on rat neutrophils. *Int J Tissue React* 1985; 7: 137-42.
192. Baeuerle PA, Henkel T. Function and activation of NF-kappa B in the immune system. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 141-79.
193. Day CP, James OF. Hepatic steatosis: innocent bystander or guilty party? *Hepatology* 1998; 27: 1463-6.
194. Yang SQ, Lin HZ, Lane MD, Clemens M, Diehl AM. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 2557-62.
195. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1467-76.
196. Struben VM, Hesenheide EE, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am J Med* 2000; 108: 9-13.
197. Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2957-61.

198. Grove J, Daly AK, Bassendine MF, Day CP. Association of a tumor necrosis factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 143-6.
199. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, et al. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 274-80.
200. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relation to obesity: an epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2002-9.
201. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1428-32.
202. Arslan N, Büyükgebiz B, Öztürk Y, Çakmakçı H. Fatty liver in obese children: prevalence and correlation with anthropometric measurements and hyperlipidemia. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 23-7.
203. Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr* 1995; 127: 700-4.
204. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent risk factors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-62.
205. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118: 1117-23.
206. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91-100.
207. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body mass index reference curves for the UK, 1990. *Arc Dis Child* 1995; 73: 25-9.
208. Ercan O, Önal H, Ercan G. Beta hücre işlevleri ve insulin duyarlılığının değerlendirilmesi: Oral ve intravenöz glukoz tolerans testi. İçinde: Yordam N, Alikışfıoğlu A, Bideci A, editörler. Çocuk ve adolesanda endokrin testler. Ankara: Öncü Basımevi, 2006: 77-89.

209. Cutfield WS, Jefferies CA, Jackson WE, Robinson EM, Hofman PL. Evaluation of HOMA and QUICKI as measures of insulin sensitivity in prepubertal children. *Pediatr Diabetes*. 2003; 4(3): 119-25.
210. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for ases. *Journal of Ankara University Faculty of Medicine* 2007; 60(1).
211. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
212. Festa A, D'Agostino R Jr, Williams K, et al. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1407–15.
213. Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, et al. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1986–91.
214. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42–7.
215. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 961–7.
216. Pradhan AD, Cook NR, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. CReactive protein is independently associated with fasting insulin in nondiabetic women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 650–5.
217. Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JI, Sancho J, San Millan JL. Obesity, and not insulin resistance, is the major determinant of serum inflammatory cardiovascular risk markers in pre-menopausal women. *Diabetologia* 2003; 46: 625–33.
218. Juonala M, Viikari JS, Rönnemaa T, Taittonen L, Marniemi J, Raitakari OT. Childhood C-reactive protein in predicting CRP and carotid intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(8): 1883-8.

219. Food and nutrition guidelines for healthy adolescents. New Zealand Ministry of Health. <http://www.moh.govt.nz>. Accessed on July 7, 2006.
220. Kant AK. Reported consumption of low-nutrient-density foods by American children and adolescents: nutritional and health correlates, NHANES III, 1988 to 1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157: 789-96.
221. Gallistl S, Sudi K, Mangge H, Erwa W, Borkenstein M. Insulin is an independent correlate of plasma homocysteine levels in obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2000; 23(9): 1348-52.
222. Economou EV, Malamitsi-Puchner AV, Pitsavos CP, Kouskouni EE, Magaziotou-Elefsinioti I, Creatsas G. Low-grade systemic inflammation profile, unrelated to homocysteinemia, in obese children. *Mediators Inflamm* 2005; 14: 337-42.
223. Wright JD, Bialostosky K, Gunter EW, et al. Blood folate and vitamin B12: United States, 1988-94. *Vital Health Stat* 1998; 243: 1-78.
224. Gil Prieto R, Esteban Hernández J, Hernández Barrera V, Cano B, de Oya M, Gil de Miguel A. Serum vitamin B12 levels in an adolescent population in Madrid. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68(5): 474-80.
225. Frary CD, Johnson RK, Wang MQ. Children and adolescents' choice of beverages high in added sugars are associated with intakes of key nutrients and food groups. *J Adolesc Health* 2001; 34: 56-63.
226. Garcin JM, Cremades S, Garcia-Hejl C, Bordier L, Dupuy O, Mayaudon H, Bauduceau B. Is hyperhomocysteinemia an additional risk factor of the metabolic syndrome?. *Metab Syndr Relat Disord* 2006; 4(3): 185-95
227. Budak N, Yazici C, Oztürk A, Bayram F, Mazıcioglu MM, Kurtoglu S. Is plasma homocysteine level associated with metabolic syndrome components in adolescents?. *Metab Syndr Relat Disord* 2009; 7(4): 357-62
228. Farrel MK, Bucuvalas JC. Systemic disease and the liver. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balisteri WF, eds. *Liver Disease in Children*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001: 869-97.
229. Sharabi Y, Eldad A. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with hyperlipidemia and obesity. *Am J Med* 2000; 109: 171.
230. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-9.

231. Pinto HC, Baptista A, Camilo ME, Valente A, Saragoça A, De Moura MC. Nonalcoholic steatohepatitis. Clinical comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 172-9.
232. Yılmaz E. Aşırı kilolu ve obez çocuklarda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı sıklığı. Uzmanlık tezi, 2004.
233. Eminoğlu TF, Camurdan OM, Oktar SO, Bideci A, Dalgıç B. Factors related to non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19(2): 85-91.
234. Mathiesen UL, Franzén LE, Aselius H, et al. Increased liver echogenicity at ultrasound examination reflects degree of steatosis but not of fibrosis in asymptomatic patients with mild/moderate abnormalities of liver transaminases. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 516-22.
235. Vajro P, Fontanella A, Perna C, Orso G, Tedesco M, De Vincenzo A. Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr* 1994; 25: 239-41.
236. Tazawa Y, Noguchi H, Nishinomiya F, Takada G. Serum alanine aminotransferase activity in obese children. *Acta Paediatr* 1997; 86: 238-41.
237. Bergomi A, Lughetti L, Corciulo N. Italian multicenter study on liver damage in pediatric obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 22.
238. Eminoğlu TF, Camurdan OM, Oktar SO, Bideci A, Dalgıç B. Factors related to non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Turk J Gastroenterol*. 2008; 19(2): 85-91.
239. Schwimmer JB, Deutsch R, Behling C, Lavine JE. Fatty liver as a determinant of atherosclerosis. 56th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, November 11–15, San Francisco. *Hepatology* 2005; 42: 610A.
240. Durgawale P, Shukla PS, Mishra S. Increased erythrocyte resistance to osmotic lysis in the acute hepatitis caused by true hepatotropic viruses non-A, non-B. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 1999; 14 (2): 241-4.

Apendiks 1. Çalışma grubuna ait cinsiyet, yaş, VKİ, insülin, HOMA-IR, B12, folik asit, homosistein, osmyüzde, CRP, VLDL, LDL, HDL, Hepatosteatoz, ALT değerleri

No	Cins	Yaş	VKİ	İnsulin	Homa	B12	Folikasit	Homosistein	Osmyüzde	CRP	Kolestrol	Trigliserid	VLDL	LDL	HDL	Hepatosteatoz	ALT
1	K	11,73	22,92	9,69	2,06	419	5,90	7,56	0,700	3,16	185	109	22	120	43	1	32
2	E	13,09	24,22	15,17	3,82	244	8,40	4,50	0,675	10,00	161	68	14	93	54	1	37
3	K	7,25	18,88	3,46	0,78	848	12,70	5,34	0,650	9,00	162	139	28	109	25	0	34
4	K	12,19	23,14	9,00	1,80	412	4,10	7,70	0,650	0,28	201	182	36	127	38	1	21
5	E	13,08	25,22	9,40	2,14	405	2,20	10,80	0,750	0,35	250	209	42	151	57	1	14
6	K	3,53	19,62	6,13	1,32	529	7,20	7,80	0,800	12,00	159	61	12	90	57	0	11
7	K	5,72	25,84	9,34	2,10	842	9,80	6,79	0,680	9,00	161	54	108	85	65	0	16
8	E	11,36	27,17	4,13	0,98	184	7,90	7,60	0,720	0,38	211	80	16	148	47	1	23
9	K	5,37	27,80	33,44	7,84	236	10,00	7,30	0,650	0,65	129	60	29	59	41	0	16
10	K	10,99	25,00	33,86	8,53	187	4,10	6,13	0,770	0,35	197	384	26	129	57	1	25
11	E	8,17	25,10	8,43	1,69	242	5,10	7,03	0,700	0,29	185	276	55	102	28	1	34
12	E	10,24	29,84	15,00	4,78	359	2,90	8,26	0,680	0,27	169	104	20	120	65	0	37
13	E	13,75	26,64	4,09	0,80	232	3,40	7,57	0,700	0,38	141	94	19	72	50	0	25
14	K	13,85	31,35	9,80	1,96	290	4,50	7,21	0,700	0,55	194	136	27	115	52	1	65
15	E	10,01	27,16	19,70	5,01	334	5,00	10,30	0,680	0,34	235	108	15	156	70	0	40
16	E	12,38	29,99	10,00	2,07	387	8,60	9,97	0,650	0,67	236	110	22	154	60	1	18
17	K	14,42	30,12	23,95	5,85	318	2,80	15,70	0,680	0,00	145	124	25	85	35	0	19
18	K	13,83	35,57	12,68	3,26	88	7,10	22,30	0,770	0,20	139	143	29	66	44	2	27
19	K	12,64	30,99	14,20	3,09	199	9,10	8,99	0,650	0,23	161	123	25	90	46	2	34
20	K	13,82	27,42	23,32	5,93	246	2,90	9,30	0,720	0,00	89	64	13	46	30	1	58
21	E	15,41	33,87	32,30	7,34	139	4,70	7,67	0,750	0,58	131	132	26	73	32	2	40
22	K	10,19	31,02	29,90	7,53	323	5,00	7,74	0,800	0,30	230	248	50	136	41	0	28
23	K	12,28	30,44	19,80	4,11	182	6,40	9,00	0,700	0,15	274	204	41	187	46	2	30
24	K	10,18	23,97	19,63	4,17	223	2,90	8,80	0,650	0,00	170	163	55	25	88	0	16
25	K	13,12	28,80	22,56	5,18	283	8,00	9,44	0,750	0,00	199	184	37	125	37	1	50

Apendiks 1. Çalışma grubuna ait cinsiyet, yaş, VKİ, insülin, HOMA-IR, B12, folik asit, homosistein, osmyüzde, CRP, VLDL, LDL, HDL, Hepatosteatoz, ALT değerleri

No	Cins	Yaş	VKİ	İnsulin	Homa	B12	Folikasit	Homosistein	Osmyuzde	CRP	Kolestrol	Trigliserid	VLDL	LDL	HDL	Hepatosteatoz	ALT
26	K	12,84	29,83	12,60	2,83	448	7,80	9,60	0,700	0,10	152	241	48	65	39	1	23
27	K	10,07	27,43	19,80	4,11	182	6,40	9,04	0,800	0,19	274	204	41	187	46	2	40
28	K	15,28	30,15	21,48	4,24	238	4,40	7,14	0,720	0,23	159	153	31	91	37	2	32
29	K	12,57	35,45	55,95	13,95	186	7,80	8,61	0,700	0,29	262	354	71	155	36	1	31
30	E	10,73	30,26	11,00	2,66	275	11,20	9,40	0,750	0,37	153	267	53	72	28	2	24
31	E	15,18	31,81	12,90	3,03	70	2,70	14,90	0,680	0,53	147	357	71	47	29	2	26
32	E	13,67	40,72	30,51	6,63	212	6,90	11,40	0,720	0,48	179	241	48	100	31	0	37
33	K	14,39	33,23	14,60	3,42	171	4,60	10,00	0,720	0,00	172	264	53	89	30	1	47
34	E	8,40	20,61	6,52	1,48	319	6,00	10,20	0,580	9,00	221	43	9	156	56	0	35
35	E	9,60	20,68	7,11	1,74	494	7,30	4,87	0,580	2,00	158	130	26	73	59	0	25
36	E	13,06	22,86	30,76	7,52	346	9,90	8,90	0,570	4,91	195	135	10	100	47	0	11
37	K	13,53	23,31	12,70	3,20	175	6,70	7,49	0,500	7,84	238	143	29	159	50	1	28
38	K	10,64	24,02	6,00	1,20	255	5,50	10,80	0,580	5,60	150	98	20	92	38	0	36
39	E	10,92	24,39	12,32	2,62	289	10,20	7,11	0,550	3,80	207	122	33	122	38	0	27
40	K	7,24	22,01	4,30	0,74	871	7,10	4,72	0,570	11,40	188	53	11	124	53	0	13
41	K	8,40	22,23	3,90	0,78	619	7,00	6,70	0,550	0,37	157	75	15	102	40	0	40
42	E	8,73	23,38	7,31	1,73	400	7,50	6,82	0,580	0,76	213	113	23	118	72	1	26
43	K	7,41	23,46	9,00	2,69	312	5,00	10,00	0,570	0,83	151	61	12	87	52	0	23
44	K	9,92	24,06	5,78	1,36	262	5,00	6,82	0,550	0,91	270	59	12	209	49	2	27
45	K	9,45	24,08	3,17	0,71	257	7,20	8,39	0,580	0,75	200	68	14	134	52	0	29
46	K	4,94	24,62	5,82	1,28	483	9,50	6,77	0,590	0,90	179	82	24	99	64	1	21
47	K	9,36	24,84	6,31	1,31	394	8,50	5,74	0,570	0,10	151	50	10	96	45	0	17
48	K	8,75	25,10	5,35	1,19	326	6,50	8,72	0,560	0,70	194	92	18	129	47	0	13
49	E	10,59	25,33	9,83	2,16	297	3,40	9,49	0,550	0,79	189	60	12	115	62	0	27
50	K	4,24	25,41	8,52	1,94	38	8,40	7,70	0,500	5,80	154	86	13	94	47	0	34
51	K	11,84	26,00	17,70	4,11	348	7,40	7,00	0,560	0,90	181	85	17	295	59	1	31

Apendiks 1. Çalışma grubuna ait cinsiyet, yaş, VKİ, insülin, HOMA-IR, B12, folik asit, homosistein, osmyüzde, CRP, VLDL, LDL, HDL, Hepatosteatoz, ALT değerleri

No	Cins	Yaş	VKİ	İnsulin	Homa	B12	Folikasit	Homosistein	Osmyüzde	CRP	Kolestrol	Trigliserid	VLDL	LDL	HDL	Hepatosteatoz	ALT
52	K	6,41	26,34	16,52	2,90	206	7,90	8,39	0,550	0,34	145	65	13	84	48	0	30
53	K	9,91	26,37	7,51	1,65	391	12,00	3,35	0,580	0,44	158	56	11	103	44	0	28
54	E	7,43	26,40	8,18	1,82	366	6,00	6,58	0,580	0,49	165	97	19	101	45	1	31
55	K	8,69	26,41	8,65	1,92	850	5,20	5,85	0,570	0,76	162	41	8	97	57	1	18
56	K	10,79	26,61	10,60	2,56	420	6,00	5,00	0,500	0,51	166	87	17	97	52	0	16
57	K	8,28	28,09	13,70	2,54	669	6,00	8,45	0,580	0,18	137	47	8	92	52	1	18
58	E	10,26	29,10	13,41	3,11	291	7,00	9,27	0,550	0,59	182	129	26	95	61	0	14
59	E	11,96	29,27	7,00	1,68	302	6,90	12,50	0,570	0,00	122	67	13	58	51	1	50
60	E	10,52	29,48	16,70	3,88	360	2,90	6,00	0,570	0,54	200	87	17	128	55	1	33
61	E	13,55	30,17	5,20	1,22	456	7,60	6,59	0,550	0,80	169	27	5	116	48	0	23
62	E	13,82	30,52	26,70	6,33	217	6,50	6,60	0,580	0,10	271	132	29	195	50	0	40
63	K	7,94	32,49	8,46	1,94	43	4,70	6,79	0,570	0,34	136	118	24	61	51	0	14
64	K	8,48	25,65	9,79	2,27	358	9,50	10,30	0,570	0,23	205	103	21	40	32	0	20
65	K	9,59	26,11	12,30	2,73	372	7,80	14,60	0,550	0,21	150	77	15	105	30	1	56
66	K	9,30	26,99	7,09	1,49	298	3,90	6,79	0,520	3,60	147	140	28	87	32	0	28
67	K	5,63	19,36	9,25	2,15	432	4,80	4,92	0,580	0,23	189	214	43	102	44	0	31
68	E	10,90	25,92	15,51	3,83	228	3,90	9,50	0,500	8,90	149	227	45	68	36	0	18
69	E	11,03	27,71	8,61	1,89	319	4,00	12,60	0,560	0,00	167	162	32	95	40	0	16
70	K	7,74	30,57	14,60	3,21	245	8,59	11,10	0,550	0,40	194	170	34	113	47	0	25
71	K	8,53	24,73	23,22	4,99	423	8,90	6,22	0,580	0,40	147	153	31	87	30	0	26
72	K	10,79	27,00	8,51	1,72	196	3,70	9,44	0,570	0,12	131	218	44	54	33	0	29
73	K	3,55	29,41	4,27	0,74	423	8,80	3,68	0,540	0,50	164	375	75	55	34	1	55
74	E	9,79	31,38	17,00	3,57	134	2,70	6,76	0,540	0,00	144	241	48	67	29	1	30
75	E	14,89	26,99	5,10	1,18	163	2,90	6,80	0,550	0,21	214	80	16	128	70	2	43
76	K	13,08	23,52	16,84	4,20	23	9,00	5,30	0,570	3,00	140	125	25	83	32	0	19
77	E	10,19	24,69	24,00	5,51	241	3,50	6,71	0,580	0,23	237	215	43	145	49	0	23

Apendiks 1. Çalışma grubuna ait cinsiyet, yaş, VKİ, insülin, HOMA-IR, B12, folik asit, homosistein, osmyüzde, CRP, VLDL, LDL, HDL, Hepatosteatoz, ALT değerleri

No	Cins	Yaş	VKİ	İnsulin	Homa	B12	Folikasit	Homosistein	Osmüyzde	CRP	Kolestrol	Trigliserid	VLDL	LDL	HDL	Hepatosteatoz	ALT
78	E	14,87	26,13	5,60	1,22	257	5,60	11,30	0,580	0,00	249	197	39	143	67	0	34
79	E	10,65	26,40	6,77	1,49	348	4,60	8,21	0,590	3,00	279	116	18	175	86	1	38
80	E	12,95	34,68	21,00	4,72	340	5,30	7,83	0,600	0,11	111	74	23	59	37	1	19
81	K	12,78	40,06	20,00	4,64	218	6,80	10,40	0,580	0,00	196	122	24	136	36	0	23
82	K	10,28	24,82	7,00	1,35	255	5,20	9,21	0,590	0,00	159	133	27	79	53	0	27
83	K	9,45	24,82	9,00	1,73	255	5,20	9,22	0,580	0,20	159	133	27	79	53	0	25
84	E	12,02	27,06	12,93	2,01	518	5,60	10,20	0,600	0,45	181	150	31	97	53	1	34
85	K	10,66	27,62	26,58	6,37	389	6,40	11,20	0,560	0,67	203	69	19	115	69	0	31
86	E	12,74	28,01	11,39	2,28	226	2,40	8,08	0,580	0,38	154	48	9	94	51	0	39
87	K	11,70	30,70	20,60	4,63	209	13,70	8,30	0,570	0,69	119	145	29	38	52	1	27
88	K	12,18	31,19	20,20	4,04	350	2,60	8,70	0,580	0,60	110	53	11	64	50	0	35
89	K	12,21	31,55	17,30	3,97	251	10,60	6,50	0,590	0,70	157	92	18	89	49	2	18
90	K	13,19	27,88	23,20	5,33	195	11,20	6,95	0,550	3,20	158	128	26	91	45	1	15
91	E	14,02	29,75	20,40	4,99	251	6,90	13,90	0,570	0,54	157	130	26	89	42	0	37
92	K	12,96	29,90	11,20	2,27	136	6,00	9,50	0,580	0,10	122	65	13	67	42	0	23
93	K	17,79	30,54	10,73	2,46	266	8,00	6,25	0,570	0,45	161	75	15	103	43	0	23
94	E	12,73	31,93	30,00	8,44	427	5,60	9,31	0,580	0,34	167	116	23	89	40	0	16
95	E	15,27	31,95	10,40	2,16	180	11,71	8,00	0,570	0,23	112	59	12	59	41	1	39
96	E	14,90	33,58	48,39	13,14	221	3,51	12,40	0,580	0,21	162	62	12	91	59	2	21
97	K	10,72	35,02	13,15	2,31	218	5,20	6,96	0,560	1,00	142	85	45	84	41	0	13
98	K	14,46	35,40	29,71	6,60	228	5,60	7,13	0,550	0,00	163	117	23	90	50	1	18
99	K	17,19	35,40	11,45	2,54	197	8,20	12,90	0,550	5,40	150	107	21	91	38	0	19
100	E	16,03	39,12	14,10	2,96	241	3,20	7,47	0,570	0,00	134	144	29	63	42	0	23
101	E	17,13	42,31	46,50	12,29	209	9,50	8,50	0,570	7,00	162	66	13	104	45	2	34
102	K	15,07	29,83	16,50	4,48	113	4,70	9,55	0,590	0,00	162	128	26	91	45	0	38
103	K	16,48	30,46	7,39	1,55	194	4,80	15,80	0,590	5,90	151	99	20	82	45	0	19

Apendiks 1. Çalışma grubuna ait cinsiyet, yaş, VKİ, insülin, HOMA-IR, B12, folik asir, homosistein, osmyüzde, CRP, VLDL, LDL, HDL, Hepatosteatoz, ALT değerleri

No	Cins	Yaş	VKİ	İnsulin	Homa	B12	Folikasit	Homosistein	Osmyüzde	CRP	Kolestrol	Trigliserid	VLDL	LDL	HDL	Hepatosteatoz	ALT
104	E	14,92	30,86	28,97	6,58	188	4,30	12,00	0,550	3,45	103	147	29	54	20	0	23
105	K	13,33	37,80	18,78	3,76	280	7,40	5,24	0,580	5,27	157	126	12	117	28	0	27
106	K	15,44	32,30	16,70	5,15	195	3,20	9,33	0,590	21,10	157	89	23	59	33	0	25
107	E	13,47	27,79	17,40	4,00	331	8,52	7,00	0,550	4,80	223	334	67	105	51	0	28
108	E	10,06	37,34	14,30	3,00	322	4,40	4,84	0,580	4,00	155	155	31	65	59	0	41
109	K	11,85	30,61	35,90	7,27	235	5,20	8,50	0,580	0,56	156	288	58	63	35	0	29
110	K	14,24	30,24	20,00	4,15	103	6,64	27,60	0,570	0,20	196	187	37	107	52	1	40
111	K	13,19	38,94	32,00	7,19	159	4,90	4,79	0,590	0,65	201	302	40	98	43	0	20
112	K	14,36	32,01	19,10	4,01	186	5,40	6,74	0,560	0,45	148	259	52	61	35	1	23
113	K	15,98	34,25	6,50	1,54	256	12,90	8,11	0,590	8,00	237	152	30	148	59	0	18
114	K	9,95	24,37	45,00	11,56	305	6,70	7,84	0,560	0,19	208	210	42	102	30	2	29
115	K	11,21	28,92	33,10	7,76	312	3,30	8,54	0,580	0,19	183	206	103	48	32	1	27
116	K	13,13	37,97	26,40	6,45	293	0,90	8,68	0,570	0,23	212	173	34	131	34	0	25
117	E	13,97	38,05	16,63	3,70	192	8,00	7,23	0,590	0,96	144	263	60	67	24	1	27

Apendiks 2. Kontrol grubuna ait cinsiyet, yaş, VKİ, insülin, HOMA-IR, B12, folik asir, homosistein, osmyüzde, CRP, VLDL, LDL, HDL, Hepatosteatoz, ALT değerleri

No	Cins	Yaş	VKİ	İnsulin	Homa	B12	Folikasit	Homosistein	Osmyuzde	CRP	Kolestrol	Trigliserid	VLDL	LDL	HDL	Hepatosteatoz	ALT
1	E	13,12	19,47	5,62	0,95	456	11,37	5,60	0,590	0,55	166	84	17	107	42	0	20
2	E	12,84	17,76	4,50	1,20	600	9,10	5,80	0,500	0,60	168	75	15	106	47	0	15
3	E	10,07	17,05	5,51	1,34	337	9,80	6,50	0,590	0,32	165	100	20	104	41	0	25
4	E	12,30	17,78	3,58	0,88	389	5,80	5,90	0,500	0,23	172	67	13	102	57	0	32
5	E	12,57	17,19	5,72	1,10	430	7,80	6,00	0,480	1,00	166	78	16	112	38	0	23
6	E	10,73	14,79	5,42	1,45	397	11,00	7,00	0,450	0,56	164	62	12	107	45	0	34
7	E	14,65	21,39	5,42	1,20	375	9,50	6,00	0,480	0,23	167	87	17	100	50	0	38
8	E	13,67	19,15	3,92	0,87	356	8,80	5,00	0,470	0,87	175	78	16	107	52	0	19
9	E	13,98	19,63	2,82	0,73	423	6,70	7,00	0,480	0,77	168	137	27	90	51	0	23
10	E	9,56	15,26	5,90	1,31	440	9,00	4,80	0,500	0,55	176	87	17	111	48	0	27
11	E	11,85	17,85	4,35	0,68	458	9,60	6,40	0,450	0,56	169	75	15	119	35	0	25
12	E	13,24	20,04	3,62	0,80	400	9,80	6,20	0,470	0,77	172	55	11	117	44	0	28
13	E	13,19	18,09	2,87	0,64	540	10,00	7,10	0,480	1,10	165	56	11	114	40	0	15
14	E	14,36	19,33	5,54	1,36	432	7,80	6,80	0,500	0,55	169	76	15	113	41	0	35
15	E	13,10	16,82	5,87	1,62	545	10,00	5,70	0,450	0,21	158	88	18	108	32	0	38
16	E	9,95	16,64	5,12	0,67	560	9,80	6,70	0,470	0,94	170	82	16	113	41	0	36
17	E	9,21	15,38	2,45	1,10	452	8,70	7,00	0,450	0,87	169	96	19	104	46	0	31
18	E	13,13	18,31	2,89	0,57	310	9,90	6,30	0,470	0,77	157	73	15	99	43	0	28
19	E	11,57	17,60	4,70	1,10	378	7,60	5,40	0,470	0,55	165	60	12	99	54	0	17
20	E	8,75	15,80	4,90	0,97	380	9,80	4,70	0,470	0,56	173	69	14	120	39	0	39
21	E	9,58	16,07	5,10	0,85	456	9,50	5,00	0,480	0,77	166	76	15	106	45	0	33
22	E	4,35	14,79	5,30	1,33	520	8,00	6,00	0,500	0,65	168	89	18	110	40	0	23
23	E	10,84	16,29	5,10	0,78	456	10,00	6,00	0,450	0,55	176	69	14	114	48	0	27
24	E	6,41	14,35	2,60	0,61	367	8,60	6,90	0,550	0,23	180	67	13	128	39	0	29
25	E	8,91	16,07	2,30	0,64	358	11,70	7,60	0,590	0,77	176	58	12	114	50	0	21
26	E	7,43	15,03	4,90	0,90	434	10,60	6,00	0,500	0,36	165	84	17	108	40	0	17

Apendiks 2. Kontrol grubuna ait cinsiyet, yaş, VKİ, insülin, HOMA-IR, B12, folik asir, homosistein, osmyüzde, CRP, VLDL, LDL, HDL, Hepatosteatoz, ALT değerleri

No	Cins	Yaş	VKİ	İnsulin	Homa	B12	Folikasit	Homosistein	Osmyuzde	CRP	Kolestrol	Trigliserid	VLDL	LDL	HDL	Hepatosteatoz	ALT
27	E	8,69	15,20	4,56	1,00	443	11,00	7,00	0,480	0,56	173	68	14	118	41	0	13
28	E	10,79	15,98	4,67	1,10	367	9,80	7,60	0,450	0,20	170	75	15	107	48	0	27
29	E	8,28	15,97	4,35	1,45	527	9,70	5,00	0,480	0,65	166	104	21	90	55	0	34
30	E	10,26	15,98	3,45	1,20	500	9,10	6,70	0,470	0,45	159	76	15	99	45	0	31
31	E	11,96	17,78	5,10	1,40	421	10,00	5,20	0,480	0,77	174	83	17	107	50	0	30
32	E	10,52	16,46	2,60	0,90	368	9,50	5,50	0,500	0,64	177	72	14	115	48	0	28
33	E	10,66	17,17	5,10	1,10	398	9,80	5,00	0,450	0,56	175	58	12	122	41	0	31
34	E	11,34	16,82	5,30	0,80	545	9,40	4,50	0,470	0,56	162	81	16	93	53	0	18
35	E	11,70	18,17	6,10	1,23	455	9,50	5,90	0,480	0,78	167	78	16	103	48	0	16
36	E	12,18	18,30	3,60	1,29	467	8,20	5,00	0,500	0,55	175	60	12	111	52	0	25
37	E	11,21	18,12	2,30	1,30	489	9,40	5,20	0,450	0,56	169	125	25	106	38	0	26
38	E	13,19	18,37	4,90	0,70	436	9,60	5,00	0,550	0,77	164	69	14	121	29	0	29
39	E	12,55	19,12	4,56	1,24	345	7,40	5,00	0,580	1,10	179	60	12	126	41	0	34
40	E	12,96	17,22	4,67	0,92	335	11,37	4,80	0,480	0,55	164	67	13	112	39	0	33
41	E	13,50	16,68	5,35	1,30	487	9,80	4,90	0,580	0,56	165	75	15	94	56	0	30
42	E	12,73	16,87	5,67	1,10	456	10,00	5,00	0,570	0,77	169	129	26	104	39	0	20
43	K	13,65	18,44	4,34	0,86	645	9,60	6,80	0,480	0,87	164	98	20	97	47	0	21
44	K	13,57	18,83	2,50	1,23	321	9,30	6,50	0,450	0,91	167	76	15	102	50	0	40
45	K	10,72	15,30	5,70	1,45	468	12,00	6,40	0,480	0,82	169	65	13	118	38	0	36
46	K	13,78	19,53	4,70	1,23	398	9,90	7,00	0,470	0,59	159	82	16	101	42	0	35
47	K	12,83	20,76	3,50	1,42	545	10,00	6,40	0,480	0,69	182	56	11	128	43	0	16
48	K	12,64	20,65	5,10	1,34	455	8,40	4,00	0,450	0,62	165	75	15	110	40	0	19
49	E	11,82	17,71	5,20	0,89	467	9,20	6,50	0,480	0,56	169	100	20	105	44	0	23
50	E	13,56	18,89	4,30	1,38	389	8,70	6,40	0,450	0,77	155	107	21	82	52	0	22
51	E	11,03	17,39	4,10	0,86	436	9,50	6,50	0,480	0,99	162	64	13	100	49	0	20
52	E	7,74	13,89	5,65	0,95	345	9,30	7,80	0,470	0,43	178	59	12	114	52	0	33

Apendiks 2. Kontrol grubuna ait cinsiyet, yaş, VKİ, insülin, HOMA-IR, B12, folik asir, homosistein, osmyüzde, CRP, VLDL, LDL, HDL, Hepatosteatoz, ALT değerleri

No	Cins	Yaş	VKİ	İnsulin	Homa	B12	Folikasit	Homosistein	Osmiyuzde	CRP	Kolestrol	Trigliserid	VLDL	LDL	HDL	Hepatosteatoz	ALT
53	E	8,53	15,20	4,34	1,10	321	8,00	6,70	0,480	0,65	176	130	26	110	40	0	32
54	E	9,78	16,02	4,56	0,90	468	11,00	7,00	0,480	0,45	168	68	14	111	43	0	26
55	K	4,60	14,31	2,80	1,10	329	9,50	6,10	0,480	0,59	163	96	19	97	47	0	14
56	K	9,79	16,13	4,56	0,87	321	8,00	5,70	0,500	0,87	170	114	23	108	39	0	24
57	K	13,89	16,87	4,44	1,34	368	9,10	5,00	0,480	0,56	173	116	23	110	40	0	27
58	K	12,43	16,02	2,70	1,45	398	10,00	6,00	0,450	0,77	155	80	16	101	38	0	26
59	K	9,19	16,93	4,80	1,20	445	9,00	7,00	0,480	0,99	177	74	15	121	41	0	24
60	K	11,67	15,48	5,50	1,28	398	7,80	6,90	0,480	0,65	167	85	17	119	31	0	29
61	K	9,65	15,72	5,67	1,15	545	11,00	5,50	0,580	0,30	163	70	14	119	30	0	26
62	K	10,19	16,30	2,30	1,10	455	11,50	5,40	0,570	0,50	165	129	26	83	56	0	34
63	K	11,28	14,88	4,90	1,33	467	9,80	5,00	0,550	0,87	159	70	14	102	43	0	38
64	K	10,18	14,35	4,56	1,15	489	9,60	6,00	0,590	1,30	178	69	14	117	47	0	14
65	K	12,06	15,09	4,67	0,97	336	11,00	6,50	0,500	0,50	168	76	15	103	50	0	32
66	K	13,53	17,31	2,35	1,34	345	9,60	7,00	0,480	0,58	179	84	17	124	38	0	31
67	K	9,64	15,87	3,67	0,86	521	9,60	6,80	0,450	0,60	170	80	16	116	38	0	24
68	K	10,92	12,76	4,34	1,23	368	10,00	6,00	0,480	0,56	175	68	14	108	53	0	25
69	K	7,24	16,23	4,50	0,78	458	7,80	5,80	0,470	0,45	171	78	16	115	40	0	26
70	K	8,40	15,75	5,70	1,27	537	8,60	6,50	0,470	1,00	164	77	15	77	72	0	34
71	K	8,73	15,86	4,70	0,99	467	9,80	6,00	0,480	0,00	167	82	16	99	52	0	24
72	K	6,34	14,53	3,50	1,23	329	7,80	6,70	0,500	0,51	168	76	15	114	39	0	34
73	K	9,92	15,10	5,10	1,10	329	10,00	7,60	0,450	0,90	165	54	11	102	52	0	36
74	K	12,38	16,78	5,20	1,25	356	11,00	7,00	0,480	0,66	159	68	14	91	54	0	41
75	K	9,45	14,92	3,30	1,10	600	9,70	5,80	0,500	0,86	173	111	22	123	28	0	20
76	K	5,54	13,50	4,67	0,92	543	7,80	5,00	0,470	0,59	169	106	21	119	29	0	23
77	K	7,36	18,26	4,60	1,10	561	11,40	6,50	0,480	1,20	175	67	13	114	48	0	18
78	K	13,76	19,23	4,50	0,89	600	9,20	6,37	0,500	0,78	168	80	16	124	28	0	24

Apendiks 2. Kontrol grubuna ait cinsiyet, yaş, VKİ, insülin, HOMA-IR, B12, folik asir, homosistein, osmyüzde, CRP, VLDL, LDL, HDL, Hepatosteatoz, ALT değerleri

No	Cins	Yaş	VKİ	İnsulin	Homa	B12	Folikasit	Homosistein	Osmyuzde	CRP	Kolestrol	Trigliserid	VLDL	LDL	HDL	Hepatosteatoz	ALT
79	K	13,68	19,88	5,50	1,34	543	10,90	6,50	0,470	0,43	167	70	14	114	39	0	35
80	K	13,21	22,89	4,70	0,83	453	8,90	5,90	0,480	0,66	164	73	15	110	39	0	28
81	K	13,62	19,47	3,40	0,95	543	9,50	6,50	0,500	0,69	165	97	19	116	30	0	22
82	K	14,07	19,53	2,34	1,20	555	6,00	5,00	0,450	1,30	169	58	12	101	56	0	30
83	K	12,39	19,48	4,50	0,90	432	11,80	5,40	0,480	0,94	158	120	24	85	49	0	40
84	K	12,92	17,44	5,70	1,05	332	9,40	5,50	0,500	0,65	171	76	15	109	47	0	32
85	K	11,34	16,65	4,70	1,30	345	11,70	5,90	0,470	0,70	161	123	25	86	50	0	37
86	K	8,78	17,16	2,50	1,20	345	8,20	7,00	0,480	0,85	169	83	17	114	38	0	34
87	K	9,45	16,57	5,10	1,34	519	6,40	7,50	0,500	0,36	168	80	16	114	38	0	21
88	K	8,13	15,20	5,20	0,80	400	9,60	5,70	0,450	0,55	161	74	15	92	54	0	14
89	K	11,50	17,60	3,30	1,23	456	7,40	6,50	0,480	0,56	172	135	27	106	39	0	11
90	K	12,26	16,45	4,10	0,61	369	11,37	6,90	0,500	0,77	166	100	20	106	40	0	16
91	K	12,76	17,31	3,65	1,45	353	9,80	6,00	0,470	1,30	174	76	15	106	53	0	23
92	K	13,47	17,22	5,34	1,05	452	7,90	5,90	0,480	0,67	167	88	18	113	36	0	16
93	K	11,98	17,31	3,56	1,10	435	9,60	6,90	0,500	0,23	175	82	16	117	42	0	25
94	K	13,82	17,90	2,80	1,35	521	9,30	5,90	0,450	0,50	158	56	11	112	35	0	34
95	K	6,94	14,51	4,56	1,10	367	8,60	5,50	0,480	0,87	166	61	12	109	45	0	37
96	K	8,48	15,36	2,34	1,20	613	9,00	4,80	0,500	0,91	169	86	17	105	47	0	35
97	K	9,59	15,98	4,50	0,78	607	9,60	5,90	0,500	0,65	172	130	26	106	40	0	24
98	K	9,30	15,62	5,70	1,30	557	9,80	6,37	0,500	0,55	155	94	19	99	37	0	39
99	K	4,63	16,33	4,70	1,30	329	8,00	5,00	0,500	0,56	159	68	14	107	38	0	34
100	K	10,90	14,29	5,50	1,25	345	11,00	7,00	0,470	0,77	167	79	16	98	53	0	34
101	K	8,40	14,54	5,10	1,22	400	9,00	4,80	0,480	0,65	172	81	16	111	45	0	36
102	K	8,60	13,89	5,20	1,53	329	10,00	4,90	0,480	0,55	169	70	14	114	41	0	40

