

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**OBEZ ÇOCUK VE EBEVEYNLERİNDE SMALL
DENSE LDL, LİPOKALİN-2, İNSÜLİN DİRENCİ VE OKSİDATİF
STRES PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Tezi Hazırlayan
İhsan ÇETİN**

**Danışman
Prof.Dr.Sabahattin MUHTAROĞLU**

Doktora Tezi

**Haziran 2012
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**OBEZ ÇOCUK VE EBEVEYNLERİNDE SMALL
DENSE LDL, LİPOKALİN-2, İNSÜLİN DİRENCİ VE
OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Tezi Hazırlayan

İhsan ÇETİN

Danışman

Prof.Dr.Sabahattin MUHTAROĞLU

Doktora Tezi

**Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TSD-11-3442 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

Haziran 2012

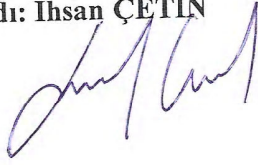
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: İhsan ÇETİN

İmza :



YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Obez Çocuk ve Ebeveynlerinde Small Dense LDL, Lipokalin-2, İnsülin Direnci ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi” adlı Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan
İnsan ÇETİN

Danışman
Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU

Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU

Prof.Dr.Sabahattin MUHTAROĞLU danışmanlığında İhsan ÇETİN tarafından hazırlanan “ Obez Çocuk ve Ebeveynlerinde Small Dense LDL, Lipokalin-2, İnsülin Direnci ve Oksidatif Stress Parametrelerinin Değerlendirilmesi” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı’nda Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

27 /06/ 2012

JÜRİ

İmza

Danışman: Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU

Üye :Prof.Dr.Selim KURTOĞLU

Üye : Prof.Dr.Mustafa KAVUTÇU (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi)
Tıbbi Biyokimya A.B.D.

Üye :Yrd.Doç.Dr.Behzat ÇİMEN

Üye :Yrd.Doç.Dr.Aysun ÇETİN

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulununtarih ve.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof.Dr. Saim ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince çalışmalarımın yönlendirilmesinde, araştırmalarımın her aşamasında bilgi ve önerilerini esirgemeyerek akademik ortamda gelişmemi sağlayan, değerli yardımlarını, sabrını ve desteğini daima hissettiğim çok kıymetli hocam Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU'na, veri toplama aşamasındaki katkılarından dolayı, değerli hocalarım Prof.Dr. Selim KURTOĞLU, Prof.Dr. Hasan Basri ÜSTÜNBAŞ ve Yrd.Doç.Dr.Leyla AKIN'a, doktora çalışmam sırasında bilgi ve deneyiminden yararlanma imkânı bulduğum Arş.Gör.Dr. Didem Barlak KETİ'ye, olağan üstü gayretleri ve özverili çalışmaları sebebiyle pediatri endokrinoloji bölümündeki hemşire hanımlardan Yasemin AKDURÇARBOĞA, Nurten VARIYENLİ, Filiz ARICAN'a, sevgilerini daima hissettiğim başta canım annem ve babam olmak üzere bütün aileme, doktora çalışmam sırasında sabır ve anlayış gösteren kıymetli eşim Sibel Ayhan ÇETİN'e ve ailemizin mutluluk kaynağı olan çocuklarım Muhammed ve Erdal'a en derin duygularla teşekkür ederim.

İhsan ÇETİN

Haziran 2012

**OBEZ ÇOCUK VE EBEVEYNLERİNDE SMALL DENSE LDL,
LİPOKALİN-2, İNSÜLİN DİRENCİ VE OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

İhsan ÇETİN

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Biyokimya Anabilim Dalı

Doktora Tezi, Haziran 2012

Danışman: Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU

ÖZET

Çocukluk obezitesi ve ilişkili olduğu ciddi sağlık sorunlarının artan hızı, tıbbi araştırmalarda ve sağlık politikalarında gittikçe daha çok ilgi çekmektedir. Ebeveynlerin eğitim düzeyi, ağırlık durumu ve çalışma süresinin dâhil olduğu faktörlerin çocukluk obezitesi ile ilişkisi ayrıntılı bir şekilde araştırılmasına rağmen obeziteyle ilişkili kan parametreleri açısından obez çocuk ve ebeveynlerinin ilişkisini gösteren yeterli bir çalışma yoktur. Bu nedenle, ayrıntılı bir şekilde incelenmemiş olan obez çocuk ve ebeveynleri arasındaki oksidatif stres ve enerji metabolizmasına ait parametrelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza yaşları 6 ile 15 arasında olan 51 obez çocuk ve ebeveynleri ile sağlıklı kontrol grubu dâhil edildi. Serum lipitleri, açlık glukozu ve insülin, Siemens kimya sistemleri ile analiz edildi ve insülin rezistansı (IR) homeostatic model assessment (HOMA) ile değerlendirildi. Paraoksonaz, malondialdehit ve small, dense LDL spektrofotometrik metot ile koenzim Q10 (CoQ10) seviyeleri ise yüksek performans sıvı kromatografisi ile ölçüldü. Serum leptin, lipokalin-2 (Lip-2) ve okside LDL (oxLDL) ile plazma endotelin-1 enzim bağlı immünoassay ile ve plazma nitrik oksit (NO) kolorimetrik yöntem ile ölçüldü.

Çalışmamızda obez kız ve erkek çocuklar karşılaştırıldığı zaman, kız çocuklarının lip-2 seviyeleri erkek çocuklarının Lip-2 seviyelerine göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Obez çocuklardaki insülin, HOMA, lipit profili, oxLDL, CoQ10, leptin ve NO değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman anlamlı düzeyde farklıydı. Daha da önemlisi obez çocuk ve ebeveynlerinde; oxLDL gibi oksidatif stres ve enerji metabolizmasının kontrolünde rol oynayan NO açısından önemli düzeyde ilişkili bulunması idi.

Obez çocuk ve ebeveynlerinde de bulunan IR ve dislipidemi ile birlikte oxLDL ve NO'nun; oksidatif stres ve obezite riski içinde bulunan çocukların erken tespitine, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların dahil olduğu obezite ile ilişkili ciddi sağlık problemlerinin önlenmesinde izlenecek stratejiler için yardımcı olabileceğini öne sürülebilir.

Anahtar kelimeler: Çocukluk obezitesi, koenzim Q10, lipokalin-2, NO, oxLDL

**THE EVALUATION OF SMALL DENSE LDL, LIPOCALIN-2, INSULIN
RESISTANCE AND OXIDATIVE STRESS PARAMETERS IN
OBESE CHILD AND THEIR PARENTS**

İhsan ÇETİN

Erciyes University, Graduate School of Health Sciences

Department of Biochemistry

PhD Thesis, July 2012

Supervisor: Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU

ABSTRACT

The high rate of childhood obesity and its related serious health consequences have received increasing attention in medical studies and health policy. Although the relationship between childhood obesity and parental factors including parental education, parental weight status and parental working time has been extensively explored, in terms of obesity-related blood parameters there is no sufficient study on association between obese children and their parents. Therefore, our objective was to examine, that has not been investigated previously in detail, the relationships of oxidative stress and energy metabolism parameters between obese children and their parents.

Our study included 51 obese children aged 6 to 15 with their parents and 40 healthy controls. Serum lipids, fasting glucose and insulin were analyzed by Siemens Chemistry System and insulin resistance (IR) was assessed by homeostatic model assessment (HOMA). Paraoxanase, malondialdehyde and small, dense LDL were evaluated by spectrophotometric method and coenzyme Q10 (CoQ10) levels measured by high-performance liquid chromatography. Serum leptin, lipocalin-2 (LCN-2), oxidized LDL (oxLDL), plasma endothelin-1 were measured by enzyme-linked immunosorbent assays and plasma nitric oxide (NO) was measured by colorimetric method.

In our study we found that obese girls had significantly higher LCN-2 levels than LCN-2 of obese boys. Levels of insulin, HOMA lipids profiles, oxLDL, CoQ10, leptin and NO were significantly different in obese children as compared to controls. More importantly, there were significant correlations in terms of oxidative stress and energy metabolism parameters between parents and their children's, especially oxLDL and NO which are implicated in the control of energy homeostasis.

We suggest that existent IR and dyslipidemia with oxLDL and NO in obese children and their parents may permit early detection of children at risk for oxidative stress and obesity and may help us for management strategies of preventing childhood obesity and its related serious health consequences including, type 2 diabetes, hypertension and cardiovascular disease.

Keywords: Childhood obesity, coenzyme Q10, lipocalin-2, NO, oxLDL

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
İÇ KAPAK	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI	iii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ	x
KISALTMALAR	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.OBEZİTE.....	4
2.2.ÇOCUKLUK OBEZİTESİ.....	7
2.3.YAĞ DOKUSU	11
2.4.LİPOPROTEİNLER.....	18
2.5.OBEZİTE VE OKSİDATİF STRES	22
2.6.ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMİ.....	26
2.7.OBEZİTE VE ENDOTEL DİSFONKSİYON.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.	40
4. BULGULAR	57
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	66
6.KAYNAKLAR.....	87
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLO, ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 2.1: Yağ dokusunun ölçümünde kullanılan yöntemler	6
Tablo 2.2: Reaktif Oksijen Türlerinin Kaynakları	22
Tablo 2.3: Nitrik oksitin etkileri	37
Tablo 3.1: HPLC cihazının özellikleri ve çalışma koşulları	45
Tablo 4.1: Obez ve kontrol grubuna ait tanımlayıcı değerler	58
Tablo 4.2: Obez ve kontrol grubuna ait rutin değerleri	59
Tablo 4.3: Obez ve kontrol grubuna ait biyokimya parametreleri	60
Tablo 4.4: Çocuklarda tüm parametrelerin birbiriyle korelasyonu	61
Tablo 4.5: Obez çocuk ve annelerine ait parametreler arasındaki korelasyon	64
Tablo 4.6: Obez çocuk ve babalarına ait parametreler arasındaki korelasyon	65
Şekil 2.1: Yağ dokusundan salgılanan bazı moleküller.....	12
Şekil 2.2: Yağ dokudan salgılanan moleküllerin metabolizmadaki rolleri.....	14
Şekil 2.3: Leptinin enerji metabolizmasına etki mekanizması	15
Şekil 2.4: Lipokalinin sekonder yapısı.....	17
Şekil 2.5: Lipoprotein metabolizmasının şematik gösterimi	19
Şekil 2.6: Küçük yoğun LDL molekülünün oluşumu	21
Şekil 2.7: Lipit peroksidasyonu ile MDA oluşumu	26
Şekil 2.8: Antioksidan savunma sisteminin bazı üyeleri.....	27
Şekil 2.9: İnsan serum paraoksonaz enzimi.....	28
Şekil 2.10: Ubikinonun yapısı	31
Şekil 2.11: Koenzim Q10 takviyesinin etki mekanizması.....	32
Şekil 2.12: KVH risk faktörleri ve endotel disfonksiyonla ilişkisi	34
Şekil 2.13: Endotelin-1'in, reseptörü ve NO ile etkileşimi	35
Şekil 2.14: Nitrik oksit sentezi	37
Şekil 2.15: Nitrik oksitin enerji metabolizmasına etki mekanizması.....	38
Şekil 3.1: Çocuklara ait CoQ10 kromatogramına bir örnek	46
Şekil 3.2: Ebeveynlere ait CoQ10 kromatogramına bir örnek.....	46

	<u>Sayfa no</u>
Şekil 3.3: Tiyobarbitürik asit-malondialdehit kompleksinin oluşumu	49
Şekil 3.4: Griess reaksiyonu	51
Şekil 3.5: Paraokson molekülünün hidrolizi.....	54
Şekil 4.1: Obez çocuk ve kontrol grubunun VKİ değerleri	58
Şekil 4.2: Obez kız ve erkek çocuklarında Lip-2 düzeyleri.....	62
Şekil 4.3: Vücut kitle indeksi %'leri	62
Şekil 4.4: Obez çocuk ve ebeveynlerinden IR'e sahip olanların %'si	63
Şekil 4.5: Obez çocuk ve ebeveynlerinden dislipidemisi olanların %'si.....	63
Grafik 3.1: 6-18 yaş arası kız çocuklarına ait persentil eğrileri	41
Grafik 3.2: 6-18 yaş arası erkek çocuklarına ait persentil eğrileri	42
Grafik 3.3: Endotelin-1 standart grafiği	44
Grafik 3.4: Logaritmik ET-1 standart grafiği	45
Grafik 3.5: Leptin standart grafiği	48
Grafik 3.6: Lipokalin-2 standart grafiği	49
Grafik 3.7: Malondialdehit standart grafiği	50
Grafik 3.8: Nitrat standart grafiği	52
Grafik 3.9: Okside LDL standart grafiği	53

KISALTMALAR

ABC	: Avidin-Biotin-Peroksidaz Kompleksi
Apo	: Apolipoprotein
ATP	: Adenozin Trifosfat
CETP	: Kolesterol Ester Transfer Proteini
CoQ10	: KoenzimQ 10
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CRP	: C-Reaktif Protein
ECE	: Endothelin Converting Enzyme
ET	: Endotelin
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HOMA	: Homeostasis Model Assesment
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography
Hs-CRP	: High-sensitivity C-Reactive Protein
HL	: Hepatik Lipaz
HRP	: Horseradish Peroxidase
HT	: Hipertansiyon
IDL	: Ara Dansiteli Lipoprotein
IL	: İnterlökin
IR:	: İnsülin Rezistansı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
L-NAME	: NG-Nitro-L-Arjinin Metil Ester
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
Lip	: Lipokalin
LPL	: Lipoprotein Lipaz
MDA	: Malondialdehit
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NGAL	: Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
NPY	: Nöro Peptid Y

PPAR	: Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör
PON	: Paraoksonaz
PUFA	: Çoklu Doymamış Yağ Asiti
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
sdLDL	: Small, Dense LDL
SYA	: Serbest Yağ Asiti
ŞM	: Şilomikron
TBA	: Tiyobarbitürik Asit
TC	: Total Kolesterol
TG	: Trigliserit
T2D	: Tip-2 Diyabet
TMB	: 3,3',5,5' – Tetrametilbenzidin
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör α
UCP	: Uncoupling Protein
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, enerji alımının enerji harcanmasından fazla olması sonucu vücutta yağ dokusunun aşırı artışı ile oluşan, beraberinde getirdiği komplikasyonlar ile yüksek mortalite ve morbidite riski taşıyan bir hastalıktır. Dünya sağlık örgütü (WHO) obeziteyi en önemli on sağlık probleminin ilk sırasına yerleştirmiştir. Obezitenin sağlık açısından önemi ölüm nedenlerinin en başında yer alan kardiyovasküler hastalıklarla (KVH) olan ilişkisinden kaynaklanmaktadır. Obezite hipertansiyon (HT), oksidatif stres, dislipidemi ve insülin rezistansı (IR) gibi metabolik anormallikler ile birlikte, bağımsız bir faktör olarak da KVH riskinin artmasına sebep olur (1).

Sosyoekonomik şartlardaki iyileşme, enerji yüklü gıdaların daha fazla tüketilmesi, teknolojiye hızlı gelişmeler, daralan oyun alanları neticesinde çocukların hareketli oyun şekillerinden uzaklaşp, televizyon izlemeye ve bilgisayar oyunlarına yönelmesi sonucu oluşan obezite, 20. yüzyılda erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da büyük bir sağlık sorunu olmuştur (2). Obez çocukların 1/3'ü, obez adolesanların ise 4/5'i erişkin yaşa ulaştıklarında da obez olmakta, dahası çocukluk döneminde başlayan obezitenin sağlık üzerindeki zararlı etkilerinin, erişkin dönemde başlayan obeziteden daha büyük olacağı bildirilmektedir. Çocuklarda obezitenin 21. yüzyılda da artış göstereceği de üzerinde en çok durulan konulardan biridir (3).

Batı toplumlarında 6–19 yaş aralığındaki çocuk ve adolesanlarda yapılan çalışmalar obezite oranlarının yükseldiğini göstermektedir (4). Ülkemiz çocuklarında, aşırı kilo prevalansı ortalama %13,9 iken obezite prevalansının ortalama %4,8 olduğu bildirilmiştir (5). Bununla birlikte Türk çocukları üzerinde yapılan bir çalışmada, obezite prevalansının her iki cinsiyet grubunda arttığı gösterilmiştir (6).

Çocukluk çağı obezitesindeki bu artışa paralel olarak HT, KVVH, IR, tip 2 diyabet (T2D) gibi daha çok erişkinlerde görülen kronik hastalıklar, çocukluk çağında da önemli bir sorun haline gelmektedir (7). Obezitenin bu etkileri ve artan hızı araştırmacıların, adipoz dokunun nasıl oluştuğuna ve limitsiz bir şekilde yağ depolamayı nasıl başardığının altında yatan mekanizmalara olan ilgisini artırmıştır. Kanıtların birçoğu yağ hücrelerinin oluşumu, fonksiyonları ve termogenezin, peroksizom proliferatör aktive edici reseptör ailesi (PPAR) tarafından düzenlendiğini göstermektedir. Bununla birlikte güçlü antioksidan özelliği bilinen koenzim Q10'un (CoQ10) ve endotel fonksiyonu ile ilişkili vücuttaki en etkin mesajcı ve vazodilatör olarak bilinen nitrik oksitinde (NO) PPAR ailesi üzerine etkilerinin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (8–10).

Termoregülasyonda rol oynayan lipokalin-2'nin (Lip-2), adipokin sınıfına ait olduğu ve yağ dokusundan salgılandığı son yıllarda ortaya çıkarılmıştır. İn vivo çalışmalarda, Lip-2'nin lipit metabolizması, termoregülasyona uyum sağlama, diyet ile oluşan obezite ve IR üzerinde kritik rol oynadığı ortaya konulmuş ve kahverengi yağ dokusunda oksidatif fosforilasyonun düzenleyicisi olduğu bulunmuştur (11).

Reaktif oksijen türleri (ROT) doğrudan ya da dolaylı olarak birçok organda hasara neden olmakta, oksidatif stres olarak adlandırılan bu durum; obezite, T2D ve KVVH'da rol oynamaktadır. Obezitenin oksidatif stresi uyardığı diğer taraftan oksidatif stresin, obezite ve metabolik sendromun gelişimine katkı sağlayan yağ dokusunun oluşumuyla ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Enerji dengesinin bozulmasını tetikleyen çeşitli çevresel faktörler obezitenin oluşumunda rol almaktadırlar. Yüksek miktarda yağ içeren diyetlerin leptin direncine yol açarak doyma hissini azalttığı, karbonhidrat içeriği fazla olan besinlerin ise plazma glukoz ve lipit metabolizmasını bozarak IR neden olduğu bilinmektedir (12,13).

Fetal ve adolesan dönemle birlikte 6–7 yaşlarında yağ dokusu oluşumunun hızlandığı bu sebeple kilo kazanımına karşı alınacak önlemler için en uygun zamanın çocukluk çağı olduğu ve bu dönemde oluşan çocukluk obezitesi ile ebeveynleri arasındaki ilişkinin

varlığına dikkat çekilmiştir. Her iki ebeveynin obez olması durumunda obezite riskinin %80 olduğu ifade edilmektedir. Her ne kadar çocukluk obezitesi ve ebeveyn ilişkisi yapılan çalışmalarda gösterilse de ebeveynlerin çocuklarının kilo alımındaki etkisi yeterince karakterize edilememiştir (14,15). Ayrıca yapılan çalışmalarda çoğunlukla, çocukluk obezitesinin oluşmasında etkili olan ebeveynlerin ağırlık durumu, ekonomik yapısı, eğitim düzeyi, çalışma saatleri ve obez çocuk ile ebeveynlerinin antropometrik özellikleri, ebeveynlerin çocuklarının obezitesindeki endişe düzeyinin dâhil olduğu çeşitli faktörler incelenmiştir (16–19). Ancak yapılan literatür incelemesinde obezitenin oluşumunda rol oynayan enerji metabolizması ve oksidatif stres açısından, çocuk ve ebeveynlerini konu alan yeterli düzeyde bir çalışmayla karşılaşılmamıştır. Sadece Kore’de yapılan bir çalışmada obez çocuk ve ebeveynleri obezite ile ilişkili bazı kan parametreleri açısından incelendiği görülmüş, bu çalışmada ebeveynler ile çocuklarının lipid, leptin ve kilo değerleri açısından ilişkili olduğu bildirilmiştir (20).

Ebeveyn çocuk birlikteliğinin daha fazla olduğu ülkemizde, çocuk obezitesinde anne-babaların etkisinin aydınlatılması için; kardiovasküler hastalıklara zemin oluşturan endotel disfonksiyon parametrelerini, yağ dokudan sentezlenen ve akut faz proteini olarak da sınıflandırılan Lip-2 ile PPAR üzerinde etkili olduğu gösterilen CoQ10 ve NO düzeylerinin obez çocuk ve ebeveynlerinde analiz edilmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.OBEZİTE

Obezite, vücut yağ dokusunun aşırı artışı olarak tanımlanan, genetik, çevresel, metabolik ve hormonal faktörler ile oluşan; sosyal, psikolojik ve fizyolojik komplikasyonları olabilen önemli bir metabolik bozukluktur. Obezitedeki yağ artışı, kalori alımı ve enerji tüketimi arasındaki dengenin bozulması sonucunda meydana gelmektedir. Normal kilodaki erkeklerin vücut kütlelerinin % 15-18'ini, kadınların % 20-25'ini yağ dokusu oluşturmakta ve obezitede bu değerler erkeklerde vücut kütlelerinin % 25'ini, kadınlarda ise % 30'unu aşmaktadır (15).

Gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm Dünyada obezitenin yaygınlığı giderek artmaktadır: 1995 yılında 200 milyon insan obez iken 2000 yılında bu sayı 300 milyona ulaşmıştır. Obezitenin etiolojisinde genetik, çevresel, kültürel ve psikolojik pek çok faktörün etkili olması obeziteyi multifaktöriyel bir hastalık haline getirmekte, önlenmesi ve tedavisi son derecede güç ve karmaşık olmaktadır. Obezitenin etiolojisinde temel hipotez tasarruflu gen teorisi'dir. Bu teoride, bazı popülasyonların açlıktan ölmeye karşı bir tedbir olarak, yağ deposunun oluşmasını sağlayan genlere sahip olabileceği ileri sürülmüştür ancak günümüzde depolanan bu yağ obezite ve T2D ile sonuçlanmıştır (1).

Obezite etiyolojisini oluşum kaynağına göre; ekzojen ve endojen obezite olarak sınıflandırabiliriz. Ekzojen obeziteyi; beslenme şekliyle oluşan nütrisyonel obezite ve sedanter hayat tarzı ile oluşan fiziksel hareketsizlik obezitesi olarak alt gruplara ayırabiliriz. Endojen obeziteyi ise; tokluk merkezinin tahrip olması ve hormonal nedenlerden kaynaklanan nöroendokrin obezite, ilaç ve tedaviler nedeni ile oluşan iatrojenik obezite ve genetik etkiler ile oluşan dismorfik obezite şeklinde alt gruplara ayırabiliriz (21).

Obezite, yağ dokusunun yapısı ve yağ depolanma bölgesine göre birkaç şekilde sınıflandırılabilir. Yağ dokusuna göre obezite, hipersellüler ve hipertrofik obezite şeklinde iki alt gruba ayrılabilir. Çocuklarda gözlenen obezite hipersellüler tipte olup, hücre sayısında artış gözlenmektedir. Obezite herhangi bir nedenle çocukluk ya da adolesan dönemde başlarsa hücre sayısında 3–5 kat artış gözlenir. Hipertrofik obezite ise yağ hücre hacminin ve lipit içeriğinin artışı ile oluşan obezite tipidir. Erişkin dönemde ve gebelikte başlayan obezite genellikle bu tiptir. Vücuttaki yağ birikiminin vücudun farklı iki bölgesinde olduğu gösterilmiştir ve yağ birikimine göre iki tip obezite tanımlanmıştır. Jinoid tip obezite, gluteal ve femur üzerinde yağ toplanmasıyla oluşan obezite tipi iken, batın bölgesinde yağ toplanması (gobeklenme) ise android tip obezite olarak adlandırılır (22).

Besin alımı ve enerji harcanması, iştah ve doymayı düzenleyen hipotalamik merkezler tarafından kontrol edilmektedir. Ventrolateral nükleusta beslenme merkezi bulunurken, ventromedial nükleusta doyma merkezi bulunmaktadır. Bu merkezler, çeşitli hormon ve kimyasal uyarıcılar tarafından etkilenmekte, sonuçta gıda alımı artmakta veya azalmaktadır (23).

Hipotalamustaki iştah ile ilgili merkezlerin tümör, travma veya inflamasyon ile etkilenmesi de, obeziteye neden olabilmektedir. Nöropeptid Y (NPY) iştahı arttırıp, kahverengi yağ hücrelerinde termogenezi azaltmaktadır. Leptin; NPY sekresyonunu azaltarak iştahın ve enerji alımının azalmasına neden olmaktadır. Leptin reseptörleri ile ilgili sorun varsa hipotalamik leptin etkisi beklendiği gibi olmayacak ve NPY sekresyonu baskılanmayacaktır. Ayrıca, leptinin hipotalamustan melanosit stimüle edici hormon sekresyonunu arttırarak iştahın ve gıda alımını azalttığı, sempatik sinir sistemi aktivitesini uyararak termogenezi arttırdığı da bilinmektedir. Diğer taraftan serotonin ve histamin gıda alımını azaltıcı etki gösterirken, norepinefrin beta reseptörler aracılığı ile

gıda alımını azaltıp, alfa reseptörler ile gıda alımını uyararak beslenme davranışlarını etkilemektedirler. (24).

Obezlerde gerek insülin reseptörü gerekse post reseptör kademelerdeki defekt sonucunda insülin duyarlılığı da azalmakta ve IR oluşmaktadır. Visseral adipositlerden kaynaklanan serbest yağ asidinin (SYA) artışı ile karaciğere aşırı SYA gelmesi sonucunda, IR daha da artmaktadır. IR'da adipositlerdeki lipolizin inhibisyonu sonunda obezite meydana gelmektedir. Hipotiroidizmin ise katabolizma hızını azaltarak obeziteye neden olduğu bilinmektedir (21).

2.1.1 Obezitenin Tanısı

Obezitenin değerlendirilmesinde, vücut yağ yüzdesi ve miktarı ile bunların dağılımının belirlenmesi, vücut ağırlığının ölçülmesinden çok daha önemlidir. Obezitenin toplumda yaygın bir sağlık sorunu olduğu göz önüne alınırsa ucuz, kolay uygulanabilir ve doğruluk oranı yüksek bir yöntemin tanı ile takipte kullanılması gerekmektedir. Vücuttaki yağ miktarını ve dağılımını doğrudan gösteren yöntemler genellikle pahalı, zaman alıcı ve çoğunlukla fizyolojik araştırmalar için kullanılmaktadır. İleriye dönük uzun ve kapsamlı çalışmaların hemen hepsi boy ve kilo parametreleri esas alınarak yapılmıştır. Yağ miktarı ve tüm vücut ağırlığına göre yağ oranını göstermek için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır (25). Bu yöntemleri doğrudan ve dolaylı olmak üzere iki sınıfa ayırabiliriz (Tablo 2.1).

Tablo 2.1: Yağ dokusunun ölçümünde kullanılan yöntemler (25).

Doğrudan Yöntemler
Direkt kadavra analizi
Dansitometri
Total vücut suyu
Toplam vücut potasyum ölçümü
Ultrasonografi
Dual foton absorpsiyometre
Dual enerji X-ışını absorpsiyometre
Manyetik rezonans görüntüleme yöntemi
Biyoelektriksel impedans
Dolaylı Yöntemler
Bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı
Deri kıvrımı ölçümleri
Vücut kitle indeksi

Obezitenin değerlendirilmesinde yararlanılan yöntemler arasında klinikte en çok kullanılanlar, boy ve ağırlığa dayanan yöntemler ile deri kıvrım kalınlığıdır. Vücuttaki yağ yüzdesinin obezitedeki morbidite ve mortalite artışı ile yakından ilişkili olduğu bilindiğinden, vücuttaki yağ oranı ile korelasyonu çok iyi olan vücut kitle indeksi (VKİ) bu derecelendirme için oldukça uygundur. WHO'ya göre yetişkinler zayıf ($VKİ < 18,50$), normal ($18,50 < VKİ < 24,99$), fazla kilolu ($25,0 \leq VKİ \leq 29,9$) ve obez ($30,00 \leq VKİ$) olarak sınıflandırılabilir (26).

VKİ doğrudan yağ ölçümü olmadığı için kas geliştiren sporcularda, hamilelerde, büyüme çağındaki çocuklarda, ileri derecede yaşlılarda, ödeme yol açan konjestif kalp yetmezliği veya böbrek yetmezliği gibi hastalıklarda obezitenin değerlendirilmesinde yanılgılara yol açabilir (25). Büyüme çağındaki çocukların kiloları, boylarına göre daha hızlı artışı için VKİ ile birlikte persentil eğrileri kullanılarak; 5 persentilin altında olanlar zayıf, 5 ile 85 persentil arasında olanlar normal, 85 ile 95 persentil arasında olanlar kilolu ve 95 persentilin üzerinde olanlar obez olarak sınıflandırılır (27).

Vücut yağ oranının değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerden bir tanesi de biyoelektrik impedans analizidir. Bu yöntem, uygulanan elektrik akımına karşı, yağın zayıf geçirgen olması esasına dayanır. Güvenli olması, düşük maliyeti ve etkili bir değerlendirme yöntemi olması gibi nedenlerden klinikte, vücut kompozisyonlarının değerlendirilmesinde sık kullanılan bir yöntemdir. Biyoelektrik impedans analizi sadece obez bireylerde kullanılan bir yöntem değil, metabolik sendromlu kişileri belirlemek ve viseral yağı ölçmek için de kullanılabilir, uygulanması kolay bir yöntemdir (28).

2.2.ÇOCUKLUK OBEZİTESİ

Obez çocukların büyük kısmında altta yatan tıbbi bir problem olmadığı kronik bir enerji birikimi söz konusudur ve bu çocuklar ekzojen obez olarak isimlendirilir. Az bir kısmında çabuk yorulma, nefes almada zorluk ve ekstremitelerde ağrıları gözlenmektedir. İştahları genellikle artmıştır ve beslenme öykülerinde yağların, karbonhidratların ve hazır gıdaların tüketiminin fazla olduğu, meyve ve sebzeye karşı isteksiz oldukları saptanmıştır (29).

Vücutta yağ dokusunun fizyolojik olarak en yüksek olduğu iki dönem süt çocukluğu dönemi (%28 kadar) ve prepubertal dönemdir (%25 kadar). Çocukluğun ilk yıllarında, özellikle ilk 6 ayda yağ dokusu fazladır. Çocuğun psikomotor gelişimi ile birlikte hareketlerinde artış olmakta ve bir yaşından sonra obezite sıklığı giderek azalmaktadır. Prepubertal dönemde kız ve erkek çocuklarda obezitenin sıklığında ikinci bir artış gözlenir. Menstrüasyonun başlamasıyla, kız çocuklarının önemli bir bölümünde kilo artışı görülür. Erkek çocuklarında ise pubertenin ilerlemesi ile yağ dokusunda azalma dikkati çeker (24).

Obez çocukların 1/3'ü, obez adolesanların ise %4/5'i erişkin yaşa ulaştıklarında da obez olarak kalmaktadırlar. Çocuklukta obezite sıklığı ırka, yaşa ve cinsiyete göre de farklılık göstermektedir. Kız çocuklarında sıklık, genelde erkeklere göre daha fazladır. Çocuk ve adolesanlarda kilo problemi ve obezitenin yaygınlığı bütün dünyada artmaya devam etmektedir. Türkiye'de yapılan çeşitli araştırmalara göre çocuklarda obezite prevalansının %1,9 ile %30,7 arasında değiştiği, ortalama olarak %6-7 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Yapılan bir araştırmada fazla kilolu olma sıklığının 12-13 yaşlarındaki kızlarda %21, 11-12 yaşlarındaki erkeklerde ise %27 ile en yüksek düzeye çıktığı görülmüştür (6,30).

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, yetişkinlikte olduğu gibi çocukluk obezitesinde de birçok komplikasyonun varlığı bildirilmiştir. Dislipidemi, HT, bozulmuş glukoz toleransı ve metabolik sendrom obezite ile ilişkili olan başlıca metabolik bozukluklardır. T2D'nin artık obezite ve metabolik sendrom nedeniyle çocukluklarda da görülme sıklığında artış olduğu rapor edilmiştir (31). Subklinik inflamasyonun belirteçlerinden biri olan high-sensitivity C-reactive proteinin (Hs-CRP); ateroskleroz, T2D ve KVH ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Adolesanlarda, obezitenin Hs-CRP düzeyleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (32). Türk çocukları üzerinde yapılan bir araştırmada ise 4,5-15 yaşlarındaki obez çocuklarda, Hs-CRP ile VKİ, leptin ve kan basıncı arasında pozitif ilişkinin varlığı tespit edilmiştir (33).

Obez çocuklarda sık karşılaşılan diğer komplikasyon ise IR'ın patogenezinde rol aldığı ve obez kız çocuklarında karşılaşılan polikistik over sendromudur (34). Çocuklarda artan obezite prevalansı ile birlikte sıklığıda artan diğer bir rahatsızlık ise alkolik olmayan karaciğer hastalığıdır (35).

2.2.1.Çocukluk Obezitesinin Oluşumunda Etkili Faktörler

İnsan organizmasında enerji alımını ile enerji harcamasını ve bunların her ikisini birden etkileyen çok sayıda mekanizma bulunmaktadır. Genetik yatkınlık zemininde enerji dengesinin bozulmasını tetikleyen çeşitli çevresel faktörler yanında psikolojik, hormonal ve metabolik bozukluklar ve farmakolojik maddeler obezitenin oluşumunda rol almaktadırlar. Günümüzde, obezitenin yemek yeme davranışı ve hipotalamik termogenez kontrol mekanizmalarının bozulmasıyla oluştuğu düşünülmektedir. Endokrin nedenler ve genetik sendromlar obez çocukluklarda olguların % 10'undan azını oluşturur, buda obezite oluşumunda çevresel faktörlerin önemini gösterir (15).

2.2.1.1. Besinsel Faktör

Çevremiz rahatlıkla elde edilebilen, ucuz, lezzetli enerji yüklü gıdalarla doludur. Artan kitle iletişim araçları da çocukların besin seçimlerini etkilemekte obezite artışına katkı sağlamaktadır. Televizyon reklâmları, kişinin tükettiği gıdanın nitelik ve niceliklerini etkilemekte, obeziteye yol açan kötü diyet alışkanlıklarına yol açmaktadır. Televizyon reklâmlarını izleyen çocukların hiç reklâm izlemeyenlerden daha fazla şekerli gıda tükettikleri gözlemiştir. Ayrıca bu tarz reklâmlara maruz kalan çocuklar, enerji yoğunluğu fazla ve besin değeri az olan yiyecekleri tercih etmektedirler (36).

Çocukluk obezitesi oluşumunda etkili olan sağlıksız beslenme; yetersiz protein ile lif ve aşırı miktarda yağ ile karbonhidrat tüketimi şeklindedir. Çocukların sebze ve meyvelere karşı ilgisiz davrandığı buna karşın şekerleme, cips ve kola gibi enerji yoğunluğu ve rafine karbonhidrat içeriği fazla olan gıdalarla veya doymuş yağ oranı yüksek, çoklu doymamış yağ asit içeriği düşük fast-food tarzı ile beslendiği belirlenmiştir. Okul çevrelerinde fast-food tarzı besinlerin satıldığı mekânların çokluğuna ve okul kafeteryalarının varlığının çocukluk obezitesinin oluşumundaki önemine de dikkat çekilmiştir (37,38).

2.2.1.2.Sedanter Yaşam

Artan çocukluk obezitesine neden olan etkenlerden biride hareketsiz yaşam biçimidir. Çağımızın getirdiği bazı imkânlar ve teknolojik gelişmeler, çocukların park ve bahçelerde oyun oynamak yerine ev içerisinde kalarak televizyon izlemesine, internet ve bilgisayar oyunlarını tercih etmesine sebep olmuştur. Televizyon izleme ile vücut yağ dağılımı ve total vücut yağı arasında ilişki olduğu da saptanmıştır. Televizyon

seyretme süresi fazlalaştıkça kişinin oturma süresi artmakta, bu da VKİ'de artışa yol açmaktadır (2,39).

2.2.1.3.Psikolojik Faktör

Stres, anksiyete, depresyon gibi çeşitli davranış değişiklikleri de hipotalamik merkezleri etkileyerek yemek alışkanlıklarını değiştirmekte, kompulsif yemek yeme isteğini artırmakta ve obeziteye sebep olabilmektedir. Bazı çocuklarda psikolojik sorunlara tepki olarak aşırı iştahsızlık görülebileceği gibi, bazılarında bu tepki fazla yemek yemeye sebep olacağı bildirilmiştir (15).

Anne, baba ve çocuk arasındaki ilişkiler, ev ortamındaki problemler, arkadaş grupları tarafından kabul edilmeme, derslerdeki başarısızlıklar da çocukların ruhsal yapısını etkileyerek beslenme bozukluklarına neden olmaktadır. Obez çocuklarda özellikle puberte döneminde arkadaş edinememe, grup faaliyetlerine katılmama gibi ortaya çıkan psikolojik bozukluklar, çocuğun obezite derecesini arttırmaktadır (40).

2.2.1.4.Genetik ve Ailesel Faktörler

Çocuklar için, yaşam biçimi sosyal bir durumdur, çocuk ailesini, arkadaşlarını ve etkileşimde bulunduğu diğer bireyleri gözlemler ve kendi hayat tarzını küçük yaştan itibaren oluşturmaya başlar. Bebeklik dönemindeki beslenme şekli çocuğun ileri yıllardaki beslenme alışkanlığını belirler. Anne sütü ile beslenmenin obezite oluşumunu önleyici etkisi iyi bilinmektedir. Bebek her ağladığında biberon ile süt vermek, muhallebi gibi kalorigen zengin besinlere erken başlamak ve fazla miktarda vermek çocuklarda obeziteye yol açan yanlış uygulamalardır (24).

Okul öncesi dönemdeki çocuklarda obezitenin önlenmesi için annelerin önemli bir rol üstlenmeleri gerekmektedir, çünkü anneler diyetin ve aktivitelerin çocuk ile paylaşılmasında önemli bir role sahiptir. Annenin besin seçimi ve yemek kültürü, yemeklerde kullandığı yağ miktarı, obezitenin oluşmasında etkili bir role sahip olan etkenlerindendir. Bu nedenle, ailenin yemek ve yaşam şeklinde belirli değişiklikler yapmak, çocuğun da davranışlarının değişmesine katkıda bulunmaktadır (40).

Çocukluk obezitesinin oluşmasına neden olan etkenlerden biriside ailenin ekonomik durumudur. Gelişmiş ülkelerde ailenin ekonomik durumunun artması ile çocuklarda obezite sıklığında azalma bulunurken, gelişmekte olan ülkelerde ise ailenin artan ekonomik imkânlarının çocuklarının alım gücünü etkilediğini bu nedenle obezitenin

oluşmasında etkili olan faktörler arasında sayılması gerektiği bildirilmiştir. Özel okullara devam eden çocuklarda obezite sıklığının, gerek okul kantini gerekse çevre kafeteryalardan özgürce ulaştıkları yiyeceklerle devlet okullarındaki çocuklara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (41).

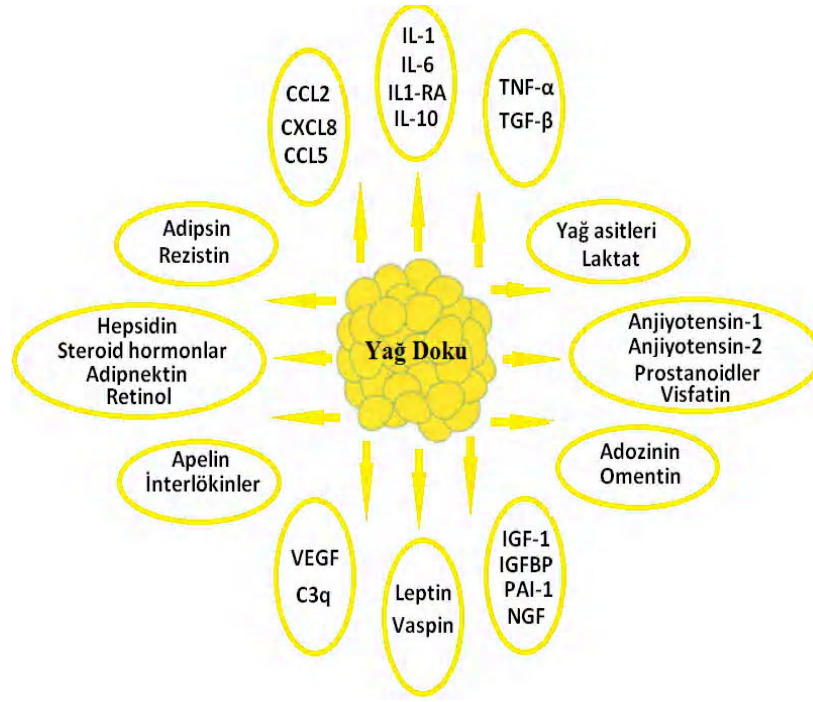
Yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar, çocukluk obezitesinin genetik faktörlerden etkilendiğini göstermektedir. Ancak kalıtımın etkisini aile içi ortam faktöründen arındırmak güçtür. Günümüzde obezitenin, genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerin de etkisi ile oluştuğu kabul edilmektedir. Çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda obezite geçişi; ikizlerde %50–80, çekirdek ailelerde %30–50, evlat edinilen çocuklarda %10–30 arasında bulunmaktadır (42).

Çocuğun obez olma riski; her iki ebeveyni obez ise %80, sadece biri obez ise %40, her ikisi de obez değilse %14'dür. Ayrıca aynı ailedeki bireylerin VKİ, yağ dokusu dağılımı, bel kalça çevreleri oranının birbirine benzer olduğu gösterilmiştir. İkizlerden biri obez ise diğerin de obezite görülme riski mono zigotlarda di zigotlara göre daha fazladır. Tek yumurta ikizleri, eğer benzer koşullarda yaşıyorlarsa vücut ağırlıklarının yaklaşık 1 kg kadar farklılaştığı, eğer yaşam koşulları çok farklı ise yalnız 2–3 kiloluk bir fark gösterdikleri bildirilmiştir (15).

2.3.YAĞ DOKUSU

Enerji ihtiyacı ve tüketimine bağlı olarak, hücre sayısı ve büyüklüğü bakımından yaşam boyu hacim değişikliği gösteren bir dokudur. Yağ dokusu enerji metabolizması, nöroendokrin fonksiyon ve immün fonksiyonlarla ilgili biyolojik aktivitelere sahiptir (43). Yağ dokusu ve hücreleri kan damarları ile yakın ilişkilidir ve iyi gelişmiş bir kapiller ağa sahiptir. Yağ dokusu kapillerleri, iskelet kası kapillerlerine göre daha geçirgen ve lipoprotein lipaz (LPL) bakımından zengindir, kapiller endotel ve damar düz kas hücreleri ile sürekli iletişim halindedir (44).

Yağ dokusunun enerji ve yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma gibi fonksiyonlarına ek olarak adipokin ismi verilen bazı proteinlerle otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu gösterilmiştir. Yağ dokusundan salgılanan adipokinleri sitokinler, kemokinler, akut faz proteinleri ve proinflamatuvar adipokinler olarak sınıflandırmak mümkündür. Yağ dokusunda salgılanan bazı moleküller şekil 2.1'de gösterilmiştir (43).



Şekil 2.1: Yağ dokusundan salgılanan bazı moleküller

Yağ lipit damlacıkları, trigliserit (TG) olarak depolanır ve bu damlacıklar hücrenin yaklaşık % 90'ını oluştururken geri kalan kısmını diğer hücre organelleri oluşturur. Yağ hücreleri çap olarak 20 kat (10-200 μm) büyüme gösterebilirken, hacim olarak büyüme bin kata kadar ulaşabilmektedir. Yağ hücrelerinin fibroblastlardan preadipositlere dönüşümü, hamileliğin 15. haftasından sonra mitozla çoğalarak olur, yaşamın ilk iki yılında preadipositlerden yağ hücreleri oluşur, büyüklük ve sayı olarak en çok bu yıllarda değişime uğrarlar. Puberteye kadar yağ hücre sayısı çoğalarak artmaya devam eder. Ergenlikten itibaren yağ hücrelerinde mitoz bölünme görülmez sadece hücre hacmi değişmektedir (42).

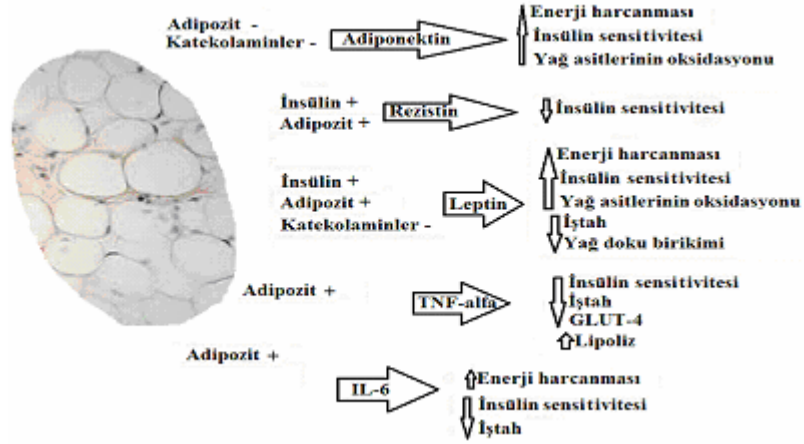
Yağ hücresi membranında ve sitoplâzmasında çeşitli hormon ve sitokinlere ait reseptörler bulunur. Yağ hücresi membranında bulunan reseptörler; hormon sitokin reseptörler (leptin, insülin, anjiyotensin II gibi), adrenerjik reseptörler ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$ reseptör gibi), lipoprotein reseptörler [çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) gibi] ve sitoplâzma bulunan nükleer reseptörler olmak üzere sınıflara ayrılabilir. Yağ hücresinde bu reseptörler ile TG depolama veya depolanmış olan TG'lerin yağ asidi şeklinde kana verilmesi sağlanır ve hücreden hormon, bir kısım büyüme faktörleri ve sitokinler salgılanır (45).

Yağ dokusunu fizyolojik rollerinin farklılığına göre kahverengi ve beyaz yağ dokusu olarak iki şekilde sınıflandırabiliriz. Kahverengi yağ hücreleri multilokular bir yapı gösteren, uncoupling protein-1 (UCP-1) içeriği fazla olan çok sayıda mitokondri içeren ve termoregülasyonda görev alan bir dokudur. Kahverengi yağ dokusu çevresel strese yanıt olarak termogenezi düzenleyip enerji dengesinin devamlılığını sağlayarak vücudu hipotermiden korur. Kahverengi yağ dokusunun kısa süreli soğuğa maruz bırakılarak uyarılması durumunda bu dokuda bulunan metabolik programın etkisi sonucu plazmanın TG'den zengin lipoproteinlerinin kahverengi yağ dokusuna geçişi hızlanmış bu durum kahverengi yağ dokusunun lipoproteinlerin klirensinde etkin rol oynadığının bir göstergesi olarak düşünülmüştür (46).

Kahverengi yağ dokusu, termogenezi yağ asidi oksidasyonundan elde ettiği ısıyı vücuda dağıtarak başarır. Yetişkin bir insanda kahverengi yağ dokusunun 50 g kadar artması bazal metabolik hızın % 20 artmasına neden olur (47). Soğuğa maruz kalındığında ya da aşırı enerji alındığında sempatik sinir sistemi uyarılır ve katekolamin sentezinde artış olur. Salgılanan katekolaminler kahverengi yağ dokusu hücre membranında bulunan β -3 adrenerjik reseptörlerine bağlanarak adenozin trifosfatın (ATP) siklik adenozin monofosfata (cAMP) dönüşünü hızlandırır (48). Siklik AMP kahverengi yağ dokusunda triaçilgliserol lipazı fosforile ederek aktive eden protein kinaz A'yı uyarır. Sonuçta kahverengi yağ dokusunda bulunan lipit damlacıklarındaki TG'den yağ asitleri serbestleşerek UCP-1 harekete geçirir. UCP-1 yağ oksidasyonu yoluyla düşük miktarda ATP, yüksek miktarda ısı üreterek termogenezi sağlar ve oluşan ısı dolaşım yoluyla vücuda dağıtılır (49).

Beyaz yağ dokusu preadiposit, fibroblast, olgun yağ hücreleri ve makrofajları da içine alan farklı hücre tiplerine sahip, intrasellüler damlacıklar şeklinde TG depolayan ve salgıladığı birçok molekül ile enerji metabolizmasını düzenlenmesinde rol oynayan bir dokudur. Beyaz yağ dokusu viseral yağ ve deri altı yağ olarak heterojenik bir yapıya sahiptir (50). Viseral yağ, total vücut yağının % 10 kadarını oluşturur ve yaşlanma ile bu oran % 20'lere kadar artabilir. Deri altı ve viseral yağ arasında hücre büyüklüğü, membran reseptörleri, kana yağ asidi salgılama ve yağ depolama fonksiyonları bakımından farklılıklar vardır. Örneğin, viseral yağ dokusundan interlökin-6 (IL-6) salgılanması deri altı yağ dokusuna göre 2-3 kat daha fazladır (51).

Obez hayvanlarda yağ doku hipertrofi ve hiperplazisinden dolayı beyaz yağ dokusunun önemli miktarda arttığı görülmüştür. Hipertrofik ve hiperplazik yağ hücrelerinde insülin reseptörleri düşük, β 3-adrenerjik reseptörleri yüksek yoğunluktadır bu sebeple viseral adipoz stromaya monositlerin geçişi kolaylaşır bu da adipositler ile monositler arasında proinflamatuvar siklüsü başlatır. Adipokinler birincil olarak beyaz yağ dokudan salınır (52) ve çeşitli fizyolojik olayların homeostazında önemli bir rol üstlenir (Şekil 2.2).



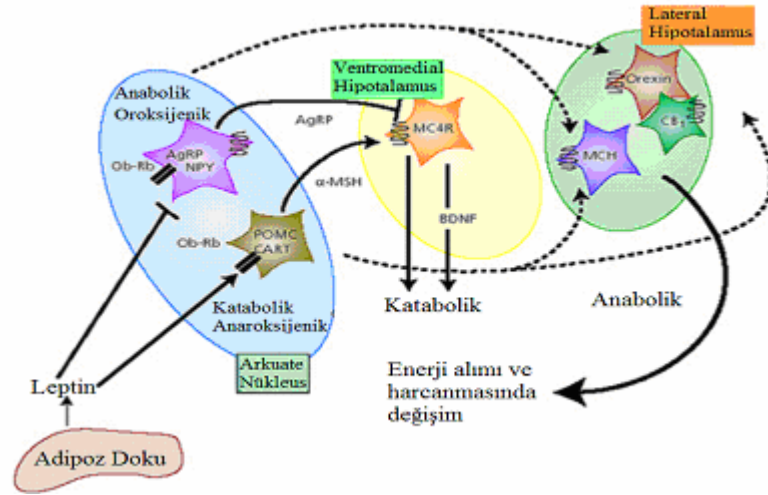
Şekil 2.2: Yağ dokudan salgılanan moleküllerin metabolizmadaki rolleri (46).

Obez kişilerdeki yağ dokuda azalmış insülin reseptörleri ve artmış β 3-adrenerjik reseptörlerinin diğer bir etkisi; lipolizin artırması sonucunda SYA'nın dolaşıma geçişinin hızlanmasıdır. Bu durumda ROT oluşumu artarak IR'ı uyarır, IL-6 ile tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) sinerjik etki göstererek pankreasın β -hücrelerinin apoptozisini artırır: bu durum lipotoksite olarak adlandırılmaktadır. Lipotoksite hem anatomik hem de fonksiyonel olarak farklı hücre gruplarında hasara yol açar (53).

2.3.1. Leptin

Leptin, yağ dokudan salgılanan, yapısal olarak sitokinlere benzeyen ve vücut kitlesinin düzenlenmesinde rolü olan ve obez geni tarafından kontrol edilen bir hormondur. Obez geni 3.5 kb'lık bir mRNA kodlar ve N terminalinde 21 aminoasitlik bir sinyal peptidi bulunan 167 amino asitli prohormon sentezlenir, prohormon dolaşım sırasında 146 amino asitli ve 14-16kDa ağırlığındaki leptin molekülüne dönüşür. Leptin serbest ya da leptin bağlayıcı proteinle birlikte plazmada bulunur, büyük bölümü adipositler olmak üzere, plasenta, fetal doku, mide ve diğer dokularda da sentez edilebilen bir hormondur (52). Yağ dokudan salgılandıktan sonra plazma proteinlerine bağlanarak taşınan leptin,

difüzyon ile merkezi sinir sistemine girmekte ve doymuş transport ile koroid pleksus reseptörlerine bağlanmaktadır. Hipotalamusun ventromedial nükleusunda leptin, sitokin reseptör kinaza, melanosit stimüle edici hormona, kokain amfitamin regüle edici transkripsiyon molekülüne parakrin yolla etki ederek doymayı stimüle eder (54). Leptinin etki mekanizması Şekil 2.3’de özetlenmiştir.



Şekil 2.3: Leptinin enerji metabolizmasına etki mekanizması (55).

Leptin lipogenezini inhibe ederek, lipolizi de uyularak; iskelet kaslarında, karaciğerde ve pankreatik beta hücrelerinde intrasellüler lipit seviyelerini azaltır. Bu yolla insülin sensitivitesini artırarak limbik sistemde dopaminin geri emilimini uyarıp, yemek yeme hazzını bloke eder ayrıca sempatik sinir sistemini uyularak metabolizmanın enerji harcanmasını artırır. Egzersiz ve besin kısıtlaması durumunda dolaşımda seviyeleri artan leptinin ana düzenleyicisi glukoz metabolizması olarak kabul edilmesine rağmen katekolaminler ve glukokortikoidler de, leptinin seviyeleri için düzenleyici olarak görev almaktadır (52).

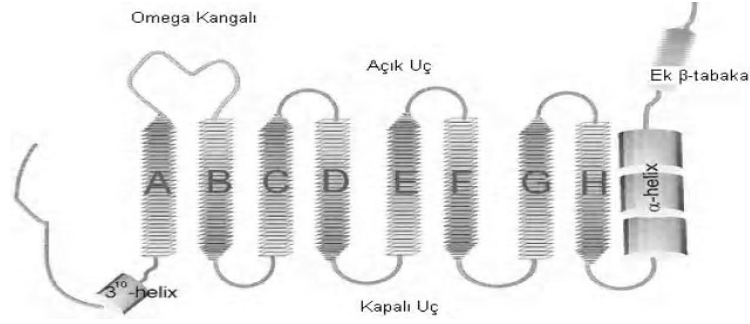
Obez kişilerde oluşan leptin direncinin sonucu olarak, leptinin iştahı ve ağırlığı azaltıcı etkisinin kaybolduğu kabul edilmektedir. İnflamasyon durumunda leptin makrofajlara doğrudan etki ederek fagositik aktivitelerini artırır bununla birlikte T-hücreleri, monosit, nötrofil ve endotel hücreleri üzerinde etkileri olan proinflamatuvar sitokinlerin oluşumunu artırır. Leptin tedavisiyle artan c-reaktif protein (CRP) düzeyi, leptinin inflamatuvar etkisini kanıtlamaktadır (56).

Vücut ağırlığının azaldığı durumlarda leptinin dolaşımdaki düzeyleri düşer bu da obeziteyle ilişkili plazma inflamatuvar belirteçlerinin seviyelerini azaltır (57). Oksidatif stres ve damarsal inflamasyonu artırmasının yanında leptin endotel ve düz kas hücrelerin çoğalmasını ve göçünü uyararak aterosklerozisin gelişiminde rol alır. Leptinin yağ dokusunun yanında diğer dokulardan da üretilmesi bu hormonun düzenleyici rolünü artırır (58).

Leptinin etki mekanizmalarından biride; besin alımını potansiyel olarak uyararak ve sentezi leptinin negatif geri besleme mekanizması ile inhibe ettiği hipotalamik NPY'dir. Beslenme davranışı üzerinde NPY'nin güçlü bir uyarıcı etkisinin olduğu ve obez hayvan modellerinin çoğunda NPY'nin arttığı bildirilmiştir. Beyinde aktif olan ve aktivitesi leptin tarafından düzenlenen diğer faktörler; melanosit uyarıcı hormon, glukagona benzeyen peptit-1, kortikotropin serbestleştirici hormon, ürokortin ve melanin konsantrasyonu edici hormondur. Leptin pulsatil ve sirkadien ritimle salgılanır. Serum leptin konsantrasyonu öğleden sonra düşük olup gece 24:00 ile 02:00 saatleri arasında pik yapmaktadır. Leptin adipositlerden salgılandığı için adipositlerin sayısı ve büyüklüğündeki artış serum leptin konsantrasyonunun artışı ile korelasyon gösterir (50).

2.3.2.Lipokalin-2

Lipokalin-2; retinol bağlayıcı protein, kondrojenez ilişkili lipokalinler, nitroforinler, krustasiyanin ve daha birçok proteini içine alan lipokalin (Lip) protein ailesinin bir üyesidir. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) olarak da bilinen Lip-2, ilk olarak fare böbrek hücrelerinden ve insan nötrofil granüllerinden izole edilmiş bir glukoproteindir (59). Lip protein ailesi çok geniş bir yapı farklılığına sahip olmakla birlikte, Lip kıvrımları olarak adlandırılan ve bütün lipokalinlerde bulunan ortak bir yapıya sahiptir. Lip kıvrımları 8 antiparalel tabakadan oluşan ve dış yüzeyi tranfer protein olarak görev almalarını sağlayan hidrofobik bir yapı içerir. Şekil 2.4'te Lip sekonder yapısı gösterilmiştir. Lipokalin-2'nin ise, 25 kDa ağırlığındaki monomer, 46 kDa ağırlığındaki homodimer ve kovalent bir kompleks yapıdaki matriks metalloproteinaz olmak üzere 3 farklı forma sahip olduğu bildirilmiştir (60).



Şekil 2.4: Lipokalinin sekonder yapısı (60).

Hidrofobik kaliks yapısı ile küçük lipofilik moleküllerin kendisine bağlanmasını sağlar. Lip-2'in majör ligandları siderofor adı verilen demir bağlayabilme özelliğinde olan küçük moleküllerdir. Lip-2 ile gerçekleştirilen demir transferi çeşitli hücrelerin proliferasyonu ve farklılaşmasında rol oynamaktadır. İnflamasyon, oksidatif stres, enfeksiyon, kanser, intoksikasyon, iskemi, böbrek hasarı ve kardiyak cerrahi gibi patolojik ya da vücutta stres oluşturan durumlarda Lip-2 sentezinin arttığı saptanmıştır (61). Vücutta bağışıklık ve apoptozisi de içine alan birçok önemli süreçte rol alan Lip-2, nötrofillere ek olarak karaciğer, böbrek, yağ dokusu ve makrofajlarında dâhil olduğu birçok kaynaktan sentezlenmektedir. Bununla birlikte Lip-2 gen ekspresyonunun, bazı karsinomlar ve ROT oluşumunu artıran dietilnitrozamin gibi ajanlar ile tedavi edilen farelerde arttığı tespit edilmiş, bu durum Lip-2'nin hücre büyümesinin regülasyonunda rol oynayabileceği şeklinde yorumlanmıştır (62).

Lipokalin ailesinin diğer bir üyesi insan gözyaşında bulunan Lip-1'in, artmış oksidatif stresle ortaya çıkan zararlı partikülleri ortamdaki temizleyen bir çöpçü olarak rol oynaması ve Lip-1 ile Lip-2 arasındaki benzerlik ve ikisinin de antimikrobiyal olarak fonksiyon üstlenmesi Lip-2'nin oksidatif streste rol alabileceği fikrini güçlendirmektedir (63). Lip-2'nin yağ dokudan izole edilen bir kimokin olması, yapısının yağ asit bağlayan proteinlere olan benzerliği, genetik olarak obez olan hayvanların yağ dokusu ile karaciğerinde artmış olan Lip-2 gen ekspresyonu ve anti-diyabetik ilaç uygulanan obez hayvanlarda azalan Lip-2 gen ekspresyonu bu proteinin proinflamatuvar bir ajan olduğu fikrini güçlendirmiştir (64).

Yağ dokudan sentezlenen ve akut faz proteini olarak da sınıflandırılan Lip-2 obezitenin ve inflamasyonun etkileriyle pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (61). Obez kişilerde ve deney hayvanlarında Lip-2 konsantrasyonunda artış görülmüş ayrıca dolaşımında

Lip-2 konsantrasyonunun VKİ, açlık kan glukozu, hiperinsülinemi ve IR ile önemli düzeyde ilişkili olduğu bildirilmiştir (65).

Fareler üzerinde yapılan bir araştırmada, Lip-2'nin enerji metabolizması, glukoz ile lipit homeostazisinin ve IR bir regülatörü olduğu ve Lip-2 eksikliği olan farelerin soğuğa karşı koyamadıkları bildirilmiştir. Bu çalışmada farelerde; artan vücut yağı, hızlanmış yağ doku hipertrofisi, yağlı karaciğer ve IR gözlenmiştir. Bununla birlikte Lip-2 yetersiz olan farelerde PPAR γ 'nın düşük seviyeleri gözlenmiştir. Aynı çalışmada Lip-2'nin adipogenezis, lipogenezis, IR ve PPAR γ uyarılmasında da önemli rol oynadığı ve Lip-2 eksikliğinde PPAR γ gen ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir (66).

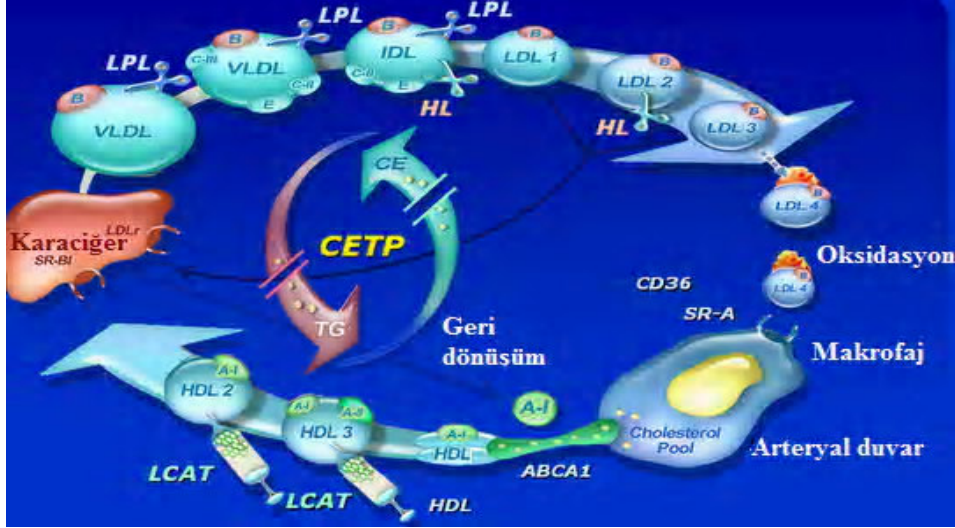
Yine fareler üzerinde yapılan in vivo çalışmalarda, Lip-2'nin lipit metabolizması, termoregülasyona uyum sağlama, diyet ile oluşan obezite ve IR üzerinde kritik rol oynadığı ortaya konulmuş ve kahverengi yağ dokusunda bulunan mitokondrilerdeki oksidatif fosforilasyonun düzenleyicisi olduğu bulunmuştur (1). Obez kız çocukları üzerinde yapılan çalışmada yetişkinlerden farklı olarak, IR'ın varlığına rağmen Lip-2'nin VKİ ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (67). Diğer bir çalışmada ise obez çocuklarda Lip-2 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olduğu ancak obez çocukların kilo vermesine rağmen Lip-2 düzeylerinin değişmediği belirtilmiştir (68).

2.4.LİPOPROTEİNLER

Lipitler suda çözünmediklerinden plazmada taşınmaları için hidrofilik yapıda protein taşıyıcılara gerek vardır. Apolipoprotein (Apo) adı verilen bu proteinler ile lipitlerin oluşturduğu komplekslere lipoproteinler adı verilir (69). Lipoproteinlerin dış kısmında Apo, serbest kolesterol ve fosfolipitler gibi amfipatik lipitler bulunurken, hidrofobik yapıdaki çekirdek bölümünde nonpolar kolesterol esterleri ve TG bulunur (70,71).

Apoproteinler, lipoprotein parçacığının metabolize olması ve yıkımından da sorumludur. Lipoproteinler, ultrasantrifüj ile büyük ve hafif olanların üstte, küçük ve ağır lipoproteinlerin altta birikmelerine göre beş sınıfa ayrılırlar. Bunlar şilomikronlar (ŞM), VLDL, orta dansiteli lipoproteinler (IDL), LDL ve HDL'dir (70). Bağırsak hücreleri tarafından sentezlenip salınan ŞM'lar, en büyük molekülü lipoproteinlerdir ve aktive olan LPL etkisiyle TG içeriğinin çoğunu kaybederler ve daha küçük çaplı ŞM kalıntılarına dönüşürler. Karaciğer hücrelerindeki ApoE reseptörleri, ŞM kalıntılarını tanır ve kalıntılar endositoz yoluyla karaciğer hücresi içine alınarak orada yıkılırlar (72).

Karaciğerde ŞM kalıntılarından VLDL'ler oluşur ve dolaşıma verilirler (Şekil 2.5), vücuttaki kılcal damarlı bölgelerden (yağ, kalp ve kas vb.) geçerken LPL ile etkileşir ve taşıdığı TG yağ asitlerine dönüştürülür (71,72). Kısa ömürlü IDL partikülleri VLDL'nin TG'yi ve Apo C'yi kaybetmesi ile oluşur (52), çoğu hepatik lipaz (HL) ve LPL tarafından yıkılır, TG'yi ve Apo E'yi kaybederek LDL'ye dönüşür, küçük bir bölümü ise karaciğer tarafından alınır (72,73).



Şekil 2.5: Lipoprotein metabolizmasının şematik gösterimi (74)

Reseptör aracılı endositozda LDL partiküllerinin ana işlevi periferik dokulara kolesterol taşımaktır ve ApoB 100 dışında hemen hiç apolipoprotein bulundurmazlar. Bu görevi, hem hücre yüzeyine temas ettiklerinde, hücrenin membranları üzerine serbest kolesterol bırakarak, hem de ApoB 100'ü tanıyan hücre yüzey membranlarındaki reseptöre bağlanarak yapar (72). Karaciğer ve bağırsakta üretilen HDL partikülü sentezlendiği zaman disk şeklinde, proteinden zengin bir partiküldür. Lipoproteinler içinde en küçük ve en heterojen partikül olan HDL, ŞM ve VLDL'nin hidrolizi sonucu oluşur. HDL'nin başlıca fonksiyonu, kolesterolün periferik dokulardan karaciğere geri taşınmasıdır (73).

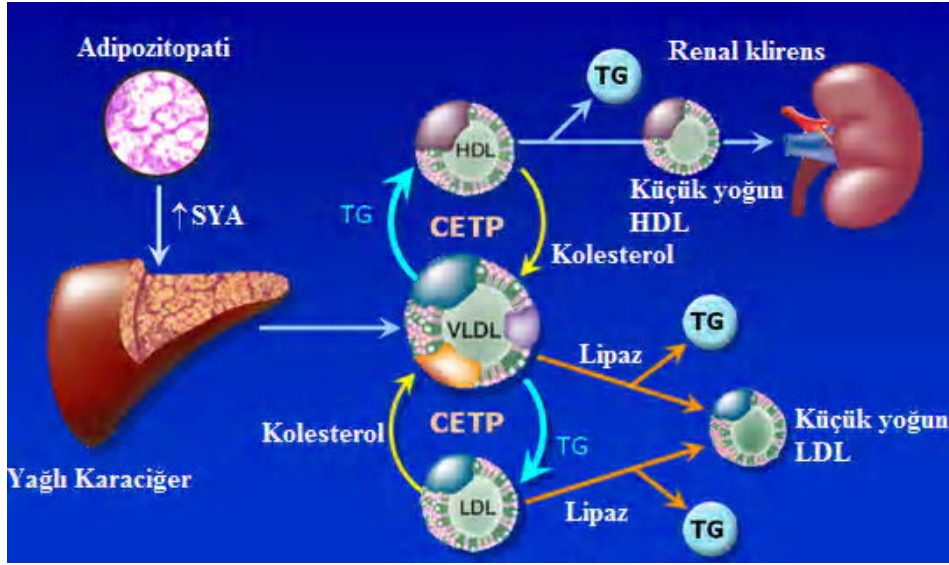
Lipoproteinler yapı ve fonksiyonlarını etkileyen çeşitli modifikasyonlara maruz kalırlar. Özellikle LDL, oksidasyona eğimli olan linoleik asit ve araşidonik asitten fazla miktarda ihtiva etmektedir. LDL oksidasyonu üç aşamada gerçekleşir; ilk aşama oksidatif reaksiyonların yavaş olduğu ve LDL'deki antioksidanların tükendiği safhadır. İkinci aşama ilerleme aşamasıdır ve hızlı lipit peroksidasyonunun olduğu safhadır. Son aşama ise ayrışma aşamasıdır ve çoklu doymamış yağ asitlerinin %70-80'i oksidasyona

uğrayarak; hexanal, 4-hidroksinonenal ve malondialdehit (MDA) gibi aldehitik ürünler oluşur (75).

Modifiye lipoproteinlerden bir tanesi de okside LDL'dir (oxLDL). Serbest radikallerin üretiminin arttığı durumlarda LDL'nin oksidatif modifikasyonunda da artışlar gözlenir ve oluşan oxLDL doğal LDL'den daha hızlı şekilde makrofajlarca alınır ve lipit birikimine neden olur. Arter yüzeyinde aterosklerotik lezyonun oluşumunu oxLDL iletir, düz kas hücre proliferasyonunu ve trombosit adezyonunu da artırır. Endotelde NO üretimini azaltarak trombosit aktivasyonunu artırdığı bildirilmiştir. Bunun yanında monositler, düz kas hücreleri ve T lenfositler için kemotoksiktir. Bileşenleri, çoğu hücre için sitotoksiktir ve bunun yanında oxLDL'nin bileşenleri IL-6 sentezi ile salgısını ve endotelde bulunan adezyon moleküllerinin ekspresyonunu da artırır (76).

2.4.1.Küçük, Yoğun LDL

Yoğunluğu 1,019-1,063 g/mL olan LDL, çapı 18-25 nm arasında olan bir lipoproteindir, partikül boyutuna göre iki fenotipik sınıfa ayrılır. LDL boyutunun 25.5 nm ve üstünde olması A formu iken, LDL boyutunun 25.5 nm ve altında olduğu şekil B formudur ve small dense LDL (sdLDL) olarak adlandırılır. Hafif veya orta derecede TG yüksekliğinde, VLDL oranı artar; LDL, VLDL'den TG'leri alır, karşılığında bu lipoproteinlere kolesterol esterleri ile fosfolipitleri transfer eder. Bu transfer, kolesterol ester transferaz proteini (CETP) aracılığı ile gerçekleşir. CETP düzeyi yüksek olan bireylerde LDL'ye TG transferi hızlanmıştır (77). Trigliseritlerden zengin hale gelen LDL, HL için substrat olur ve yağ asitleri açığa çıkararak ve apoprotein/lipit oranı yüksek sdLDL partiküllerine dönüşür (Şekil 2.6). Aterojenik lipoprotein profili veya B formu olarak adlandırılan bu tablo, sdLDL partiküllerinin hâkimiyeti ile karakterizedir. Bu fenotipin diğer özellikleri artmış IDL ve TG'den zengin lipoprotein kalıntıları, azalmış HDL, IR ve abdominal obezitedir ve bu durum ayrı bir dislipidemi olarak tanımlanmıştır (73).



Şekil 2.6: Küçük yoğun LDL molekülünün oluşumu (74)

Small dense LDL, LDL reseptörüne ilgisi az olduğu için plazmada daha uzun süre kalır ve oksidasyona uğrama olasılığı artar, ayrıca serbest kolesterol içeriğinin düşük, çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) içeriğinin ise yüksek olması da oksidasyona olan yatkınlığına katkıda bulunabilir. İntimaya daha kolay geçip, burada daha uzun süre kalmalarının nötral karbonhidrat içeriklerinin düşük olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir ve endoteldeki proteoglikanlara karşı sdLDL'nin ilgisi yüksektir. LDL partikül boyutu farklılıklarının kalıtsal geçişinin %35-45 arasında olduğu tahmin edilmekte ve besin içeriği ile LDL partikül boyutu arasında ilişki olduğu ifade edilmektedir (73,78).

Obez kişilerde abdominal obezite ile dislipideminin ve sdLDL düzeylerinin ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca sdLDL'nin T2D ve IR ile korelasyon gösterdiği sdLDL çapının ise IR direncinin lipid metabolizmasına olan etkisinin bir göstergesi olduğu belirtilmiştir (79). Obez çocuklarda eğlenceli kilo verme aktivitelerini içeren çalışmalarda, kilo verme ile LDL partikül çapı arasında ilişki olduğu ve KVH'ın azaldığına dikkat çekilmiştir (80). Obez çocuklarda yapılan başka bir çalışmada ise sdLDL prevalansının obez çocuklarda yüksek olduğu, LDL çapı ile abdominal obezite, HDL ve TG seviyeleri arasında ilişki olduğu bulunmuştur (81).

2.5.OBEZİTE VE OKSİDATİF STRES

Reaktif oksijen türleri birçok hastalığın fizyolojik şartlarında oluşmakta, doğrudan ya da dolaylı olarak birçok organda hasara neden olmaktadır, bu durum oksidatif stres olarak bilinir ve obezite, T2D, KVH ile aterosjenik süreçlerde rol oynamaktadır. Obezitenin oksidatif stresi uyardığı diğer taraftan oksidatif stresin obezitenin ve metabolik sendromun gelişimine katkı sağlayan yağ dokusunun oluşumuyla ilişkili olduğu ifade edilmiştir (11).

Oksidatif stresin prooksidan tarafında yer alan ROT, fizyolojik olan ve olmayan birçok süreçte oluşmakta (Tablo 2.2) ve oksijenin hem süperoksit (O_2^-), hidroksi ($HO\bullet$), hidroperoksi ($HO_2\bullet$), peroksi ($ROO\bullet$), alkoksi ($RO\bullet$) gibi radikal türevlerini hem de singlet oksijen (O_2), ozon (O_3), hidrojen peroksit (H_2O_2), hipoklorik asit ($HOCl$), NO ve peroksinitrit ($ONOO^-$) gibi radikal olmayan türevlerini kapsamaktadır (82).

Tablo 2.2: Reaktif Oksijen Türlerinin Kaynakları (83)

I - Normal biyolojik işlemler	a-) Ksantin oksidaz
1 - Oksijenli solunum	b-) İndolamin dioksijenaz
2 - Katabolik ve anabolik işlemler	c-) Triptofan dioksijenaz
II -Yaşlanma süreci	d-) Galaktoz oksidaz
III-Oksidatif stres yapıcı durumlar	e-) Siklooksijenaz
1 - İskemi - hemoraji - travma	f-) Lipooksijenaz
2 - Ksenobiotik maddelerin etkisi	g-) Monoamino oksidaz
a-) İnhale edilenler	4 - Katekolaminlerin oksidasyonu
b-) Alışkanlık yapan maddeler	5 - Fagositik inflamasyon hücreleri
c-) ilaçlar	6 - Uzun süreli metabolik hastalıklar
3 - Oksidan enzimler	7 - Güneş ışını, sigara

Oksidatif hasarın fazla olduğu obez kişilerde CRP ve diğer oksidatif belirteçlerin sensitivitesi; VKİ, LDL oksidasyonu, TG seviyeleri ve vücut yağ yüzdesi ile doğrudan ilişkilidir (84). Diğer taraftan obezite ve yağ dokusu artışında antioksidan kapasitenin seviyesi düşmektedir (85). Yapılan bir çalışmada yağ ve karbonhidrat içerikli diyetle beslenen kişilerde oksidatif stres ve inflamasyonun önemli düzeyde arttığı bulunmuştur (86). Oksidatif stres patofizyolojisini dört başlık altında özetleyebiliriz (46):

- 1- Peroksizomal yağ asidi metabolizmasında bir yan ürün olarak H_2O_2 oluşur, buradaki yüksek katalaz aktivitesine rağmen bazı patolojik durumlarda oksidatif stres oluşmaktadır.

- 2- Sitokrom p450, mikrozomal oksidoredüktazlar, ksenobiyotik bileşiklerinin metabolizmasını katalize ederken bir yan ürün olan süperoksit anyonunu oluşturarak oksidatif strese neden olabilir.
- 3- Fagositik hücreler ROT ve invaziv patojenlere saldırarak, immün yanıt oluştururlar ancak çevre dokularının da inflamasyonuna ve hasarına neden olurlar.
- 4- Mitokondriyal solunum zinciri, hücre içerisinde ROT oluşumunda en çok paya sahip organeldir, oluşan oksidatif stres mitokondrinin hasarına ve çeşitli hastalıklara sebep olur.

2.5.1. Obezitede Serbest Radikallerin Oluşum Mekanizması

Serbest radikaller, dış orbitallerinde bir veya daha fazla sayıda eşlenmemiş e^- taşıyan, hücre metabolizmasındaki tepkimeler esnasında ortaya çıkan ve diğer biyolojik materyaller ile reaksiyona girme eğilimi olan atom veya moleküllerdir. Obezitede artan oksidatif stres aşırı miktarda artan yağ dokunun bir sonucudur. Adipositler ve preadipositler; TNF- α , IL-1 ve IL-6'nın dahil olduğu proinflamatuvar sitokinlerin kaynağıdır bu sebeple obezite kronik bir inflamatuvar durum olarak düşünülür. Bu sitokinler makrofaj ve monositlerce oluşturulan nitrojen ve oksijenin reaktif türlerini oluşturabilecek potansiyele sahiptir ayrıca yükselmiş sitokin konsantrasyonu artmış oksidatif stresten sorumlu tutulmuştur. TNF- α , polimer zincir reaksiyonlarını inhibe ederek, oksijen ve e^- etkileşimini artırarak süperoksit anyon oluşumuna neden olur (87).

Yağ dokusu nikotin adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz aktivitesini uyaran anjiyotensin-II'yi salgılayabilmektedir. NADPH oksidaz yağ dokusunda ROT oluşumunun en önemli yolunu oluşturur (88).

Mitokondriyal ve peroksizomal yağ asidi oksidasyonu karaciğerde serbest radikallerin oluşumunda rol oynar. Bununla birlikte oksidatif fosforilasyondaki mitokondriyal DNA değişimi ATP azalmasına ve yapısal anormalitesine neden olmaktadır. Mitokondrideki yapısal ve fonksiyonel anormaliteler artmış ROT'a neden olmaktadır (89).

Obezitede mekanik iş yükü ve miyokardiyal metabolizma artmakta, oksijen tüketimi hızlanmaktadır. Artmış oksijen tüketiminin negatif sonucu ise; mitokondriyal solunumdan ve e^- taşıma sistemindeki e^- kaybından oluşan süperoksit, hidroksil radikali, hidrojen peroksit gibi ROT'un oluşumudur. Obezite sırasında oluşan ROT mekanizmalarından biride diyet; yağlı yiyeceklerin aşırı tüketimi oksijen

metabolizmasını tetiklemektedir. Yağ depoları oksidatif reaksiyonlara karşı savunmasızdır. ROT'un oluşum hızı hücrenin antioksidan kapasitesini aştığı durumda artan lipit peroksidasyonu ve oksidatif stres aterosklerozisin oluşumuna yol açar (90).

Mitokondri bütün hücresel süreçlerde ve fizyolojik fonksiyonlarda gerekli olan enerjiyi sağlayan ayrıca apoptoziste merkezi rol alan bir organeldir. Mitokondriyal disfonksiyon nörodejeneratif hastalıklardan diyabet ve yaşlanmaya kadar birçok hastalığın patogeneziyle ilişkilidir. Oksidatif stres ve ROT'un oluşumunda önemli bir rol oynayan mitokondrinin disfonksiyonu obezitenin oluşumuna yol açmaktadır. Diğer taraftan TG'nin mitokondri solunum zinciri üzerine etkisinin açıklandığı mekanizmalardan birinde, TG seviyelerindeki artışın süperoksit oluşumunu artırdığı ve adenin nükleotidlerinin translokasyonunu engellediği ifade edilmiştir (91).

Mitokondriyal bir süreç olan oksidatif fosforilasyonda e⁻ların küçük bir yüzdesi, oksijenin erken şekilde indirgenmesine ve toksik serbest radikallerinin oluşmasına ve mitokondri fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Belirli durumlarda proton mitokondriyal matrikste farklı UCP'ler ile geri dönerek, serbest radikallerin mitokondride oluşmasını etkiler (92). Üç farklı UCP tanımlanmıştır: UCP-1,2,3. İnsanda sadece iskelet kaslarında bulunan UCP-3 matrikste artmış SYA konsantrasyonunda mitokondriyi lipotoksidekten korumaktadır. Obezite sırasında pankreas için toksik etkisi olan ve oksidasyona duyarlı SYA'da artış olmakta bu durumda insülinin salgısı bozulmakta sonuçta T2D oluşmaktadır (91). UCP-2'nin ATP sentezini de içine alan potansiyel rolü, yağ asit metabolizmasının düzenlenmesi böylece ROT oluşumunun engellenmesidir ve mitokondri için zararlı olduğu bilinen SYA'ların mitokondriyal matriksten dışarı taşınmasına aracılık etmesi olarak kabul edilir (93).

2.5.2.Lipit Peroksidasyonu ve Malondialdehit

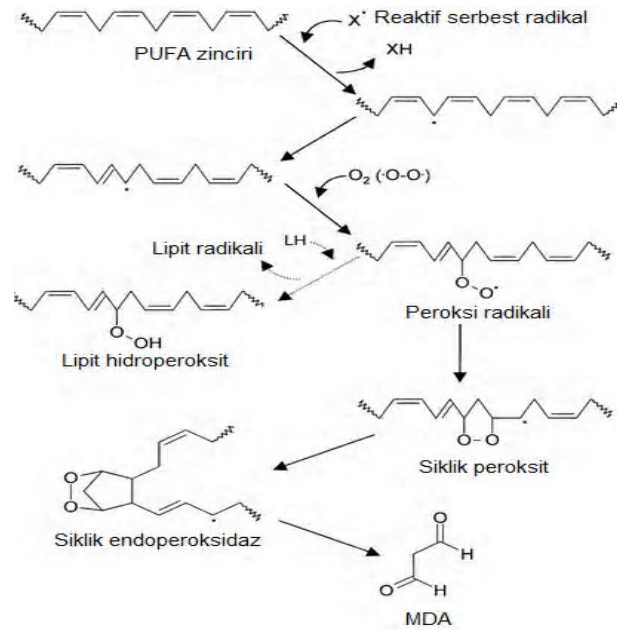
Serbest radikal zincir reaksiyonları genellikle, moleküllerden H• uzaklaştırılmasıyla başlar. Lipit peroksidasyonu serbest radikal zincir reaksiyonu için iyi bir örnektir. Bu reaksiyonun özellikle aterosklerozun gelişiminde çok önemli olduğu araştırmalar ile ortaya konulmuştur. Hücre zarı su içermediğinden hidroksil radikalının (OH•) başlıca hedefi yağ asitleridir. Zar lipitlerinin peroksidasyonu zarın yapısını bozar ve geçirgenliğini arttırıp hücre ölümüne neden olabilir (77).

Oksidatif stresin belirteçleri olan MDA, F-2 izoprostan, PUFA'nın peroksidasyonu ile oluştuğu ve VKİ'nin de F-2 izoprostan konsantrasyonuyla ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Ek olarak, diyetel faktörler analiz edildiği zaman meyve tüketiminin lipit peroksidasyon seviyeleri ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada kadınlarda lipit peroksidasyonu erkeklere göre daha fazla bulunmuş bu durum kadınlardaki yağ dokusunun fazla olması ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca lipit peroksidasyon seviyesiyle plazma kolesterol konsantrasyonu arasında da pozitif ilişki bulunmuştur (94). Oksidatif stresin diğer bir belirteci 8-izo-prostaglandin F2 α 'nın idrar düzeyleridir. 8-izo-prostaglandin F2 α 'nin obezite ve IR ve adiponektin düzeyi ile ilişkili bulunmuştur (95).

Lipit peroksidasyonu; lipit hidroperoksitlerini oluşturmak için, oksijen radikali ile hücre membran fosfolipitlerindeki PUFA'nın reaksiyona girdiği kompleks bir işlemdir. Oluşan lipit radikali hemen yakınındaki doymamış lipit molekülündeki hidrojen iyonu çıkarılmasıyla lipit hidroperoksit ve yeni bir lipit radikali meydana gelir ve zincir reaksiyonunu sürdürürler. Lipit peroksidasyonu, oluşan iki lipit peroksit radikalinin birleşerek siklik peroksit oluşturması ile sonlanabileceği gibi, indirgenmiş metal iyonları (Fe⁺²,Cu⁺) veya okside metal iyonları (Fe⁺³,Cu⁺²) ile reaksiyona girerek alkoller, ketonlar, aldehitler ve buna benzer sitotoksik ürünlere de dönüşebilir (96). Bu nedenle hücre membranında bulunan PUFA suda çözünebilen ürünlere dönüşerek, membran bütünlüğünü bozmakta ve hücrenin ölümüne kadar giden değişik reaksiyonları oluşturmaktadır. Lipit peroksidasyonu, normal koşullarda tüm hücrelerde düşük miktarlarda gerçekleşen ve ROT tarafından indüklenen bir olaydır (97).

Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan en sitotoksik ürünler aldehidlerdir. Bunlardan bir tanesi olan MDA, lipit peroksitlerin enzimatik olmayan oksidatif dekompozisyonu sonucu oluşur (Şekil 2.7). MDA'nın kaynakları üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu veya eikozonoid sentezinde serbestleşen siklik hidroperoksitlerdir (96).



Şekil 2.7:Lipit peroksidasyonu ile MDA oluşumu (98)

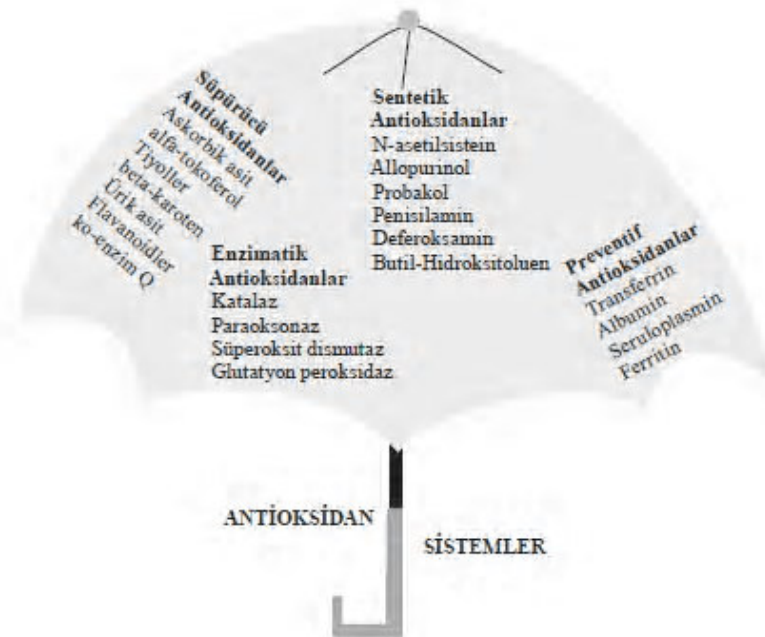
MDA, hücre zarlarından kolayca geçebileceği için hücre içindeki protein sentezini, enzimatik olayları, DNA yapısını da olumsuz yönde etkilemekte ve hücre membranının deformasyonuna neden olmaktadır. Bununla birlikte membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna sebep olmakta ve deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özelliklerini değiştirmektedir. MDA bu özelliklerinden dolayı mutajenik, genotoksik ve karsinojenik bir bileşiktir (96).

2.6. ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMİ

Aerobik canlılarda, ROT oluşumu ile ortaya çıkan hasarın önlenmesi amacıyla antioksidan savunma sistemleri gelişmiştir. Antioksidan; okside olabilen substrata göre ortamda daha az derişimde bulunan ve bu substratın oksidasyonunu belirgin şekilde geciktiren veya engelleyen madde olarak tanımlanabilir. Mitokondriyal elektron transport zincirinde oksijenin tamamlanmamış redüksiyonu, sigara içimi, radyasyon gibi çeşitli faktörler oksidatif strese neden olabilirler. Antioksidan savunma sistemindeki antioksidan moleküller, endojen ve ekzojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirilirler (99).

Hücre dışı savunma; transferin, albümin, seruloplasmin, ferritin, ve ürik asit gibi çeşitli molekülleri içermektedir. Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler asıl antioksidan

savunmayı sağlamaktadır. Bu enzimler katalaz, paraoksonaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidazdır (Şekil 2.8).



Şekil 2.8: Antioksidan savunma sisteminin bazı üyeleri (100)

Bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler ise bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir. Antioksidanlar etkilerini, birbirinden bağımsız veya bir arada işleyebilen altı değişik mekanizma ile gösterirler (100,101).

1. Oksijen ile reaksiyona girerek veya onun yerini alarak lokal oksijen konsantrasyonunu azaltabilirler.
2. Hidroksil radikali yapısında yer alan hidrojen atomları, bağ oluşturabilecek yapıdaki ürünleri temizleyerek peroksidasyonun başlamasını önleyebilirler.
3. Membran lipitlerine direkt etki ederek peroksit oluşturabilen singlet oksijeni baskılayabilir ya da temizleyebilirler.
4. Metal iyonlarını bağlayarak reaktif türlerin ($\text{OH}\bullet$, ferril ya da $\text{Fe}^{3+}/\text{O}_2$ kompleksleri gibi) veya lipit peroksitlerden peroksil ve alkoksil radikallerinin oluşumunu önleyebilirler.
5. Peroksitleri, alkol gibi radikal olmayan ürünlere çevirebilirler.
6. Zincir oluşumuna neden olabilen serbest radikallerle reaksiyona girebilirler ve yağ asidi zincirlerinden sürekli hidrojen iyonu salınımını önleyebilirler.

2.6.1. Obezite ve Antioksidan Kapasite

Obezitenin uzun süre devam etmesi durumunda antioksidan kaynaklar tükenir ve süperoksit dismutaz, katalaz gibi enzimlerin aktiviteleri azalır. Süperoksit dismutaz ve glutasyon peroksidaz aktiviteleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde düşük bulunmuş, obezite ile ilişkili hastalıklarda rol oynadığı bildirilmiştir. Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda antioksidan aktiviteye sahip olan vitamin A'nın karaciğer konsantrasyonunun obez olan ratlarda, obez olmayanlara göre anlamlı oranda düşük olduğu, azalan vitamin A konsantrasyonunun obez ratların karaciğerinde artan lipit depolarında seyrelmiş olan Vitamin A düzeylerinden kaynaklandığı bildirilmiştir. Vitamin A'ya ek olarak vitamin E, vitamin C ve β -karoten seviyeleri de obezitede azalmıştır. Buna ek olarak ROT'un, adiponektinin ekspresyonunu azalttığı, antioksidan takviye veya ROT inhibitörleri kullanılarak adipokinlerin regülasyonunun düzelebileceği öne sürülmüştür. Bu tür antioksidan takviyelerin obezite ve oksidatif stres ile ilişkili komplikasyon riskinin de azalmasında yararlı olabileceği ileri sürülmüştür (46).

2.6.2. Paraoksonaz

Karaciğerde sentezlenen, 354 aminoasit içeren glikoprotein yapıları bir enzimdir (Şekil 2.9). Arildialkilfosfataz olarak da adlandırılan Ca bağımlı, HDL ile ilişkili ve 43-45 kDa molekül ağırlıklı bir ester hidrolazdır. Paraoksonaz (PON) gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç üyesi vardır. PON1 enzimi, karaciğer, böbrek, ince bağırsak başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunur (102).



Şekil 2.9. İnsan serum paraoksonaz enzimi (103).

Serum PON1'in, aromatik karboksilik asit esterleri ve paraokson, diazo-okson, sarin, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği pekçok çalışma ile göstermiştir. PON1, paraoksondaki O-P ester bağının hidrolizinden sorumlu olan esterazdır. PON2 ve PON3'ün 105. pozisyonda lizin rezidüsü bulunmadığından paraoksonu hidroliz edemedikleri ve plazmada bulunmadıkları bildirilmiştir. Genetik olmayan faktörler; diyet, akut faz reaktanları, gebelik, hormonlar, sigara kullanımı ve simvastatin tedavisi serum PON1 düzeyini etkiler. Enzim aktivitesi yaş ile azalır (104).

PON1 enzimi N-terminal hidrofobik sinyal peptidi aracılığı ile fosfolipitlere ve lipoproteinlere bağlanır, lipit peroksitlerinin aterojenik etkilerini nötralize eder, hücre membranlarını koruyucu etki gösterir. PON1 enzimi, minimal modifiye LDL'deki aktif lipitleri yıkar ve böylece arter duvarında yer alan hücrelerde inflamatuvar cevap oluşumuna karşı koruyucu etki gösterebilir. PON1, oxLDL'deki kolesterol linoleat hidroperoksitleri ve spesifik okside fosfolipitleri hidroliz eder. LDL oksidasyonu esnasında oluşan okside fosfolipitlerden okside kolesterol esterleri ve lizofosfatidilkolinler PON1 enziminin inaktive olmasına yol açarlar (105).

Oksidatif stres altında, HDL'de oksidasyona maruz kalmaktadır. HDL, lipit peroksitlerin serumdaki en önemli taşıyıcısıdır ve oksidatif modifikasyonu, ters yönde kolesterol taşıma fonksiyonunda bozulmalara yol açar. PON1, HDL'yi oksidasyondan koruyarak HDL'nin ters yönde taşıma fonksiyonunun devamını sağlar. Bu durum makrofajlarda kolesterol birikimini engelleyerek köpük hücre oluşumunu ve ateroskleroz gelişimi yavaşlatmaktadır. Paraoksonazın yağ dokudaki ve lipit metabolizmasındaki diğer rolleri; homosisteinin toksik metabolitlerinin detoksifikasyonu, makrofajlarda kolesterol biyosentezinin inhibisyonu, makrofajlardan kolesterolün çıkışını uyarması ve insanlarda yağ dokusunun lipit metabolizmasını düzenlemesi olarak özetlenebilir (106).

Hayvan modelleri kullanılarak yapılan çalışmalar, PON1 aktivitesinin, besinlerle alınan lipit içeriği ile ilişkili olduğu bildirmektedir. Fazla miktarda yağlı ve kolesterollü diyetin PON1'in karaciğer sentezini azalttığı, doymuş yağ asitleri ile beslenen ratların PON1 aktivitesinde değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Tekli doymamış yağ asitlerinden zengin diyetle beslenen farelerde ise PON1 aktivitesini arttığı gözlenmiştir (107).

Obez kişiler üzerinde yapılan bir araştırmada, depolanan aşırı yağ dokusu ile birlikte oksidatif stresin arttığı ve PON1 aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir. Aktivitesi azalan

PON1'e artan VKİ değerlerinin ve azalan HDL düzeylerinin eşlik ettiği bildirilmiştir. Obez kişilerde artan yağ dokusu; glukoz metabolizması bozuklukları, IR ve aterosklerozisin ilerlemesinde rol oynayan faktörlerle pozitif korelasyon göstermektedir. Aterosklerozisin gelişimine karşı etkili antioksidanlardan biride HDL ile ilişkili, HDL ve LDL'yi de oksidasyondan koruyan PON-1'dir (108).

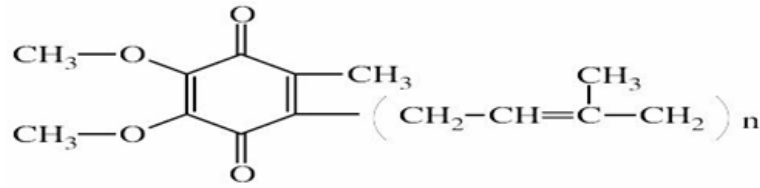
Obez yetişkinlerde HDL ile ilişkili PON-1 enzim aktivitesi azalmakla kalmamış enzim düzeylerinin de azaldığı gözlenmiştir. HDL'nin antioksidan kapasitesinin PON-1'in aktivitesiyle birlikte seviyelerinden de etkilendiğini, enzim seviyeleri ile aktivitesinin doğru orantılı olduğunu gösterilmiştir. Obez kişilerde oluşan leptin direnci ve artmış leptin seviyelerinin aterojenik etkilerinin olduğu ve PON-1 aktivitesinin azalmasında rol aldığı bildirilmiştir. Obez yetişkinlerde olduğu gibi obez çocuklarda da PON-1 aktivitesinin azaldığı, leptin ve adiponektin düzeylerinin kontrol grubu çocuklarına göre farklılaştığı ve bu farklılık ile çocuklarda PON-1 aktivitesindeki düşüşün ve azalan antioksidan kapasitesinin yetişkin obezlerdeki benzer bir şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (109,110).

Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda leptin ile tedavi edilen ratlarda PON-1 aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir. Bu adipokinin PON-1 aktivitesine olan etkisini açıklayan bir kaç mekanizma öne sürülmüştür: Bunlardan birisi hidrofobik bir peptid olan leptinin HDL'yi bağladığı ve PON-1 aktivitesini direkt etkilediği öne sürülmüş ancak in vitro çalışmalar ile bu doğrulanmamıştır, diğer bir mekanizma ise leptinin ROT oluşumu ile oksidatif stresi artırdığı ve inflamatuvar sitokinler ile akut faz proteinlerini bu yolla stimüle ederek hepatik PON-1 sentez inhibisyonu ile PON-1 aktivitesini azaltmaktadır (111-113).

2.6.3. Koenzim Q 10

1957 de sığır kalbi mitokondrisinden izole edilen ve kimyasal yapısı tanımlanan, CoQ10 ubikinon olarakta bilinir. Ubikinonlar 1'den 12'ye kadar izopren bölümlerinin varlığı ile yağda çözünebilir moleküllerdir (Şekil 2.10). 1,4-benzokinona bağlı on izopren halkasından oluşur. Kalp, karaciğer, pankreas, kas gibi yüksek enerji gerektiren organların hücrelerinde konsantrasyonunun daha yüksek olduğu bulunmuştur. İnsan hücrelerindeki CoQ10; folik asit, niasin, riboflavin ve pridoksin gibi vitaminlerin kullanıldığı aromatik yolaktaki tirozin'den sentezlenir, biyosentezi, 10-izopronoit

zinciriyle tirozin kaynaklı parahidroksibenzoat halkasının yoğunlaşmasından oluşur ve bütün hücre membranlarında bulunur (114).



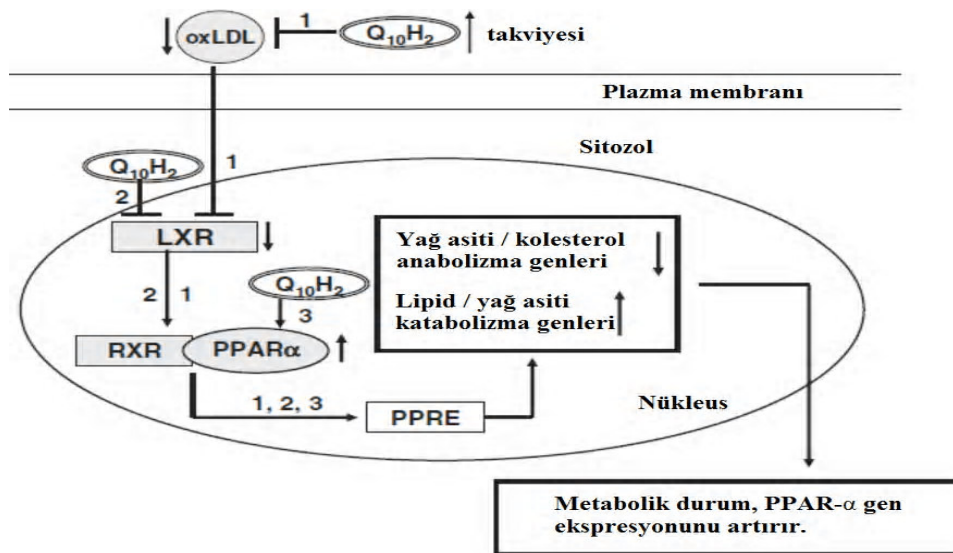
Şekil 2.10: Ubikinonun yapısı (114).

Mitokondri iç membranında bulunan CoQ10, oksidatif fosforilasyonda önemli rol oynayan en az 3 mitokondriyal enzim (kompleks I,II,III) için kofaktördür. Flavoproteinler, farklı dehidrogenazlar ve mitokondriyal solunum zincirinin sitokrom segmentleri arasındaki e^- transferi CoQ10 ile sağlanır (115,116). Antioksidan olarak CoQ10, serbest radikalleri toplar ve protein oksidasyonu ile lipid peroksidasyonunun inhibisyonunda rol alır. İndirgenmiş CoQ10 formu, bir lipofil antioksidan gibi davranır ve antiinflamatuvar rol üstlenir. Oksidanları etkisizleştirmek için e^- verir bu nedenle CoQ10 redoks durumundaki bir değişimi, hidrojen peroksit ve süper oksit radikal gibi zararlı ROT'a karşı koruma etkisini ve membrandaki e^- transferindeki bozukluğu yansıtabilir. LDL'nin ubikinol içeriği peroksidasyona karşı direnç göstermede önemli bir faktördür ayrıca LDL oksidasyonunu önlemede α -tokoferol, likopen ve β -karotenden daha verimli olduğu bulunmuştur (117).

Obezitede yağ dokusunun oluşumunda önemli bir metabolik düzenleyici olarak görev yapan kahverengi yağ dokusunda, termogenez için gerekli UCP'ler bulunur ve CoQ10, UCP için kofaktör olarak görev alır (118). UCP'nin mitokondriyal kemiozmotik gradiyente ATP yerine ısı üretilmesindeki karmaşık süreçleri kontrol ettiği bilinmektedir. Fizyolojik olarak UCP aracılığı ile gerçekleştirilen farklı oksidatif fosforilasyon, hücrenin enerji ihtiyacının karşılanması ve farklı toksiklerin yol açtığı hücre ölümüne karşı bir savunma mekanizması olarak düşünülebilir. Bu yönüyle mitokondri bütünlüğünün korunması ve hücrenin apoptozise uğramasının önlenmesinde UCP'nin zorunlu kofaktörü olarak görev yapan CoQ10'un varlığı önem taşımakta ve UCP'nin aktivitesinin endojen CoQ10 konsantrasyonu ile doğru orantılı olduğu bildirilmektedir (119).

Koenzim Q10, pirimidin nükleotidlerin sentezinde ve membran bütünlüğünün sağlanmasında rol alan bir moleküldür. Dokuların CoQ10 düzeylerinin araştırıldığı çalışmalarda oral yoldan verilen CoQ10'un en çok karaciğerde biriktiği bu nedenle karaciğerin CoQ10'nun bir havuzu olduğu kabul edilmektedir (120). Obezite nedeniyle oluşan metabolik bozukluklarla ilişkili olduğu düşünülen CoQ10'un obez farelere enjekte edilmesi sonucunda, CoQ10'un kan lipid profillerini düzenlediği, yağ dokudan salınan proinflamatuvar stokin olan TNF- α 'nın mRNA ekspresyonunu azalttığı ve glukoz toleransını artırdığı bulunmuştur (121).

Koenzim Q10'un takviye olarak verildiği çalışmalardan birinde ise fareler doku peroksidlerinden bağımsız olarak CoQ10 takviyesinin glukoz toleransı artırdığı ve yine lipid peroksidasyonlarından bağımsız olarak karaciğer stresinin gen ekspresyonlarını azalttığı bulunmuştur (122). Koenzim Q10'un öne sürülen etki mekanizmalarından birisi PPAR γ etkisidir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada CoQ10 takviyesinin, yağ asidi oksidasyonunda merkezi bir rol oynayan PPAR γ gen ekspresyon düzeylerini artırdığı buna karşılık yağ asidi ve kolesterol sentezinde rol oynayan genlerin (HMGCS1, HMGCL ve HMGCR) ise ekspresyonunu azalttığı bulunmuştur (123). Bunun sonucunda yağ asidi ve kolesterol katabolizması artarken anabolizması azalmaktadır (Şekil 2.11).



Şekil 2.11: Koenzim Q10 takviyesinin etki mekanizması (123)

Obezite ve CoQ10'un ilişkisine literatürde birçok kez vurgu yapılmasına rağmen yapılan çalışmalar yeterli değildir. Prader willi sendromlu, obez ve normal çocukların CoQ10 seviyelerinin araştırıldığı bir çalışmada prader willi sendromlu çocuklarda normal çocuklara göre daha düşük CoQ10 seviyeleri gözlenirken, obez çocuklar ile prader willi sendromlu ve normal çocuklar arasında anlamlı düzeyde bir fark gözlenmemiştir (124).

Obez çocuklar ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise obez çocuklar ve kontrol grubu arasında CoQ10 düzeyleri açısından önemli düzeyde bir fark olmadığı, CoQ10 düzeyleri ile IR arasında ilişki bulunmadığı bildirilmiş, başka bir çalışmada metabolik sendromlu obez kişilerde CoQ10 düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Diğer bir çalışmada ise obez çocuklar ile kontrol grubu karşılaştırılmış; obez çocuklarda CoQ10, total kolesterol (TC)/CoQ10 ve HDL/CoQ10 oranı yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada obez çocuklarda bu oranların obezitenin yol açtığı komplikasyonlar için belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (125,126).

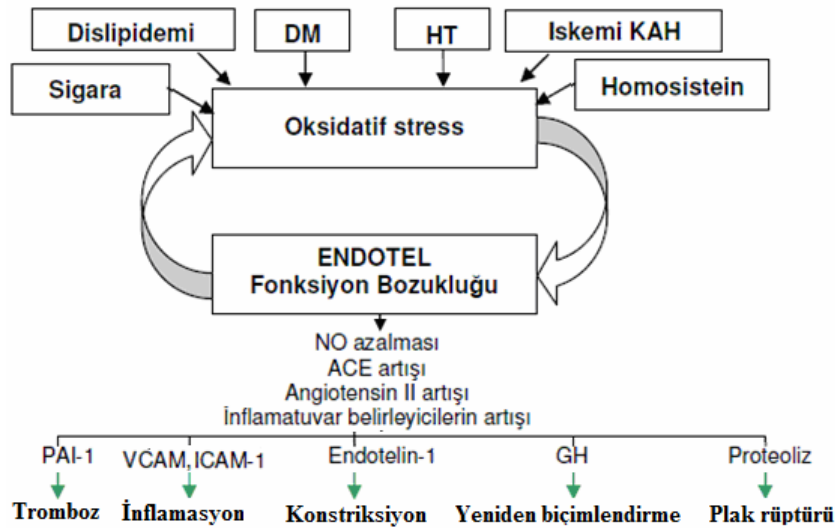
2.7. OBEZİTE VE ENDOTEL DİSFONKSİYON

Endotel doku; fiziksel ve kimyasal uyarılara yanıt verebilen, vasküler düz kas ile damar lümeni arasında uzanan, bazal membran üzerine yerleşmiş tek sıralı yassı epitel hücrelerden oluşur. Vasküler tonusu, hücre çoğalmasımı, trombositlerin ve lökositlerin damar duvarı ile etkileşimini düzenleyebilir, tromboregülatör molekülleri ve büyüme faktörlerini sentezleyebilir. Endotel doku prostasiklin, NO, endotelinler, endotel hücre büyüme faktörleri, IL'ler, plazminojen inhibitörleri ve Von Willebrand faktörü gibi molekülleri de salgılar (127).

Bu genel fonksiyonlara ek olarak endotel doku, akciğerlerde gaz değiş tokuşu, kalpte miyokardiyal fonksiyonun kontrolü, karaciğer ve dalakta fagositozis gibi özel rollere sahiptir (128). Endotel doku, fizyolojik durumlarda vasküler hemodinamiyi etkileyen mediyatörler de salgılar. Endotel hasarı, endotel disfonksiyonuna yol açmakta ve vazospazm, trombüs oluşması, ateroskleroz veya restenoz şeklinde kendini gösterebilir (129). Koroner ve periferik arter hastalarında bozulmuş endotel bağımlı dilatasyonunun KVH riskini arttırdığı gösterilmiştir (Şekil 2.12).

Endotel disfonksiyon vazodilatör ajanların özellikle NO'nun etkilerindeki azalmayla ve endotel kaynaklı vazokonstriktör ajanların ise artmasıyla oluşur. Proinflamatuvar, proliferatif ve prokoagülant gibi aterosklerozisile ilişkili durumlarda endotel doku aktive olmaktadır (130). Serbest radikaller ve sitokinlerin neden olduğu inflamasyonda da

endotel doku disfonksiyonu gerçekleşmektedir. Örneğin LDL'nin oksidasyonu endotel dokudaki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırmakta ve monositlerin subendotel yüzeye geçişini kolaylaştırmaktadır (131). Polimeraz zincir reaksiyonu endotel dokudan, NO ve anjiyotensin gibi ajanların salgılanmasını inhibe ederek NO'nun endotel dokudaki yararlı etkilerini kısıtlamaktadır (70).



Şekil 2.12: KVH risk faktörleri ve endotel disfonksiyonla ilişkisi (129)

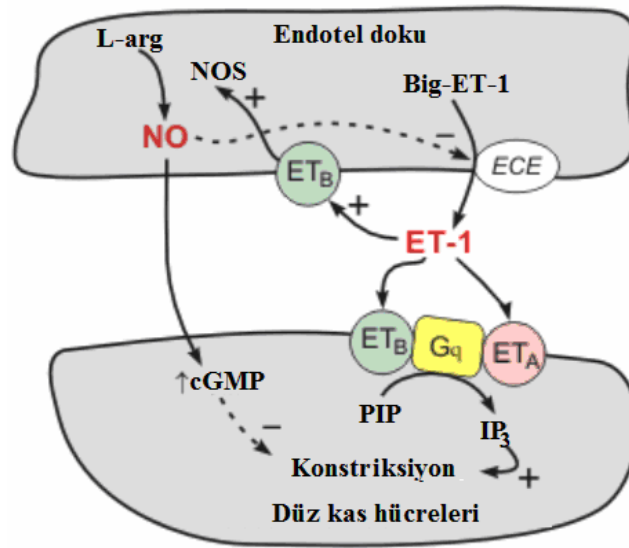
Son zamanlarda yağ doku ve onun salgıları olan adipokinlerin endotel disfonksiyonun oluşmasında önemli bir rol oynadığı vurgulanmıştır. Yağ doku disfonksiyonu, obezite ve IR'da oluşmakta ve inflamatuvar sinyallerin aktivasyonu ile belirginleşmektedir. Oluşan bu sinyaller yağ dokudan doğrudan ya da dolaylı yollarla oluşmaktadır. İnflamasyon ve disfonksiyon durumunda ROT oluşmakta ve yüksek konsantrasyonlara ulaşan ROT hücre hasarı ve ölümüne yol açmakta özellikle oksidatif stresi artırarak lökosit adezyonunu ve endotel dokunun geçirgenliğini artırmaktadır (130).

Obezite durumunda koroner endotelde, yüksek miktarda süperoksit radikalleri ve nitrotirozin bulunmakta; obezitenin erken aşamalarında artmış oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu, artmış leptin seviyeleri ile birlikte gözlenmiştir (132). Ayrıca ağırlık kaybı ile endotel bağımlı vazodilatasyonun düzeldiği, endotel aktivasyon markırları azalırken proinflamatuvar sitokinlerin azaldığı bildirilmiştir (131).

Vasküler tonusun kontrolünde endotelin merkezi rol aldığı NO ve prostasiklin gibi güçlü vazodilatörlerin keşfinden beri bilinmektedir. Endotel doku hücreleri kendi ürettiği mediyatörlerin yanı sıra dolaşımda bulunan trombin, bradikinin, ADP ve ATP gibi vazodilatör ve vazokonstriktörlerce de kontrol edilir (133).

2.7.1.Endotelin-1

Endotelin (ET), 21 aminoasitli, bilinen en güçlü vazokonstriktör polipeptid olup dolaşımında çok küçük konsantrasyonda bulunur ve yarı ömrü (4–7 dakika) çok kısadır. Preproendotelin mRNA'nın yarı ömrü ise 15 dakikadır, bunun için vazomotor tonusun ayarlamasında hızlı ET yapımı sağlanır. Endotelinler esas olarak endotel hücrelerinden bunun yanında beyin, böbrek ve gibi dokulardan da salgılanan ve parakrin olarak düz kas hücreleri üzerine etki eden bir peptid grubudur ve plazma, akciğer ve böbrekte endopeptidazlar tarafından parçalanır. Farklı kromozomda bulunan, üç farklı endotelin geni tarafından kodlanmaktadır; Endotelin-1,2,3 (ET-1,2,3) (128). Preproendotelin önce büyük endoteline (inaktif prokürsör) dönüşür daha sonra endotelin converting enzimle (ECE), endoteline çevirir (Şekil 2.13). Endotelin mRNA ekspresyonu çeşitli faktörlerle stimüle edilir. Başlıcaları; kan basıncı artışı, LDL, trombin, IL-1, epinefrin, anjiyotensin II'dir (133).



Şekil 2.13: Endotelin-1'in, reseptörü ve NO ile etkileşimi (134).

Endotelin-1 vasküler etkisini, bulunduğu lokal bölgeye göre endotelde ve düz kas hücreleri üzerinde bulunan ET-A ve ET-B tipi spesifik iki reseptör aracılığı ile gerçekleştirir. ET-A tipi reseptör aktivasyonu Ca ile artar ve konstriksiyona sebep olurken, ET-B tipi reseptörün aktivasyonunda ise NO ve prostasiklin salgılanması ile vazodilatör etki oluşturur. Yapılan bir çalışmada başlıca yağ dokudan salgılanan leptinin ET-A tipi reseptörünün gen ekspresyonunu artırdığı ayrıca ET-1 tarafından uyarılan hücre proliferasyonunun leptin tarafından artırıldığı bulunmuştur. Aynı çalışmada

leptinin kan basıncına olan etkisinin artan ET-A tipi reseptör seviyeleri ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Yine aynı çalışmada endotel dokunun leptin için hedef bir doku olduğu, leptinin ET-1'in endotel hücrelerinden salgılanmasını artırdığı göz önüne alındığında; obez kişilerdeki artmış kan basıncının daha iyi anlaşılacağı ifade edilmiştir (135,136).

Yağ hücreleri, güçlü bir vazokonstriktör olan ET-1 salgılayan endotel dokusunda dahil olduğu bağ dokusu vasküler hücreleri tarafından çevrilmiştir. Obez kişilerde, plazma ET-1 seviyelerinin yükseldiği bulunmuştur (137). Endotelin-1 yağ hücrelerini doğrudan etkilemektedir. İn vitro çalışmalarda uzun süre ET-1'e maruz bırakılan yağ hücrelerindeki insülin reseptörlerinde duyarsızlaşmanın olduğu bunun sonucunda glukozun hücre içerisine alınımının azaldığı ve preadipositlerin adipositlere dönüşümünün inhibisyona uğradığı bulunmuştur (138,139).

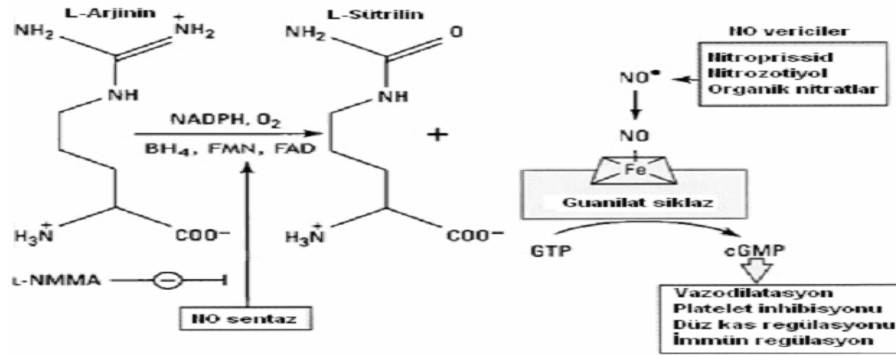
Endotelin-1'in yağ birikmesi ile ilişkili olduğu ve lokal olarak yağ dokusundan salgılanabileceği ve insülinin yağ dokusundaki seçici dirençle ve antilipolitik etkisi arkasında rol alan önemli bir faktör olduğu ayrıca doku IR ve yağ dokusu arasında vasküler mekanik bir bağ kurduğu yine in vitro çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Obez erkeklerde yapılan bir çalışmada; üç ay boyunca kilo verme programına alınan kişilerde ölçülen ET-1 düzeylerinde anlamlı düzeyde azalmanın olduğu bununla birlikte vücut ağırlığı ve VKİ'deki azalmadan kaynaklandığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada düşük kalorili diyetle beslenen bu kişilerde sistolik ve diyastolik kan basıncında azalma olduğu bunun ise endotel disfonksiyondaki iyileşmeden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (140,141).

2.7.2.Nitrik Oksit

Endotel kaynaklı gevşetici faktör olarak da bilinen NO eşleşmemiş bir elektron taşıyan yüksüz bir moleküldür. Bu sebeple membranlardan kolayca geçer ve eşleşmemiş bir e⁻ sahip olması nedeni ile de hızlı reaksiyona girer. Bu özellikleri NO'yu eşsiz bir mesajcı yapar. Yarı ömrü 20-30 sn olan NO, nörotransmitter olarak birden çok etkisi olan ve farklı görevlerde rol alan bir serbest radikaldir. NO, nitrik oksit sentazın (NOS) katalizlediği reaksiyon ile sentezlenir (127).

Memelilerde NO sentezleyen üç değişik NOS vardır ve NOS, NO sentezinde substrat olarak L-arjinin, kosubstrat olarak NADPH ve koenzim olarak da flavin adenin dinükleotit, flavin mononükleotit, tetrahidrobiyopterin, indirgenmiş tiyol ve hem molekülünü kullanır (Şekil 2.14). Nitrik oksit sentezlendikten sonra hedef dokulara

yayılır ve hücre içinde guanilat siklaz enzimini aktive ederek düz kas kasılmasını sağlayan siklik guanozin monofosfat miktarını artırır. Bu biyokimyasal olaylar, düz kas kasılması ile vasküler tonus ve kan akışının düzenlenmesinde önemli rol oynar (142).



Şekil 2.14: Nitrik oksit sentezi (143)

Ayrıca mikroorganizmaların mitokondriyal proteine bağlı demir bileşikleriyle reaksiyona girip DNA sentezini bozarak yıkılmalarına yol açar ve savunma sisteminde rol oynar (144). Nitrik oksidin vasküler düz kaslarda gevşemeye yol açan etkileri açıkça gösterilmiştir (Tablo 2.3). Sepsiste olduğu gibi aşırı NO varlığı sistemik hipotansiyona neden olabilirken tersi durumda NO sentezi azaldığında pulmoner hipertansiyon saptanmaktadır. Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda ekshale edilen NO düzeyleri anlamlı derecede düşüktür (142).

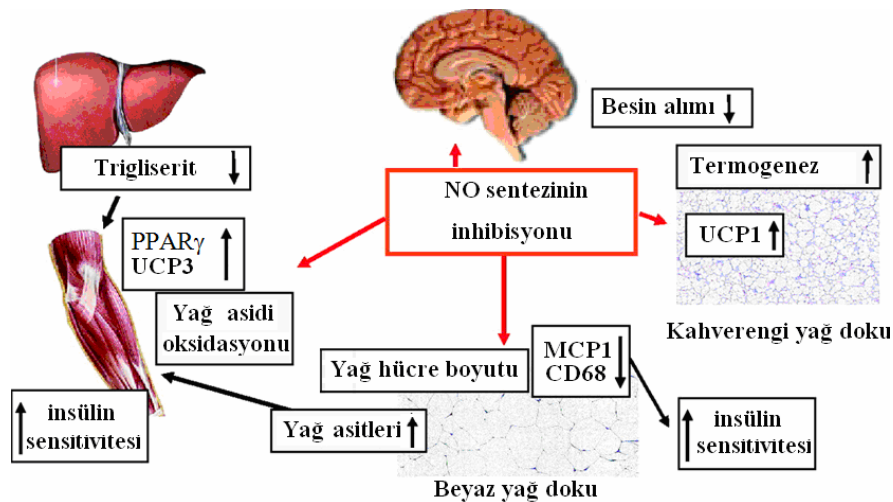
Tablo 2.3. Nitrik oksitin etkileri (144)

REGÜLATÖR	SİTOTOKSİK	SİTOPROTEKTİF
-Vasküler tonus	-Glutamat aracılı N-metil	-Antioksidan
-Hücrel adezyon	-D-aspartat nörotoksitesi	-Lökosit adezyonunun
-Vasküler permeabilite	- Lipit peroksidasyonu	inhibisyonu
-Nötrasmisyon	- Mitokondriyal enzim	-TNF toksisitesine karşı
-Bronkodilatasyon	inhibisyonu	koruyucu
-Trombosit adezyonunun	-DNA hasarı	
inhibisyonu		

Nitrik oksit inhalasyonunun, dolaşımdaki trombositlerin in vivo aktivasyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Nitrik oksit, proinflatuar veya antiinflatuar etkileriyle akut ve kronik inflamasyonda önemli bir role sahiptir (142). Oldukça reaktif bir molekül olan NO, peroksinitrit oluşumu yoluyla, bakterisit olarak, tümör hücrelerine karşı sitotoksik etki göstererek savunma sisteminin bir parçası olarak görev yapar. Nitrik

oksidin birçok zararlı etkisi süperoksit anyonu ile reaksiyonu sonucu oluşan peroksinitrite bağlı olarak ortaya çıkar. İnflamatuvar süreçte NO ve süperoksit radikallerinin oluşumu epitel hasarına, mediyatör salınımına ve hava yolu duyarlılığının artmasına neden olmaktadır (144).

Nitrik oksit sentaz inhibitörlerinin kullanılmasının NO oluşumunu ve FFA'nın neden olduğu insülin sekresyonunu azaltır. Anti-aterojenik bir ajan olan NO; endotel adezyonunu, lökosit kemotaksisini, platelet aktivasyon ve agregasyonunu inhibe eder. Ayrıca NO'nun endotel kaynaklı vazodilatasyonu, hiperkolesterolemi, obezite ve aşırı kilo varlığında bozulmaktadır. Süperoksit oluşumundaki artış gibi endotel NO artışıda, obez ve yüksek tansiyonlu kişilerde peroksinitrit oluşumunu artırmakta bunun sonucunda ise NO kullanılabilirliği azalarak karaciğer damarlarında vazokonstriksiyon meydana gelmektedir. İskelet kasında ve yağ dokusunda NG-nitro-L-arjinin metil esterini (L-NAME) UCP-1 ile UCP-3'in seviyelerini yükselttiği daha da önemlisi kaslarda yağ oksidasyonunda merkezi bir rol oynayan peroksizom proliferatör aktive reseptörünününde düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (Şekil 2.15). Bununla birlikte mitokondride NO'nun mitokondriyal NOS tarafından sentezlenmesinin oksijenin kullanımını ve solunumu yavaşlattığı bulunmuş, buda L-NAME ile inhibe edilen NO'nun birincil etkisini, yağ asitlerinin oksidasyonunu artırmak suretiyle gerçekleştirdiğini göstermektedir (39,145-147).



Şekil 2.15: Nitrik oksit enerjisi metabolizmasına etki mekanizması (146)

Farelere NOS inhibitörü olan L-NAME verilmesinin, kilo kazanımını ve yiyecek alımını önemli düzeyde azaltması nedeniyle NO'nun enerji dengesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür. nNOS ekspresyonunun yüksek olduğu farelerde leptinin iştah baskılayan etkisinin oldukça azaldığı görülmüş, bu NO'nun leptinin fonksiyonunu azaltması olarak yorumlanmış, iNOS gen transkripsiyonu baskılanmış olan farelerde ise yüksek yağlı diyetle ilişkili IR oluşumuna karşı koruyucu etki gösterdiği için NO'nun IR'ın patogenezinde rol oynadığı belirtilmiştir (146,147).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.ÇALIŞMA GRUPLARI VE HESAPLAMALAR

3.1.1.Obez Çocuklar

Çalışmamıza 2011 Nisan ve 2011 Haziran tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi pediatri endokrinoloji bölümüne başvuran, yaşları 6–16 arasında değişen ve obezite tanısı konulan 23 erkek, 28 kız toplam 51 çocuk dâhil edildi. Bu çocuklardan anne ve babalarının her ikisine de ulaşılan 45 çocuğun her iki ebeveyni de çalışmaya dâhil edildi.

3.1.2.Kontrol Grupları

Vücut kitle indeksleri ve persentil eğrileri göz önüne alındığında boy ve kilo olarak normal sınırlar içerisinde bulunan, sistemik hastalığı olmayan 20 erkek ile 20 kız toplam 40 çocuk kontrol grubu olarak seçildi.

3.1.3. Antropometrik Ölçümlerin Alınması

3.1.3.1.Vücut Ağırlığı ve Boy Uzunluğu

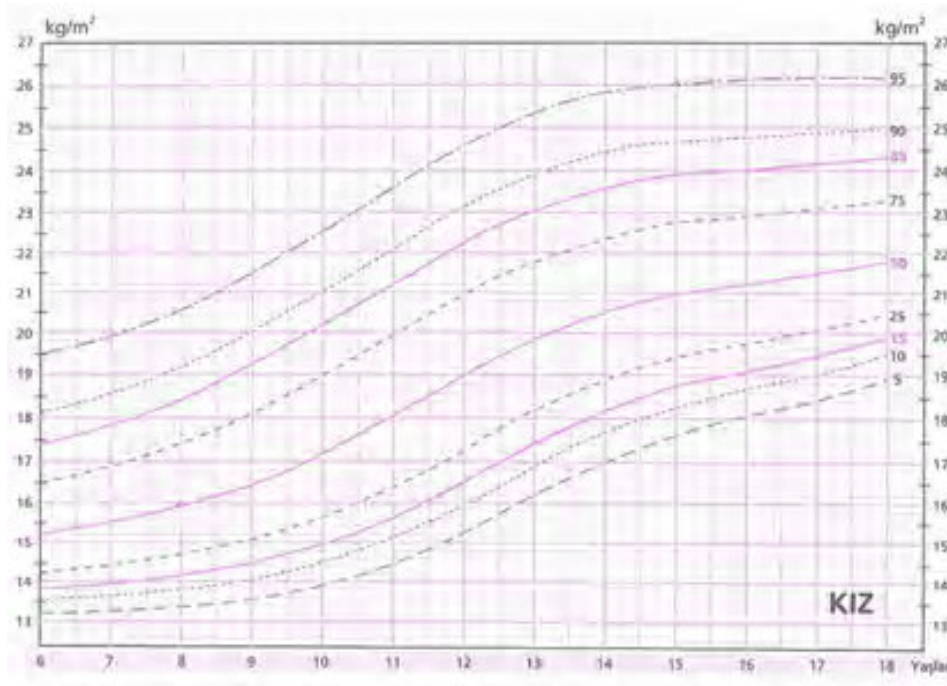
Araştırmaya dâhil edilen 51'i obez toplam 91 çocuk ve 90 ebeveynin vücut ağırlığı ile boy uzunlukları G-TECH marka ve GL–150 model elektronik tartı ve stadiyometre ile ölçüldü. Boy ölçümleri vertikal pozisyonda çıplak ayak ile ayaklar bitişik ve paralel, omuz ve gluteal bölge cihaza temas edecek şekilde pozisyon sağlandıktan sonra yapıldı.

3.1.3.2.Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

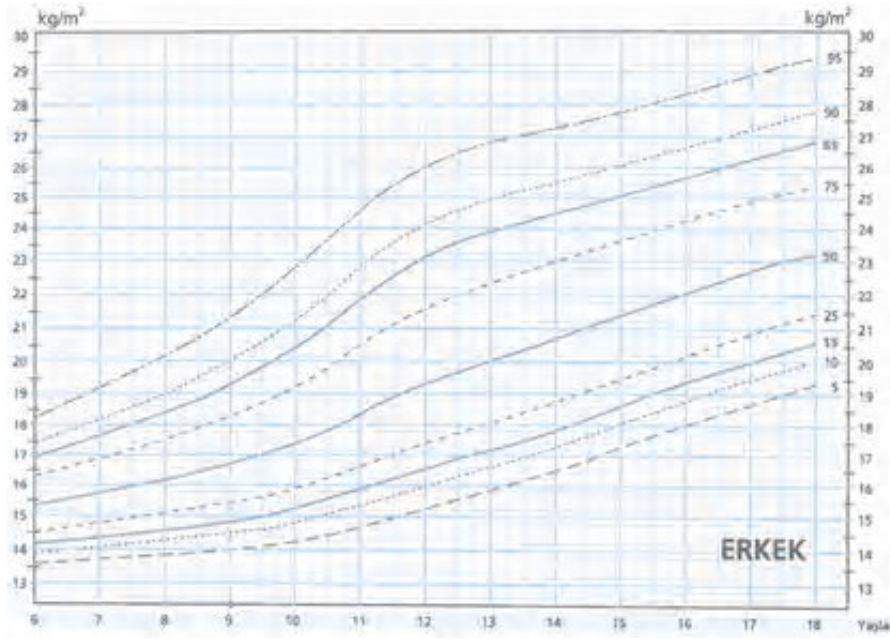
Anne ve babaların VKİ'leri (Ağırlık/Boy² kg/m²) hesaplandı. VKİ değerleri 18,5–24,9 kg/m² arası olanlar normal 25–29,9 kg/m² arası olanlar fazla kilolu, ≥ 30 kg/m² olanlar obez olarak kabul edildi (18).

3.1.3.3.Persentil Değerleri

Boy ve ağırlık ölçümleri kullanılarak kontrol grubunun ve obez çocukların, cinsiyet ve yaşa göre persentil değerleri hesaplandı. Türk çocukları için belirlenmiş olan persentil eğrileri kullanıldı (Grafik 3,1 ve 3,2) ve 5 ile 85 persentil arasında olan çocuklar kontrol, 95 persentilin üzerindeki ise obez grubu olarak belirlendi (27).



Grafik 3.1: 6-18 yaş arası kız çocuklarına ait persentil eğrileri (27)



Grafik 3.2: 6-18 yaş arası erkek çocuklarına ait persentil eğrileri (27)

3.1.4.İnsülin Direnci Ve Hesaplanması

Çalışmamızda IR, homeostasis model assesment (HOMA) indeksi kullanılarak değerlendirildi. HOMA indeksi; glukoz ve insülin değerlerinin kullanılmasıyla hesaplanan, beta hücre sekresyon fonksiyonunu ve IR değerlendirebilen, özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkânı sağlayabilen bir indekstir.

$2,5 \leq$ HOMA değerine sahip olan ergenlik öncesi çocuklar ve $3,16 \leq$ HOMA değerine sahip ergenlik sonrası bireylerde IR'dan bahsedilir (148).

$$\text{HOMA} = \frac{\text{Açlık insülin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Açlık glukozu (mmol/L)}}{22,5}$$

3.2.Laboratuar Ölçümleri

Kan örnekleri, 12 saat açlıktan sonra 08.00–10.00 saatleri arasında, serum için antikoagulanlı, plazma için EDTA'lı tüplere alındı. Oda sıcaklığında yarım saat bekletilen kanlar 4000 g' de 10 dakika santrifüj edildikten sonra NO ve ET-1 plazmada diğer parametrelerde serumda çalışılmak üzere analiz anına kadar $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de muhafaza edildi.

Biyokimyasal ölçümlerde; Sigma ve Merck marka, analitik saflıkta kimyasal maddeler kullanıldı. Çalışmamızda spektrofotometre (Shimadzu U.V. Visible 1601) analitik terazi (A&D GR-200), pH metre (WTW pH 330 i), soğutmalı santrifüj (Sigma 3K 30), ELISA plate yıkayıcısı (Diagnostics Pasteur LP 35), mikroplate okuyucusu (Biotek in DNM-9602 Microplate Reader), değişik ölçü ve markalarda otomatik pipetler, cam pipetler, balon jojeler, mezür, polistren tüpler ve beherler kullanıldı. Çalışmalarda kullanılan cam malzemeler Tip I su ile yıkandıktan sonra 1 gün boyunca % 20'lik HNO₃ içerisinde bekletildi ve sonrasında tekrar Tip I su ile yıkandı. Çalışmalarda kullanılan çözeltiler yine Tip I su kullanılarak hazırlandı.

3.2.1.Rutin Biyokimyasal Ölçümler

Total kolesterol ölçümü ve HDL; CHOD-PAP, TG; GPO-PAP, glukoz; GOD-PAP enzimatik kolorimetrik testi ile Siemens Advia 1800 oto analizöründe, insülin düzeyi, Siemens Advia Centour xp cihazında ölçüldü.

LDL düzeyi, Friedewald formülüyle hesaplandı:

$$\text{LDL: TC} - (\text{HDL} + \text{TG}/5)$$

Dislipidemi tanı kriterleri:

Cruz ve ark. (149) çocuklar için belirlediği dislipidemi kriterleri:

$$\text{TG: (Erkek} \geq 135 \text{ mg/dL, kız} \geq 170 \text{ mg/dL), HDL} \leq 37 \text{ mg/dL}$$

National Cholesterol Education Program (NCEP) ve Adult Treatment Panel'in (ATP III) (150), yetişkinler için belirlediği dislipidemi kriterleri:

$$\text{TG} \geq 150 \text{ mg/dL, HDL: (Erkek} \leq 40 \text{ mg/dL, kadın} \leq 50 \text{ mg/dL)}$$

3.2.2.Endotelin-1 Ölçümü:

Endotelin-1, BACHEM marka (Katalog No.S-1156) ELISA kiti ile ölçüldü.

Prensip: Eşzamanlı olmayan, kompetitif immünokimyasal ölçüm esasına dayanır. Plate kuyucuklarına konulan antikor üzerine, önce işaretli antijen (numune), daha sonra işaretli antijen ardışık olarak eklenir. İşaretli ve işaretli antijen, antikorun bağlanma bölgesi için yarışır. İnkübasyon sonrası reaksiyon ortamına eklenen enzim [Horseradish peroksidaz (HRP)], antikor-işaretli antijen kompleksine bağlanır. Enzim

substratının da [3,3',5,5' Tetramethyl-benzidine (TMB)] ilavesiyle oluşan rengin şiddeti 450 nm'de okunur. Renk şiddeti, işaretsiz antijen konsantrasyonu ile ters orantılıdır.

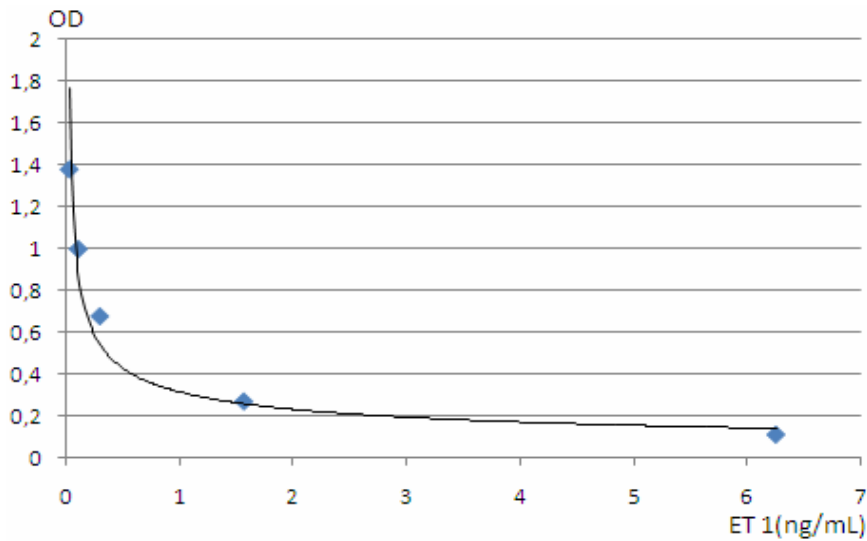
Analiz işlemi:

Numuneler, standartlar ve reaktifler oda sıcaklığına getirilerek analiz gerçekleştirildi.

	Kör	Standart	Numune
EIA tamponu	: 25 µl		
Antiserum	: –	25 µl	25 µl
1 saat oda sıcaklığında inkübe edildi.			
Dilüsyon Çözeltisi	: 50 µl	–	–
Numune	: –	–	50 µl
Standart	: –	50 µl	–
2 saat oda sıcaklığında inkübe edildi.			
Bt-tracer Çözeltisi	: 25 µl	25 µl	25 µl
4 C° bir gece inkübe edildi. Pleyt 300 µl EIA tamponu ile 5 kez yıkandı.			
Streptavidin-HRP	: 100 µl	100 µl	100 µl
Oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. Yıkama işlemi tekrarlandı.			
TMB çözeltisinden	100 µl	100 µl	100 µl
Oda sıcaklığında 1 saat inkübe edilir. 100 µl 2N HCl eklenip, absorbansı 450 nm'de ölçüldü.			

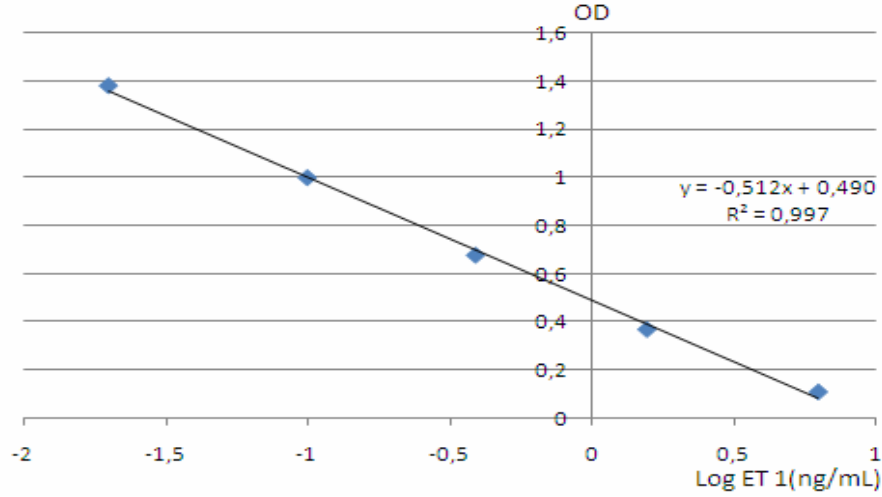
Standart Grafiği:

1000 ng/mL konsantrasyonundaki stok ET-1 çözeltisi, standart seyreltici ile uygun oranlarda dilüsyon yapılarak, 0,02; 0,1; 0,39; 1,56; 6,25 ng/mL konsantrasyonlarında standart seri hazırlandı. Standart konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri kullanılarak, ET-1 standart grafiği çizildi ve hiperbolik bir eğri elde edildi (Grafik 3.3).



Grafik 3.3: Endoteli-1 standart grafiği.

Hesaplama: ET-1 konsantrasyonlarının logaritmik değerleri kullanılarak, grafik doğrusal hale getirildi (Grafik 3.4). Numunelerin vermiş olduğu absorpsiyonlar ve ET-1 standart grafiği kullanılarak, konsantrasyonlar ng/mL olarak hesaplandı.



Grafik 3.4: Logaritmik ET-1 standart grafiği

CV Değeri:

ET-1	Ölçüm sayısı	$\bar{X} \pm SD$ (ng/mL)	CV (%)
	10	0,22±0,0094	4,3

3.2.3.Koenzim Q10 Ölçümü:

Immuchrom marka kit kullanılarak Shimadzu High Performance Liquid Chromatography (HPLC) cihazında çalışıldı.

Prensip: Çöktürme aşaması ile yüksek moleköl ağırlıklı partiküller ortamdaki uzaklaştırılır. Santrifüj işleminden sonra süpernatant ekstraktör ile karıştırılır ve organik faza transfer edilir. Organik çözücü buharlaştırılır, örnek etanol içerisinde yeniden çözülür ve cihaza enjeksiyon yapılır. HPLC cihazının özellikleri ve çalışma koşulları tablo 3.1'te gösterilmiştir.

Tablo 3.1: HPLC cihazının özellikleri ve çalışma koşulları

Kolon Maddesi	:Bischoff prontosil AQ 5 µm
Kolon Boyutu	:125 mmx4mm
Akış Hızı	:0,8-1,2 mL/dk
Detektör	:275 nm UV dedektör
Örnek Hacmi	:100 µl
İşlem Süresi	:15 dk
Sıcaklık	:30 °C
Saptama Sınırı	:0,02 µg/mL

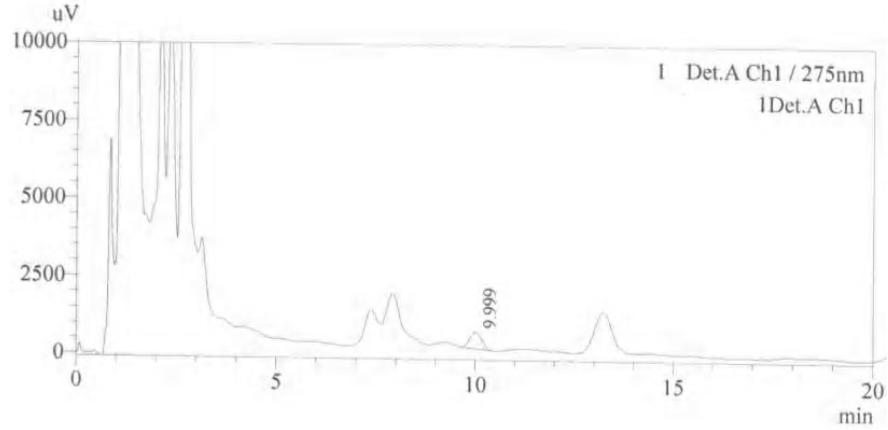
Analiz işlemleri: 10 mL hacminde kapaklı tüplere örnekten, kalibratörden ya da kontrolden 200 µl pipetlenir. 800µL dilüsyon çözeltisinden eklenir ve 10 s vortekslenir. 1mL internal standart eklenir ve 10 s vortekslenir. 2mL ekstraktör çözeltisinden eklenir ve 2dk vortekslenir. 3000 g'de 10 dk santrifüj edilir, üstteki tabakadan 1,5 mL alınır ve ekstraktör buharlaştırılır. 150 µL etanol ile tekrar çözülüp HPLC sistemine 50 µL enjeksiyon yapılır.

CV Değeri:

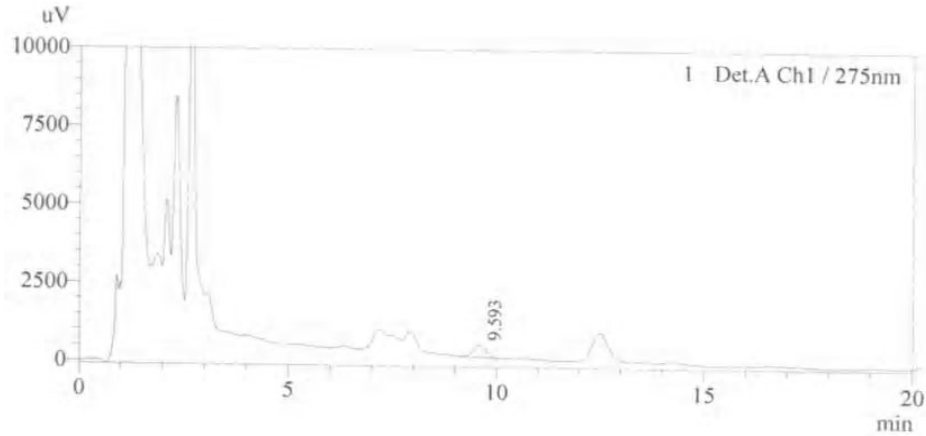
CoQ10	Ölçüm sayısı	\bar{X} (µg/mL)	CV(%)
İntra-Assay	6	0,52	2,1
		1,23	0,6
İnter-Assay	6	0,50	6,0
		1,17	6,2

CoQ10 µg/mL = (Örnek pik alanı x standart µg/mL \ Internal standartın pik alanı)

Bazı kromatogram örnekleri şekil 3,1 ve 3,2'da gösterildi.



Şekil 3.1: Çocuklara ait CoQ10 kromatogramına bir örnek



Şekil 3.2: Ebeveynlere ait CoQ10 kromatogramına bir örnek

3.2.4. Leptin Ölçümü

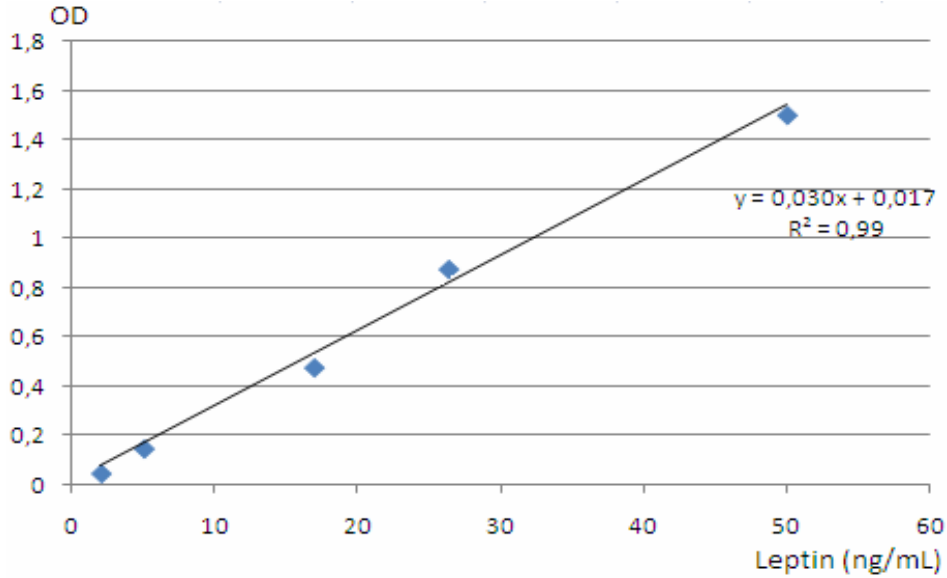
Leptin, DRG marka (Katolog no: EIA-2395) ELISA kiti kullanılarak analiz edildi.,

Prensip: Metot sandviç prensibine dayalı katı faz ELISA'dır. Plate kuyucukları leptine spesifik monoklonal antibody ile kaplanmıştır. Önce işaretli antijen (numune), daha sonra işaretli antijen ardışık olarak eklenerek sandviç kompleksi oluşturulur. İnkübasyon sonrası bağlanmayan materyaller, yıkama işlemi ile ortamdan uzaklaştırılıp, leptin konsantrasyonunun tespiti için streptavidin peroksidaz enzim kompleksi eklenir. Substrat çözeltisinin eklenmesi ile oluşan rengin 450 nm dalga boyundaki absorbansı leptin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Analiz İşlemi: Bütün ayraçlar ve örnekler oda sıcaklığına getirildi.

	Kontrol	Standart	Numune
Kontrol	: 15 µl	–	–
Serum	: –	–	15 µl
Standart	: –	15 µl	–
Analiz tamponu	: 100 µl	100 µl	100 µl
10 sn kadar karıştırıldı ve oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi.			
300 µl yıkama çözeltisi ile 3 kez yıkandı.			
Biyotinlenmiş antiserum	: 100 µl	100 µl	100 µl
30 dk oda sıcaklığında inkübe edildi. Yıkama işlemi tekrar edildi.			
Enzim Kompleksi	: 100 µl	100 µl	100 µl
Oda sıcaklığında 30 dk inkübe edildi. Yıkama işlemi tekrar edildi.			
Substrat çözeltisi	: 100 µl	100 µl	100 µl
15 dk inkübe edildi			
Stop çözeltisi	: 50 µl	50 µl	50 µl
10 dk içinde absorbansı 450 nm'de ölçüldü.			

Hesaplama: Leptin standart grafiği ve numunelerin vermiş olduğu absorbanslar kullanılarak leptin konsantrasyonları ng/mL olarak hesaplandı (Grafik 3.5).



Grafik 3.5: Leptin standart grafiği

CV Değeri:

Leptin	Ölçüm sayısı	$\bar{X} \pm SD$ (ng/mL)	CV (%)
	10	13,6±0,38	2,8

3.2.5.Lipokalin-2 Ölçümü

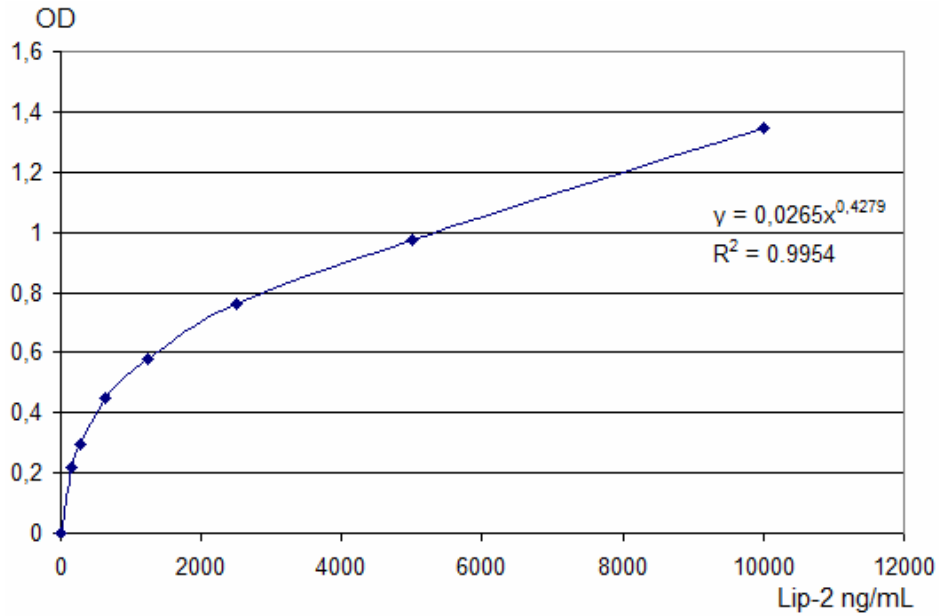
Lipokalin-2 analizi, Boster marka (Katolog No:EK0853) ELISA kiti kullanılarak yapıldı.

Prensip: Metotta, insan NGAL spesifik olan poliklonal, biyotinlenmiş antikorlar plate kuyucuklarına kaplanmıştır. Avidin biyotin peroksidaz kompleksi (ABC) ile oluşturulan sandviç kompleksine substrat eklenmesi ile oluşan mavi rengin 450 nm dalga boyunda absorbansı ölçülür.

Analiz İşlemi:

Örnek Dilüsyonu	: Kör	Standart	Numune
Serum	: 100 µl	–	–
Standart	: –	100 µl	100 µl
37C° 90 dk inkübe edildi.			–
Biotinli NGAL antibody	: 100 µl	100 µl	100 µl
37 C° 60 dk inkübe edildi.	300 µl yıkama çözeltisi ile 3 kez yıkandı.		
ABC çözeltisi	: 100 µl	100 µl	100 µl
37 C° 30 dk inkübe edildi.			
Yıkama işlemi 5 kez tekrar edildi.			
TMB Reaktif	: 90 µl	90 µl	90 µl
37C° de 30 dk bekletildi .			
TMB stop çözeltisi	: 100 µl	100 µl	100 µl
450 nm absorbansı ölçüldü.			

Hesaplama: Lip-2 standart grafiği ve numunelerin vermiş olduğu absorbanslar kullanılarak Lip-2 konsantrasyonları ng/mL olarak hesaplandı (Grafik 3.6).



Grafik 3.6: Lipokalin-2 standart grafiği

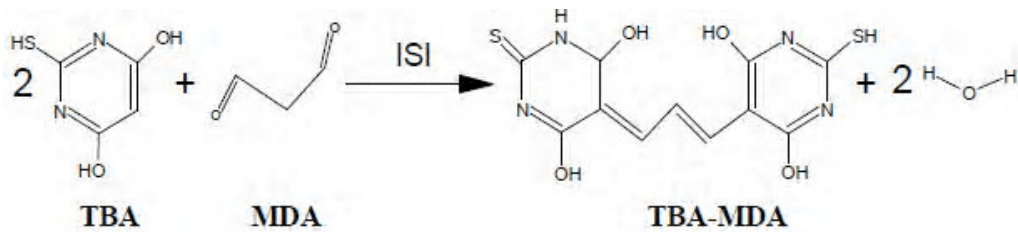
CV Değeri:

Lip-2	Ölçüm sayısı	$\bar{X} \pm SD$ (ng/mL)	CV (%)
	10	107,5 \pm 3,65	3,4

3.2.6. Malondialdehit Tayini

Serum MDA tayini Ohkawa ve ark. (151) metodu ile çalışıldı.

Prensip: Lipit peroksidasyonunun yıkım ürünlerinden olan MDA'nın tiyobarbitürik asit (TBA) ile oluşturduğu pembe renkli kompleksin absorbansının 532 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına dayanır (Şekil 3.3).



Şekil 3.3: Tiyobarbitürik asit-malondialdehit kompleksinin oluşumu

Analiz işlemleri:

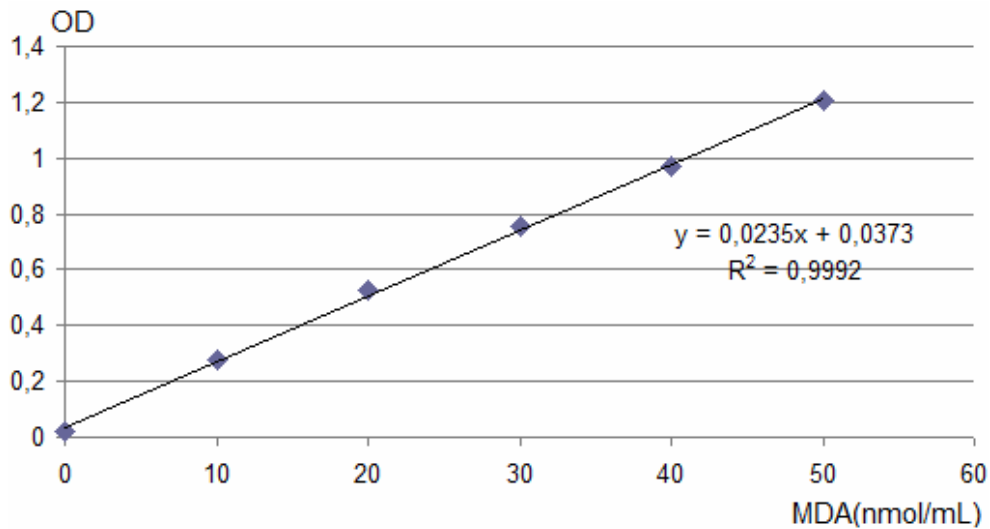
	Kör	Numune
Serum:	-	0.1 mL
SDS	0.1 mL	0.1 mL
Tip I su	0.4 mL	0.3 mL
Asetik asit	0.75 mL	0.75mL
TBA	0.75 mL	0.75mL
100 °C'de 60 dakika inkübe edildi ve soğutuldu.		
Tip I su	0.5 mL	0.5 mL
n-bütanol/piridin	2.5 mL	2.5 mL

N-bütanol/piridin ile vortekste ekstrakte edilen karışımlar 4000 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Organik fazın absorbansı 532 nm'de ölçüldü.

Standart Serinin Hazırlanması

Standart olarak 1.1.3.3-tetraetoksipropan kullanıldı ve stok MDA (100 nmol/mL) çözeltisiyle 0,5; 1,25; 2,5; 5,0; 7,5; 10, 20 ve 50 nmol/mL konsantrasyonlarda olacak şekilde dilüsyon yapılarak standart seri hazırlandı.

Hesaplama: Numune gibi çalışılan standartların absorbans değerleriyle, standart grafiği çizildi. Çalışma gruplarının MDA seviyeleri standart grafiği yardımıyla nmol/L olarak hesaplandı (Grafik 3.7).



Grafik 3.7: Malondialdehit standart grafiği.

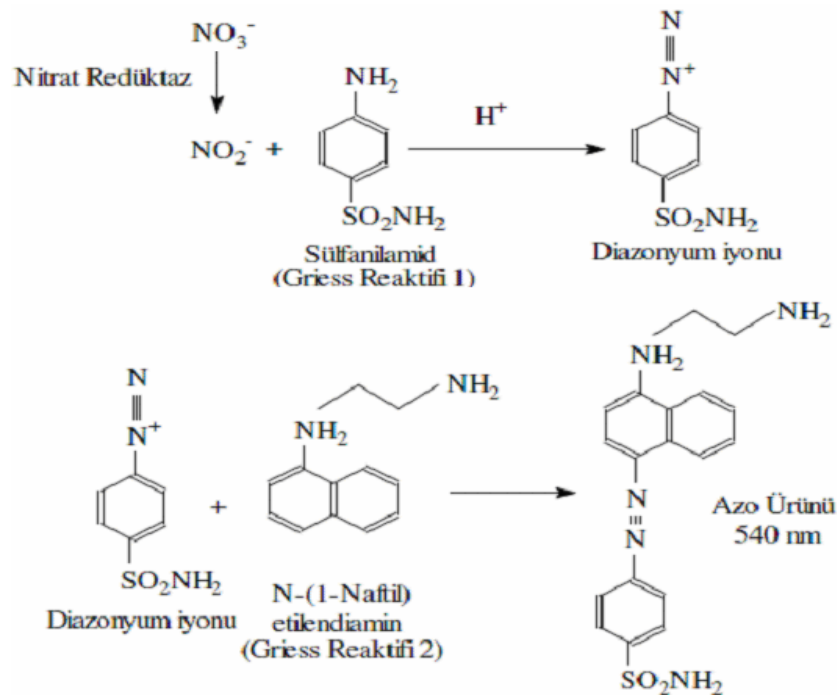
CV değeri:

MDA	Ölçüm sayısı	$\bar{X} \pm SD$ (nmol/mL)	CV (%)
	10	0,95 \pm 0,036	3,8

3.2.7.Nitrik Oksit Ölçümü

Nitrik oksit, CAYMAN marka (Katalog No.780001) kolorimetrik kit ile ölçüldü.

Prensip: NO ölçümü, dayanıklı son ürünler olan NO_2^- ve NO_3^- konsantrasyonlarının iki basamakta ölçülmesi esasına dayanır: İlk basamakta, NADPH ve FAD varlığında, nitrat redüktaz kullanılarak, NO_3^- , NO_2^- dönüştürülür. İkinci basamakta oluşan toplam NO_2^- , Griess reaksiyonu ile ölçülür (152). Griess reaksiyonu, NO_2^- primer bir aromatik amin ile diazotizasyonu ve N-(1-naftil) etilendiamin hidroklorit ile mor renkli azo bileşikleri oluşturması esasına dayanır (Şekil 3.4). Oluşan rengin absorbansı, 540 nm'de ölçülür.



Şekil 3.4: Griess reaksiyonu (143).

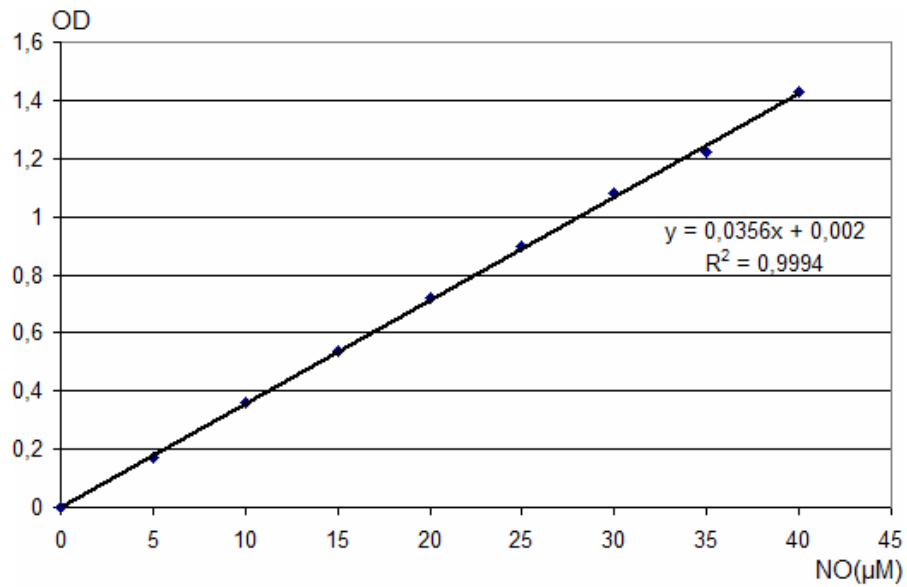
Analiz işlemi:

Numuneler, standartlar ve reaktifler oda sıcaklığına getirilip çalışma öncesi, plazmaya Syrfil TM-MF marka (25mm, 0,22 μ m) filtrelerle ultrafiltrasyon işlemi uygulandı ve protokoldeki talimatlara uygun olarak analiz gerçekleştirildi.

	Kör	Standart	Numune
Analiz Tamponu :	200 µl	–	–
Numune :	–	–	80 µl
Standart :	–	80 µl	–
Kofaktör :	–	10 µl	10 µl
Nitrat Redüktaz :	–	10 µl	10 µl
3 saat inkübe edildi.			
Griess R1 :	–	50 µl	50 µl
Griess R2 :	–	50 µl	50 µl
10 dk kadar bekletildi ve absorbanansı 540 nm'de ölçüldü.			

Formül: [Nitrat+Nitrit] = (A₅₄₀ - y kes. nok. Eğim) x (200 µl Örnek hacmi µl) x Dilüsyon

Hesaplama: Nitrat standart grafiği ve formül kullanılarak, numunelerin NO konsantrasyonları µM olarak hesaplandı (Grafik 3.8).



Grafik 3.8: Nitrat standart grafiği

CV Değeri:

NO	Ölçüm sayısı	$\bar{X} \pm SD$ (µM)	CV (%)
	10	9,26 ± 0,25	2,7

3.2.8.Okside LDL ölçümü:

Ox-LDL ölçümü CUSABİO marka (Kat no: CSB-E07931H) ELİSA kiti ile yapıldı.

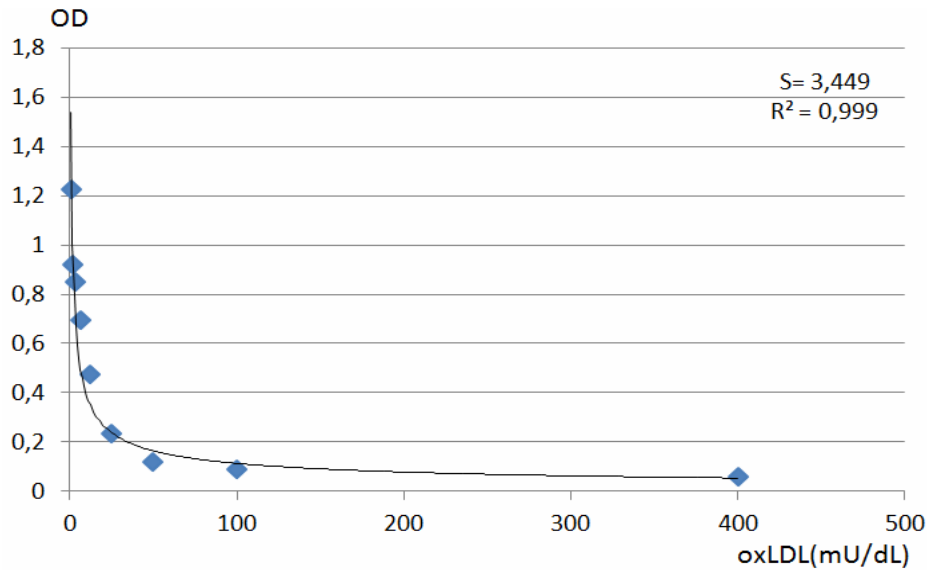
Prensip: oxLDL antibody ile kaplı plate kuyucuklarına standart ve örnekler ile birlikte oxLDL'e spesifik HRP eklenip iyice karıştırılarak inkübe edilir. Daha sonra TMB çözeltisi eklenir iyice karıştırılır ve yine inkübe edilir. Renk gelişimi oxLDL konsantrasyonu ile ters orantılıdır.

Analiz işlemi:

	Kör	Standart	Numune
Analiz Tamponu :	50 µl	–	–
Serum :	–	–	50 µl
Standart :	–	50 µl	–
HRP çözeltisi:	50 µl	50 µl	50 µl
37°C 1 saat inkübe edildi.			
5 kez 200 µl yıkama çözeltisi ile yıkandı.			
TMB çözeltisi :	90 µl	90 µl	90 µl
37°C 20 dk inkübasyon.			
Stop çözeltisi :	50 µl	50 µl	50 µl
10dk içinde 450 nm'de absorbansı ölçüldü			

Stok oxLDL (1000 mU/mL) çözeltisiyle 0,78; 1,56; 3,12; 6,25; 12,5; 25; 50; 100; 400 mU/mL konsantrasyonlarda olacak şekilde dilüsyon yapılarak standart seri hazırlandı.

Hesaplama: oxLDL standart grafiği ve numunelerin vermiş olduğu absorbanslar kullanılarak oxLDL konsantrasyonları mU/dL olarak hesaplandı (Grafik 3.9).



Grafik 3.9: Okside LDL standart grafiği

CV Değeri:

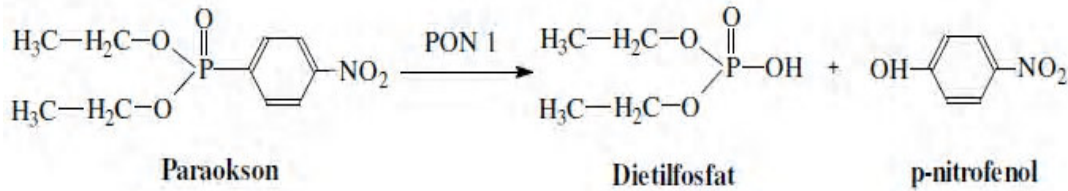
oxLDL	Ölçüm sayısı	$\bar{X} \pm SD$ (mU/dL)	CV (%)
	10	33,9±0,61	1,8

3.2.9.Paraoksonaz Aktivitesi Ölçümü

Eckerson ve ark. (153) metodu kullanılarak PON1 aktivitesi ölçüldü.

Prensip: PON1 aktivitesi, substratı olan paraoksonun hidrolizi sonucu oluşan p-nitrofenolün (Şekil 3.13), dakikada oluşturduğu absorbans artışının 25°C'lik ortam ısısında ve 412 nm' de spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Paraokson (O, O-dietil-O-p-nitrofenil fosfat), paroksonazın hem arilesteraz aktivitesini hem de paroksonaz aktivitesini ölçmede en sık kullanılan substrattır.



Şekil 3.5: Paraokson molekülünün hidrolizi (153)

Reaktifler:

1. Tris-HCl tamponu: 0.1 M pH 8.0
2. Paraokson: 0.5 M olacak şekilde metanolde hazırlandı
3. CaCl₂: 1.0 mM olacak şekilde 50 mM Tris-HCl tamponunda hazırlandı.

Analiz işlemi:

Deney ortamında 50mM Tris-HCl tamponu, 1,0 mM CaCl₂ ve 1,0 mM paraokson olacak şekilde reaksiyon karışımı hazırlandı.

	Numune	Kör
Çalışma çözeltisi:	1mL	1mL
Serum :	10 µl	-
Tip I su :	-	10

Pipetleme işleminin ardından 25 °C de ve 412 nm dalga boyunda Tip I su körüne karşı örneklerdeki OD artışı 1dk aralarla 5 dk süreyle izlendi.

Hesaplama:

Örnekler için $\Delta OD/ dk$ değerleri hesaplandı. 1 Ünite PON1, standart deney şartlarında 1 dakika 1 μmol p-nitrofenol oluşumunu katalizleyen enzim aktivitesi (U/L : μmol PNP/dk/L) olarak tanımlandı.

P-Nitrofenol'ün ekstinksiyon katsayısı ($\epsilon = 16.7 \times 10^3 \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) kullanılarak PON1 aktivitesi aşağıdaki gibi hesaplandı.

$$U/L = \text{net } \Delta OD \text{ dk} \times 6048$$

CV Değeri:

PON1	Ölçüm sayısı	$\bar{X} \pm SD$ (U/L)	CV (%)
	10	$90,2 \pm 2,76$	3,06

3.2.10. Small, Dense LDL Ölçümü

Hirano ve ark. (77) tarafından geliştirilen metoda göre süpernatan elde edilmesini takiben otoanalizörde LDL ölçüm kiti kullanılarak tayin edildi.

Prensip: Dansitesi $< 1.044 \text{ g/mL}$ olan lipoproteinlerin [VLDL, IDL, large-buoyant LDL] heparin- MgCl_2 çözeltisi kullanılarak çöktürülmesinden sonra, HDL ve sdLDL içeren süpernatanda, direkt LDL ölçülür.

Analiz işlemi:

Çalışma çözeltisi:	
Çöktürme çözeltisi	200 μl
Serum	200 μl

Ependorf tüp içindeki 150 U/mL sodyum heparin, 90 mmol/L MgCl_2 ihtiva eden çöktürme çözeltisi ve serum karışımı vortekslelendikten sonra tüpler 37°C 10 dk inkübe edildi. Daha sonra ependorflar buz içinde 15 dk bekletildi. 12000 g'de ve $+4^\circ\text{C}$ 'de 15 dk santrifüj edilerek süpernatanları alındı ve sdLDL analizi yapıldı.

CV Değeri:

sdLDL	Ölçüm sayısı	$\bar{X} \pm SD$ (mg/dL)	CV (%)
	10	$27,1 \pm 1,59$	5,9

3.3.İSTATİSTİK ANALİZ

Bu çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Veriler, aritmetik ortalama \pm standart sapma ($\bar{X} \pm SD$) olarak gösterildi. Kategorik değişkenlerin analizi ki-kare testi ile sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Obez çocuk ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyonların incelenmesinde pearson ve spearman korelayon testleri kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızdan elde edilen verilerin değerlendirilmesi yapılırken ilk aşamada; obez çocuk ve kontrol grubunun tanımlayıcı değerleri, rutin, oksidatif stres ve enerji metabolizmasıyla ilişkili parametreleri karşılaştırıldı. Bununla birlikte çocuklarda tüm parametrelerin birbiriyle korelasyonları incelendi. Elde edilen sonuçlar 4 tablo (Tablo 4.1-4.4) halinde gösterildi. İkinci aşamada ise; 51 obez çocuktan ebeveynlerinin her ikisine de ulaşılan 45 çocuk ve ebeveyninin tanımlayıcı değerleri, rutin, oksidatif stres ve enerji metabolizması ile ilişkili parametrelerin korelasyonları incelenerek 2 tablo (Tablo 4.5-4.6) halinde gösterildi. Her iki değerlendirme için anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi

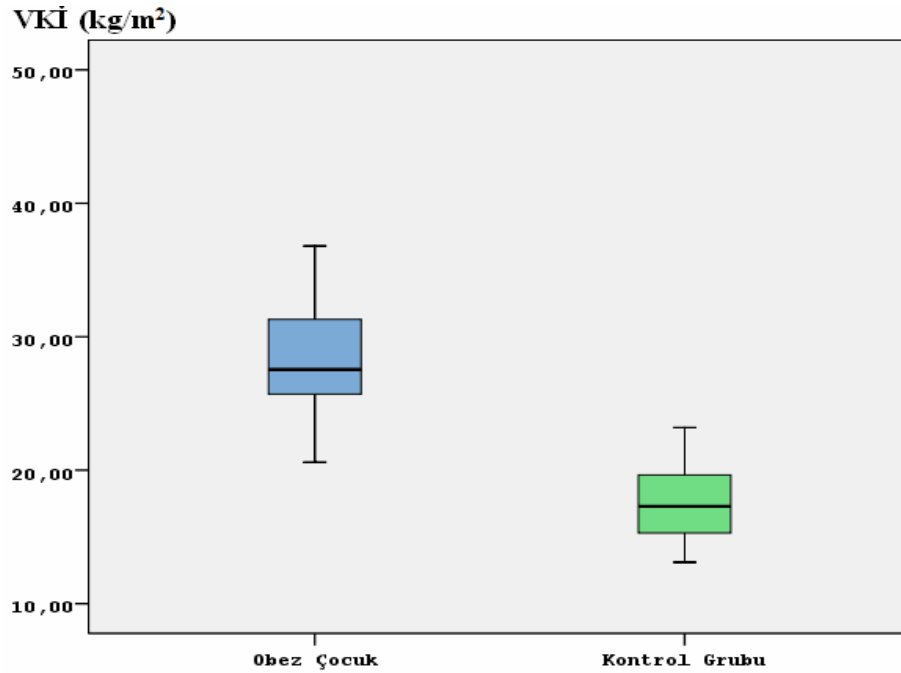
4.1.OBEZ ÇOCUKLAR VE KONTROL GRUBUNA AİT BULGULAR

Tanımlayıcı değerler göz önüne alınarak obez çocuk ve kontrol grubu karşılaştırıldığında cinsiyet dağılımı ve yaş değerleri açısından iki grup arasında fark olmadığı, obez çocukların boy ve kilo değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu bulundu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Obez ve kontrol grubuna ait tanımlayıcı değerler

Parametreler	Çalışma Grupları		P
	Obez Çocuk (n=51) $\bar{X} \pm SD$	Kontrol Grubu (n=40) $\bar{X} \pm SD$	
Cinsiyet	28(K), 23(E)	20(K), 20(E)	>0,05
Yaş	11,7± 2,15	10,7±2.92	>0,05
Boy (cm)	150,2±13,9	139,1±19,3	<0,05
Kilo (kg)	66,6±19,4	35,2±13,3	<0.001

Obez çocuk ve kontrol grubu VKİ açısından karşılaştırıldığında; obez çocukların VKİ değerleri (29,0±4,85) kontrol grubu VKİ değerlerine (17,5±2,65) göre anlamlı düzeyde ($p<0.001$) yüksek bulundu (Şekil 4.1).

**Şekil 4.1:** Obez çocuk ve kontrol grubunun VKİ değerleri

Obez çocuk ve kontrol grubunun glukoz, insülin, HOMA değerleri karşılaştırıldığında; glukoz değerleri iki grup arasında anlamlı düzeyde fark göstermezken, insülin ve HOMA değerleri obez çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Tablo 4.2).

Bununla birlikte IR tanı kriterleri (148) göz önüne alınarak çocukların HOMA düzeyleri değerlendirildiğinde obez çocuklardan 33'ünde (%75) IR tespit edildi.

Tablo 4.2: Obez ve kontrol grubuna ait rutin değerleri

Parametreler	Çalışma Grupları		P
	Obez Çocuk (n=51) $\bar{X} \pm SD$	Kontrol Grubu (n=40) $\bar{X} \pm SD$	
Glukoz (mg/dL)	87,4±7,81	89,6±6,81	>0,05
İnsülin (µU/mL)	21,0±13,9	9,97±5,25	<0,001
HOMA	4,58±3,31	2,22±1,26	<0,001
TG (mg/dL)	128,4±58,3	80,3±29,2	<0,001
TC (mg/dL)	161,6±33,9	147,4±24,1	<0,05
LDL (mg/dL)	92,0 ±26,8	81,5±21,3	<0,05
HDL (mg/dL)	42,9±9,5	49,8±10,8	<0,05

Obez çocuk ve kontrol grubunun lipit profilleri açısından karşılaştırılmış ve obez çocuklarda TG, TC ve LDL değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek, HDL değerleri ise kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük bulunmuştur (Tablo 4.2). Cruz ve ark. (149) çocuklar için belirlediği dislipidemi kriterleri göz önüne alınarak çocukların TG ve HDL düzeyleri incelendiğinde; obez çocuklardan 22'sinin (%43) dislipidemi tablosunda sahip olduğu bulunmuştur.

Obez ve kontrol grubu biyokimya değerleri açısından karşılaştırıldığında; obez çocukların sdLDL değerlerinin, kontrol grubuna göre yüksek olduğu ancak iki grup arasında anlamlı düzeyde bir fark olmadığı bulundu (Tablo 4.3).

İki grup ET-1, Lip-2, MDA düzeyleri ve PON1 aktivitesi açısından karşılaştırıldığında; obez çocukların kontrol grubuna göre yüksek düzeylere sahip olduğu bulundu ancak anlamlı düzeyde bir fark tespit edilmedi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Obez ve kontrol grubuna ait biyokimya parametreleri

Parametreler	Çalışma Grupları		P
	Obez Çocuk (n=51) $\bar{X} \pm SD$	Kontrol Grubu (n=40) $\bar{X} \pm SD$	
sdLDL (mg/dL)	20,9±11,1	17,2±6,47	>0,05
oxLDL (mU/dL)	70,3±32,0	44,6±16,7	<0.001
CoQ10 (µg/mL)	0,73±0,31	0,50±0,15	<0.001
ET-1 (ng/mL)	0,27±0,19	0,25±0,11	>0,05
Leptin (ng/mL)	15,2±5,44	4,18±2,99	<0.001
Lip-2 (ng/mL)	102,5±47,3	98,3±34,0	>0,05
MDA (nmol/mL)	1,05±0,59	0,87±0,22	>0,05
NO (µM)	8,33±3,80	6,34±4,01	<0,05
PON1 (U/L)	82,1±40,3	78,1±34,7	>0,05

CoQ10, oxLDL, leptin ve NO düzeyleri açısından iki grup karşılaştırıldığında; CoQ10, oxLDL, leptin ve NO seviyeleri obez çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Tablo 4.3).

Tüm çocuklarda tanımlayıcı değerlerin, rutin ve biyokimyasal parametrelerin birbiri ile ilişkileri de incelenmiş buna göre, çocukların TG değerleri; kilo, VKİ, insülin, HOMA, LDL ve TC düzeyleri ile anlamlı düzeyde pozitif ilişki bulunurken, HDL düzeylerinin; VKİ, insülin ve HOMA değerleri ile anlamlı oranda negatif ilişkili olduğu bulunmuştur (Tablo 4.4).

Çocuklarda oxLDL düzeylerinin diğer parametreler ile ilişkisi incelendiğinde; VKİ, TG, TC ve NO ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Çocuklarda CoQ10 düzeylerinin; LDL, VKİ ve TC ile anlamlı düzeyde pozitif ilişkili olduğu görülmektedir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Çocuklarda tüm parametrelerin birbiriyle korelasyonu

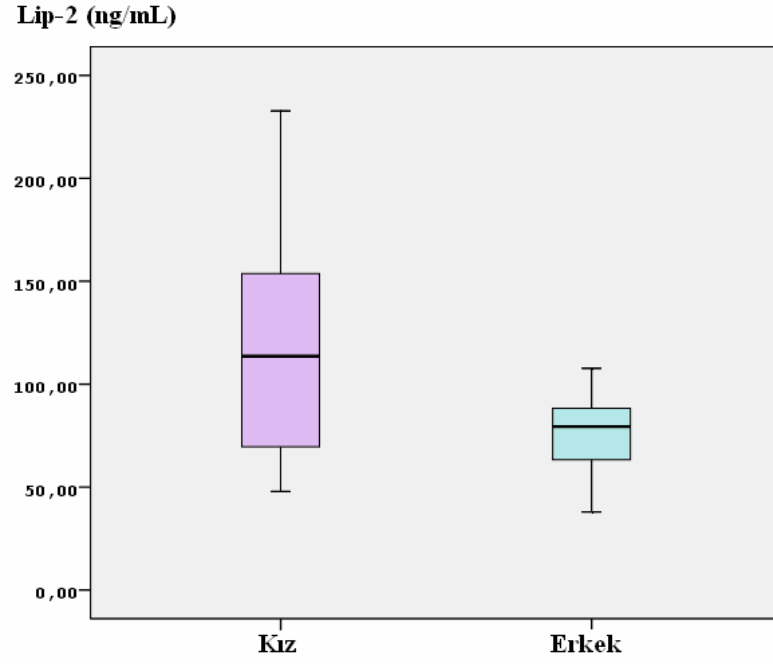
	TG	HDL	oxLDL	CoQ10	Leptin	NO
Yaş					0,38**	
Boy					0,47**	
Kilo	0,38**				0,81**	
VKİ	0,51**	-0,30**	0,27*	0,30**	0,82**	0,27*
İnsülin	0,50**	-0,26*			0,63**	0,39**
HOMA	0,48**	-0,24*			0,60**	0,38**
TG			0,38**			
TC	0,50**		0,27*	0,30**	0,29**	
LDL	0,43**			0,28*	0,24*	
NO			0,50**			

* = $p < 0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı

**= $p < 0,01$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı

Çocukların leptin düzeylerinin diğer parametreler ile korelasyonu incelendiği zaman; LDL, yaş, boy, kilo, VKİ, insülin, HOMA, TC ile anlamlı düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği bulundu. Son olarak çocuklarda NO seviyeleri incelendiğinde; VKİ, insülin, HOMA ve oxLDL ile anlamlı düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği belirlendi (Tablo 4.4).

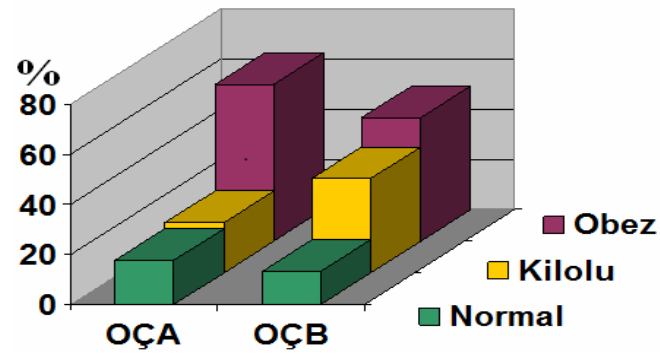
Obez çocuklarda cinsiyet farkı göz önüne alınarak değerlendirme yapıldığında; obez erkek çocukların VKİ, insülin, HOMA, TC, LDL, HDL, CoQ10, NO değerleri; kız çocuklarının değerlerinden yüksek, erkek çocukların TG, ET-1, leptin, oxLDL, MDA, PON1 ve sdLDL değerleri ise; kız çocuklarından düşük bulunmuş ancak iki durumda da anlamlı düzeyde bir fark görülmemiştir. Kız ve erkek çocuklarında Lip-2 düzeyleri karşılaştırıldığında kız çocuklarının Lip-2 seviyeleri, erkek çocuklarının Lip-2 seviyelerinden anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) yüksek bulundu (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: Obez kız ve erkek çocuklarında Lip-2 düzeyleri

4.2.OBEZ ÇOCUKLAR VE EBEVEYNLERİNE AİT BULGULAR

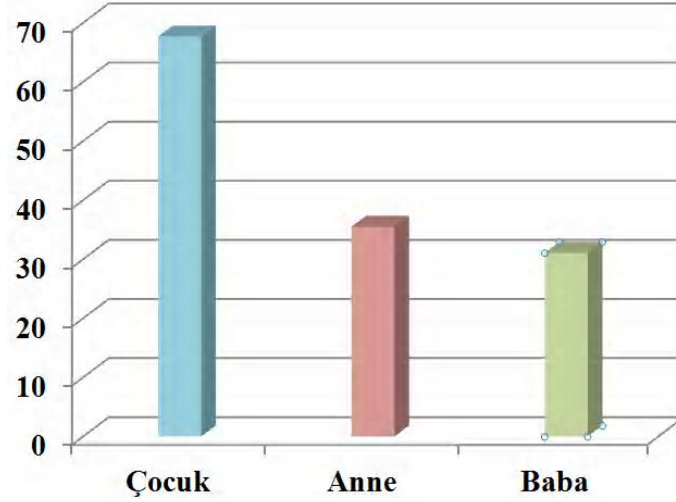
Obez çocuk ve ebeveynlerinin tanımlayıcı değerleri, rutin ve biyokimyasal parametreleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Ebeveynlerin vücut yapıları WHO'nun belirlediği VKİ kriterleri göz önüne alınarak normal kilolu, kilolu ve obez olarak gruplara ayrıldığında; annelerin 8'i (%17,7) normal kilolu, 9'u (%20,0) kilolu ve 28'i (62,2) obez olarak sınıflandırılırken, babaların 6'sı (%13,3) normal kilolu, 17'si (%37,7) kilolu ve 22'si (%49,0) obez olarak sınıflandırıldı (Şekil 4.3).



Şekil 4.3: Vücut kitle indeksi %'leri

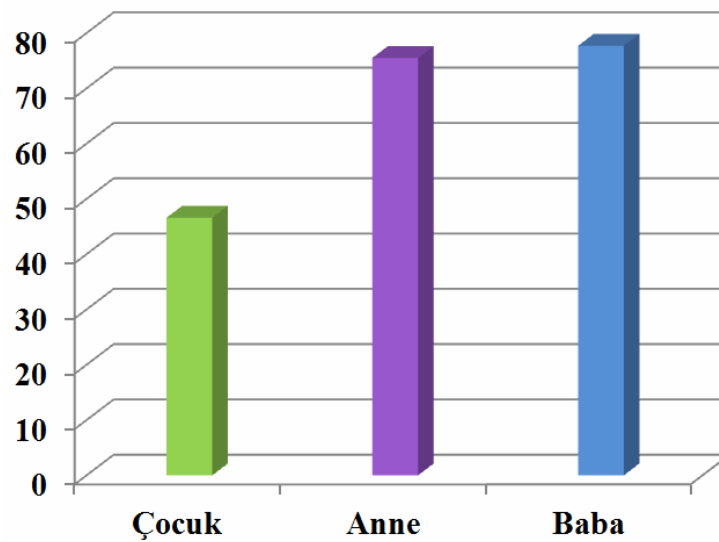
*Obez çocuk anneleri (OÇA) ve babaları (OÇB)

İnsülin direnci tanı kriterleri (148) göz önüne alınarak obez çocuk ve ebeveynlerinin HOMA değerleri incelendiğinde; obez çocuklardan 30'unda (%66,6), annelerden 16'sında (%35,5) ve babaların 14'ünde (%31,1) IR tespit edildi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4: Obez çocuk ve ebeveynlerinden IR'e sahip olanların %'si

Obez çocuk ve ebeveynlerinin TG ve HDL değerleri; Cruz ve ark. (149) çocuklar için belirlediği ve NCEP ile ATP III yetişkinler için belirlediği dislipidemi tanı kriterleri göz önüne alınarak incelendiğinde; obez çocuklardan 21'inin (%46,6), annelerden 34'ünün (%75,5) ve babalardan 35'inin (%77,7) dislipidemi tablosuna sahip oldukları bulundu (Şekil 4.5).



Şekil 4.5: Obez çocuk ve ebeveynlerinden dislipidemisi olanların %'si

Annelerin tanımlayıcı değerleri ile çocuklarının parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde: Annelerin kiloları ile çocukların VKİ, insülin ve leptin düzeyleri anlamlı oranda pozitif yönde, annelerin VKİ değerleri ile çocukların glukoz seviyeleri anlamlı oranda negatif yönde ilişki bulundu (Tablo 4.5).

Annelere ait rutin değerler ile çocuklara ait parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde ise: Annelerin TC değerleri; çocukların TG düzeyleri ile anlamlı düzeyde pozitif ilişkili bulunurken, annelerin HDL düzeyleri; çocukların VKİ ve leptin değerleri ile anlamlı düzeyde negatif ilişkili bulundu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Obez çocuk ve annelerine ait parametreler arasındaki korelasyon

		Obez Çocuk						
		VKİ	Glukoz	İnsülin	TG	oxLDL	Leptin	NO
Anne	Kilo	0,29*		0,31*			0,33*	
	VKİ		-0,31*					
	TC				0,29*			
	HDL	-0,30*					-0,39*	
	oxLDL					0,65**		
	NO					0,37*		0,37*

*= $p < 0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı

**= $p < 0,01$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı

Annelere ait oxLDL düzeyleri ile çocukların oxLDL düzeyleri pozitif yönde ilişkili bulunmuştur. Annelere ait NO değerleri, çocukların glukoz değerleri ile anlamlı düzeyde negatif, çocukların oxLDL ve NO değerleri ile anlamlı düzeyde pozitif yönde korelasyon göstermiştir (Tablo 4.5).

Babaların rutin değerleriyle çocuklara ait parametrelerin ilişkisi incelendiğinde; babaların glukoz değerleri; çocukların TG ve CoQ10 değerleri ile anlamlı düzeyde pozitif ilişkili bulundu (Tablo 4.6).

Babaların TC değerleri ile çocukların VKİ, TC ve CoQ10 değerleri arasında anlamlı düzeyde pozitif ilişki olduğu belirlenirken, babaların LDL değerleri ile çocukların VKİ değerleri arasında ve babaların HDL değerleri ile çocukların CoQ10 düzeyleri arasında anlamlı düzeyde pozitif ilişki olduğu ortaya konulmuştur (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Obez çocuk ve babalarına ait parametreler arasındaki korelasyon

Obez Çocuk									
Baba		VKİ	TG	TC	LDL	oxLDL	NO	CoQ10	
	Glukoz		0,30*						0,37*
	TC	0,46**		0,32*					0,31*
	LDL	0,31*							
	HDL								0,34*
	oxLDL						0,71**		
	NO		0,56**	0,35*	0,32*	0,50**	0,47**		

*= p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı

**= p<0,01 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı

Babalara ait oxLDL düzeyleri; çocuklarının oxLDL değerleri ile anlamlı oranda pozitif ilişki bulunurken, babaların NO değerleri ile obez çocukların TG, TC, LDL, oxLDL ve NO değerleri arasında anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki belirlendi (Tablo 4.6).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Obezite, fiziksel aktiviteyi azaltan, sosyal ve psikolojik sorunlara yol açan, kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Obezite prevalansı hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde artmakta ve erişkinleri olduğu kadar çocukları da gün geçtikçe daha fazla etkilemektedir. Günümüze kadar çocuklardaki obezite sorunu üzerinde pek durulmamış ve “kilolu çocuk sağlıklı çocuktur” anlayışı aileler tarafından yaygın bir biçimde kabul görmüştür. Bugün obezite ile HT, KVH, T2D, dejeneratif artrit, tromboflebit gibi birçok hastalık arasında sıkı bir ilişki olduğu, şişman kişilerde hayat süresinin kısaldığı, ayrıca erişkin şişmanların büyük çoğunluğunda bu durumun başlangıcının çocukluk yaşlarına uzandığı iyi bilinmektedir (15).

Çocukluk obezitesinin oluşmasında, yaşam biçimi, beslenme sıklığı ve şekli, çocuğun doğum kilosu, üzerinde en çok durulan etiyolojik faktörler arasındadır. Çocukluk yaş grubundaki obezitede ebeveyn çocuk ilişkisi de yapılan çeşitli araştırmalarla ortaya konmuştur. Literatürde obez ailelerin çocuklarının obez olma riskinin yüksek olduğu bildirilmektedir. Çocuk ve ergenlik dönemindeki sağlık problemleri, erişkin döneme yansiyabilme özelliği taşıdığı için bu dönemlerdeki sağlık problemlerinin mümkünse önlenmesi, oluşmuşsa da erken fark edilerek tedavi edilmesi önemlidir. Obezite, ülkemizde de son yıllarda en önemli sağlık problemleri arasında gösterilmiş ancak çocukluk çağı obezitesi, üzerinde yapılan çalışmaların yetersiz olması nedeniyle hak

ettiği önemi görememiştir. Bununla birlikte yapılan araştırmalarda çoğunlukla; tedavi, komplikasyonlar, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite, televizyon ve bilgisayar karşısında geçirilen süre gibi özellikler sorgulanmış ancak ebeveynlerin metabolik özelliklerinin çocukları ile ilişkisinin incelendiği herhangi bir çalışma yapılmamıştır. (16,17,154,155).

Obezitenin toplumda yaygın bir sağlık sorunu olduğu göz önüne alınırsa ucuz, kolay uygulanabilir ve doğruluk oranı yüksek bir yöntemin obezitenin tanı ve takibinde kullanılması önemlidir. VKİ'nin obezitenin belirlenmesinde kolay uygulanabilen, spesifik, obezite ile ilişkili hastalıklar ve morbit durumların belirlenmesinde de yardımcı bir parametre olduğu bir çok çalışma ile ortaya konulmuştur (156–158). Candido ve ark. (159) ile Mantovani ve ark. (160), yaptıkları farklı çalışmalar ile VKİ ile vücut yağı arasında güçlü ilişkinin varlığını göstermişlerdir.

Çocuk ve adolesanlarda normal büyümeye bağlı vücut ölçümlerinde ortaya çıkan değişikliklerden dolayı fazla kiloluluk ve obezite tanısı için sabit bir VKİ değeri bulunmamakta, çocuklarda yaşa ve cinse göre VKİ değerleri değişiklik göstermektedir. Bu nedenle araştırmamız sırasında obez ve kontrol grubu çocuklarını belirlerken, Bundak ve ark. (27). Türk çocukları için hazırlamış olduğu VKİ persentil eğrilerini göz önüne aldık.

Çalışmamızda persentil değerleri 95 üzerinde olan çocuklar obez grubu, 5 ile 85 persentil arasında olan çocuklar kontrol grubu olarak belirlendiği için obez çocukların VKİ değerleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti. Candido ve ark. (159) ile Mantovani ve ark. (160) yaptıkları araştırmalardan elde edilen sonuçlar göz önüne alındığında, çalışmamızdaki obez çocukların VKİ değerlerinin vücutlarında artmış yağ dokusunun bir göstergesi olduğunu düşünmekteyiz.

Ebeveynlerin çocukluk obezitesi oluşumundaki rolü yapılan çalışmalarla incelenmiş ve çocukluk çağı obezitesine ebeveynlerin katkısı son yıllarda yayınlanan birçok derleme ve makalenin konusu olmuştur. Üzerinde önemle durulan faktörlere; ebeveynlerin kilosu, yaşam biçimi, yemek çeşidi ve yeme sıklığı, çalışma saatleri, eğitim düzeyi ve anne ile babanın çocuklarının kilosu hakkında endişelenme düzeyinin araştırılması örnek olarak verilebilir (40,161,162).

Çalışma grubumuzdaki obez çocukların ebeveynleri, WHO'nun (26) belirlediği VKİ değerlerine göre incelendiğinde; annelerin %17.7, babaların ise sadece %13.3'ünün

normal kilolu olduğu gör÷lmektedir. Son yirmi yılda obezitenin prevalansında meydana gelen artış ve çocukluk obezitesinde endokrin nedenlerin ve genetik faktörlerin tüm olguların % 10'undan azını oluşturması; çocukluk obezitesi oluşumunda ailesel ve çevresel faktörlerin önemli rol oynadığını ortaya koymaktadır (15).

Bizim bulgularımıza benzer şekilde, çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda obezite geçişinin; evlat edinilen çocuklarda %10–30, çekirdek ailelerde ise %30–50 arasında olduğu bildirilmiştir. Çocuğun obez olma riski; her iki ebeveyni obez ise %80, sadece biri obez ise %40, her ikisi de obez değilse %14 olduğu ifade edilmiştir (15). Mo-suwan ve ark. (163) Tayland'da yaptıkları çalışmada ailede obezite öyküsünün varlığının obezite riskini 3,14 kat arttırdığını ortaya koymuşlardır. Dorosty ve ark. (164) 5 yıllık izleme çalışmasının ardından, çocukluk döneminde obezite için en önemli risk faktörünün aile içi obezite öyküsü olduğunu ifade etmişlerdir.

Çalışmamızın bulguları dikkatle incelendiğinde anne ve babalardan %80–90 gibi büyük bir çoğunluğu kilo problemi olan bireylerden oluşmaktadır. Bununla birlikte yapılan korelasyon analizinde obez çocukların VKİ değerleri ile annelere ait kilo değerleri arasındaki korelasyonun varlığı da göz önüne alınırsa: Çalışma grubumuzdaki obez çocukların kilo probleminde, anne ve babalarının da etkisi olduğu oldukça açıktır ancak bu etkide anne ve babaların oluşturduğu çevresel ve besinsel kaynaklar ile genetik faktörü birbirinden arındırmak oldukça zordur.

Çalışmamızda obez çocuklar ile kontrol grubu karşılaştırıldığı zaman glukoz düzeyleri açısından anlamlı bir farka rastlanmazken, obez çocukların insülin düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulundu. Bu bulgumuza benzer şekilde Kim ve ark. (165) yaptıkları çalışmada, obez ve normal ağırlıktaki çocukları karşılaştırmışlar, obez çocuklarda insülin düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğunu buna karşın glukoz düzeylerinde anlamlı farka rastlanmadığını bildirmişlerdir.

Obez çocuklarda hiperinsülinemiye rağmen normal glukoz düzeyleri insülin direncinin varlığını göstermektedir. İnsülin duyarlılığı en iyi “öglisemik hiperinsülinemik klemp” tekniği kullanılarak değerlendirilmektedir. Ancak klemp tekniğinin invaziv olması pratikte kullanılmasını zorlaştırmakta, bunun yerine açlık glukoz ve insülin değerlerine veya oral glukoz tolerans testi sırasında ölçülen insülin değerlerine göre insülin duyarlılığı değerlendirilmektedir. Bu amaçla insülin sensitivite indeksi ve HOMA

indeksi sıklıkla kullanılmakta ve bu yöntemlerin öglisemik hiperglisemik klemp tekniği ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (166).

Keskin ve ark. (148) obez çocuk ve adölesanlar üzerinde yaptıkları çalışmada HOMA'nın insülin direncinin sensitivitesini ve spesifitesini değerlendirmede kullanılabilir hassas ve kolay uygulanabilen bir indeks olduğu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada HOMA'nın obez çocuk ve adölesanlarda insülin direncini değerlendirmede açlık glukozu\açlık insülini oranından ve kantitatif insülin duyarlılık kontrol indeksinden daha güvenilir olduğunu ortaya koymuşlardır.

Bu çalışmada Keskin ve ark. (148) benzer şekilde, IR'ı değerlendirmek için HOMA indeksini kullandık. Çalışmamızdaki obez çocukların HOMA değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olması ile birlikte obez çocuklardan 33'ünün (%75) IR sahip olması bir bütün olarak değerlendirildiğinde; obez çocuklarda yağ kütlesinin büyümesi ve insülin gereksiniminin artmasına karşın reseptör sayısının yetersiz kalması sebebiyle hiperinsülinemi ve IR oluştuğu düşünülebilir.

Pinhas-Hamiel ve ark. (167) yaptıkları çalışmada insülin bağımsız T2D sıklığının obez adölesanlarda arttığını ortaya koymuşlardır. Colditz ve ark. (168) yaptıkları çalışmada ise, VKİ 35 kg/m² üzerine çıktığı zaman T2D rölaf riskinin 60.9'a kadar yükselme gösterdiği ifade etmişlerdir. Hyponen ve ark. (169) yaptıkları bir çalışmada üç yaşından büyük obez çocuklarda T1D görülme riskinin normal çocuklara göre 2 kat daha fazla ve obezitenin çocuklarda T1D'in risk faktörü olduğunu belirtmektedirler.

Çocukluk obezitesinin prevalansı son 15 yılda Dünyanın birçok bölgesinde iki kattan daha fazla artış göstermiş buda son 10 yılda hiç beklenmedik bir şekilde T2D'li çocukların ve adölesanların sayısında artışa sebep olmuştur (31,167–169). İnsülin direncinin T2D gelişmesinde en önemli risk faktörü olduğu ve Colditz ve ark. (168) çalışma bulguları dikkate alındığında, çalışma grubumuzdaki obez çocuklar kontrol grubuna göre daha yüksek insülin düzeylerine sahip olmalarıyla birlikte obez çocukların %75'inde gözlenen IR göz önüne alındığında: obez çocuklarda T2D oluşması için rölaf riskin %75 düzeylerinde olduğu söylenebilir.

Bu çalışmada glukoz, insülin ve HOMA değerleri açısından obez çocuklar ile ebeveynleri arasındaki ilişki incelendiğinde; çocukların glukoz düzeyleri; annelerinin VKİ değerleri ile anlamlı düzeyde negatif yönde, çocukların insülin düzeyleri; annelerinin kiloları ile pozitif yönde ilişkili bulundu. Yapılan literatür taramasına göre

obez çocuk ve ebeveynlerinin glukoz, insülin ve HOMA düzeyleri açısından değerlendirildiği tek çalışma Kim ve ark. (20) Koreli obez çocuklar ve ebeveynleri üzerinde yaptıkları çalışmadır. Kim ve ark. bu çalışmada çocuklar ve ebeveynleri arasında glukoz ve insülin düzeyleri açısından herhangi bir ilişki bulunmadığını ifade etmiştir. Çalışmamızda obez çocuk ve annelerinin parametreleri arasındaki korelasyon ile birlikte, IR tanı kriterleri göz önüne alınarak HOMA düzeyleri incelendiğinde; obez çocuklardan 30'unda (%66,6), annelerden 16'sında (%35,5) ve babaların 14'ünde (%31,1) IR tespit edilmesi birbiri ile bütünlük gösteren sonuçlardır ve glukoz metabolizması açısından obez çocuk ve ebeveynleri arasındaki ilişkinin en belirgin kanıtıdır.

Obez yetişkinlerde olduğu gibi obez çocuklarda da plazma lipid düzeylerindeki anormalliklere sık rastlanmaktadır. Boyd ve ark. (170) hem kız hem erkek çocuklarda obezite derecesi arttıkça HDL düzeyinde azalma, TC ve LDL düzeylerinde ise artma olduğunu ifade etmişlerdir. Reinehr ve ark. (171) obez çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmalarında, obez çocuklarını sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında serum HDL düzeylerinin düşük olduğunu bulmuşlardır. Dislipideminin KVH için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösteren yeterince kanıt birikmiştir (172). Plazma kolesterol düzeylerinin obez hasta grubunda obez olmayanlara göre 1.5 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiş, diğer bir çalışmada vücut ağırlığındaki %10 oranındaki artışın plazma kolesterol düzeyini yaklaşık 12mg/dL kadar artırdığı bulunmuştur. Ancak obez bireylerde dislipidemi tablosu popülasyonlar ve bireyler arasında farklılık gösterebilmektedir. Bu farklılığa vücuttaki total yağ miktarı ve vücuttaki yağların dağılım alanları etki edebilir. Özellikle vücudun üst kısımlarında yağ birikmesi ile karakterize olan abdominal obezitede T2D, KVH ve mortalite riski fazladır (21).

Çalışmamızda, Boyd ve ark. (170) ile Reinehr ve ark. (171) yaptıkları farklı çalışmalardan elde ettikleri bulgulara benzer şekilde TG, TC ve LDL değerleri obez çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek, HDL düzeylerinin anlamlı oranda düşük bulundu. Ayrıca parametreler arası korelasyon analizinde çocuklarda TG ile TC ve LDL düzeyleri arasında pozitif yönde ilişkinin varlığı gösterilmiştir.

NCEP ve ATP III, yetişkinler için dislipidemi kriterlerini bildirmişlerdir (150). Bu kriterlerin çocukluk çağında farklılık göstereceği gerçeğini göz önüne alan Cruz ve ark. (149) ise NCEP ve ATP III kriterlerini göz önüne alarak yaş ve cinsiyete göre dislipidemi tanı kriterini çocuklar için yeniden düzenlemişlerdir.

Çalışmamızda çocukların lipit profilleri, Cruz ve ark. (149) belirttiği dislipidemi tanı kriterleri dikkate alınarak değerlendirildiğinde; obez çocuklardan 22'sinin (%43) dislipidemi tablosuna sahip olduğunu görmekteyiz. Yapılan korelasyon analizinde kilo ve VKİ ile TG arasında anlamlı düzeyde pozitif, VKİ ile HDL arasında anlamlı düzeyde negatif ilişki bulunması da obez çocuklarda oluşan dislipidemi tablosu ile bütünlük içerisinde olan bulgulardır. Ayrıca çalışmamızda obez çocuklarda tespit edilen IR ve dislipideminin çocuklarda yapılan korelasyon analizi ile de doğrulandığını görmekteyiz. Buna göre insülin ve HOMA değerleri TG ile pozitif korelasyon gösterirken, yine hem insülin hem de HOMA değerlerinin HDL ile negatif ilişkili olduğu görülmektedir. Çalışmamızda elde edilen bu sonuç, obez çocuklar üzerinde yapılan ve benzer bulguların elde edildiği önceki çalışmalar ile de uyumlu görünmektedir. Bu çalışmalardan birinde, Hashemipour ve ark. (173) obez çocuk ve adölesanlarda antropometrik ölçümlerin ve VKİ' nin TC, TG, LDL düzeyleri ile önemli düzeyde korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Benzer şekilde Lunardi ve ark. (174) yaptıkları çalışmada; VKİ'nin yükselmiş TG ve LDL düzeylerinin ve obez çocuklarda gelişen dislipideminin bir belirteci olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Dislipidemi olarak adlandırılan tablonun KVH için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve obez çocuklardan 22'sinin (%43) dislipidemi tablosuna sahip olduğu göz önüne alındığında: obez çocuklarda KVH oluşması için rölatif riskin %43 olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda obez çocuk ve ebeveynleri lipit profilleri açısından değerlendirildiğinde, çocukların VKİ ve leptin değerleri ile annelerinin HDL düzeyleri arasında anlamlı oranda negatif ilişki bulunurken, çocukların TG düzeyleri ile annelerinin TC düzeyleri arasında, çocukların VKİ değerleri ile babalarının TC ve LDL düzeyleri arasında, çocukların TC düzeyleri ile babalarının TC düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Bu ilişkiyi kuvvetlendiren diğer bir bulgumuzda: Cruz ve ark. (149) belirttiği dislipidemi tanı kriterleri dikkate alındığında obez çocuklardan 21'inin (%46,6); NCEP ve ATP III tanı kriterleri göz önüne alınarak yapılan değerlendirmede ise obez çocuk annelerinden 34'ünün (%75,5), babalarından ise 35'inin (%77,7) dislipidemi tablosuna sahip olmasıdır. Çalışmamızdaki obez çocuk ve ebeveynleri arasındaki ilişkiye benzer bulgular, 2010 yılında Kim ve ark. (20) Koreli obez çocuklar

ve ebeveynleri üzerinde yaptıkları çalışmada gösterilmiş ve ebeveynler ile çocukların TG, LDL ve HDL düzeyleri arasında pozitif ilişkili varlığı ortaya çıkarılmıştır.

Obez popülasyonlarda KVH risk faktörleri içerisinde dislipidemi, hipertansiyon ve IR sayılabilir. Son yıllarda bu risk faktörleri arasına sdLDL de dâhil edilmiştir (175). Arisaka ve ark. (176) yaptıkları çalışmada sdLDL'nin insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. sdLDL prevalansı normal ağırlıklı çocuklarda %9,3 (177) iken Miyashita ve ark. (81) obez çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada sdLDL prevalansının %40 civarında olduğu bildirilmişlerdir.

Çalışmamızda obez çocuk ve kontrol grubu sdLDL düzeyleri açısından incelendiğinde Arisaka ve ark. (176) ile Miyashita ve ark. (81) yaptıkları çalışmalardan farklı olarak sdLDL düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklı olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte sdLDL oluşumunda çevresel faktörlerin rol oynadığı, besin içeriği ile LDL partikül boyutu arasında ilişkili olduğu ve sdLDL'nin genetik etkiyle otozomal dominant bir şekilde kalıtıldığı bildirilmiştir (78, 178, 179). Çalışmamızda obez ve kontrol grubunda sdLDL düzeylerinin anlamlı fark göstermemesi, çocuklarda sdLDL oluşumunun çevresel faktörler ile birlikte genetik etkinin de rol oynadığı söylenebilir. Bu düşüncemizi kuvvetlendiren bir çalışma da 2010 yılında Taşçılar ve ark. (180) Türk çocuklarında yaptıkları çalışmadır. Bu çalışmada Taşçılar ve ark. bizim çalışmamıza benzer şekilde obez çocuklarda sdLDL düzeylerini yüksek bulmalarına rağmen anlamlı düzeyde bir fark olmadığını göstermişlerdir. Bununla birlikte çalışmamızda sdLDL açısından obez çocuklarda kontrol grubuna benzer sonuçların alınması ile birlikte obez çocuklar ile ebeveynleri arasında sdLDL açısından bir ilişkinin gözlenmemesi de, literatüre uygun şekilde sdLDL genetik geçişli olduğunu desteklemektedir.

Obezite günümüzde yetişkinlerde olduğu kadar çocuklar arasında da yaygınlaşırken bir taraftan da KVH'nın hızla artmasının da temel kaynağını oluşturmuştur. Koroner kalp hastalıklarının erken işaretleri olan yağlı çizgilerin oluşumunun çocukluk çağında başladığı, adolesan yaşlarda hızla arttığı ve VKİ ile korelasyon gösterdiği yapılan çalışmalarla ortaya çıkarılmıştır. Otopsi çalışmaları da aterosklerotik süreçlerin çocukluk çağında başladığını doğrulamaktadır. Obezite ve T2D gibi yaygın metabolik düzensizliklerde oksidatif stresin oynadığı rol üzerine son zamanlarda hızla artan bir ilgi vardır. Bazı çalışmalarda oksidatif stres ve inflamatuvar süreçlerin, vasküler patoloji, T2D ile IR, obezite, dislipidemi ve hipertansiyon ile karakterize metabolik sendromun

gelişiminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (181,182). Bununla birlikte abdominal bölgede yağ toplanmasının oksidatif stresin KVH üzerine olan etkisini daha da artırdığı ifade edilmiştir (183).

Aterosklerozis ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin temel kaynağını, köpük hücre ve yağlı çizgilerin oluşumunda önemli rol alan LDL'nin oksidasyonu oluşturmaktadır. Couillard ve ark. (131) yaptıkları çalışmada, oksidatif stres göstergesi olarak ölçülen oxLDL düzeylerinin abdominal obezite ve inflamasyon ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Atabek ve ark. (184) ise obez çocuklar üzerinde yaptıkları bir çalışmada; obez çocuklarda aterosklerozis oluşumunda ve ilerlemesinde oksidatif stresin anahtar bir rol oynadığını ortaya koymuşlardır. De Souza ve ark. (145) obezite durumunda, endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda obez ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; obez çocuklarda oxLDL düzeyleri anlamlı oranda yüksek bulunurken ve çocuklarda oxLDL düzeylerinin VKİ, TC, TG ve NO seviyeleri ile anlamlı düzeyde korele olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamıza benzer şekilde obez çocuklar üzerinde yapılan diğer bir çalışmada, Kelly ve ark. (185) obez çocukların oxLDL düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada oksidatif stresin bir göstergesi olarak ölçülen oxLDL'nin; VKİ, vücut yağ yüzdesi, bel çevresi, obezite ve IR ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir. oxLDL ve insülin seviyelerinin ilişkili olduğunu gösteren diğer bir çalışmada Park ve ark. (186) tarafından yapılmış ve bu çalışmada oxLDL düzeylerinin obeziteden bağımsız bir şekilde IR ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Kelly ve ark. (185) ile Park ve ark. (186) yaptıkları farklı araştırma bulguları göz önüne alındığında, çalışmamızdaki çocuklarda her ne kadar oxLDL ve insülin düzeyleri birebir ilişkili olmasa da, obez çocukların oxLDL ve insülin seviyelerinin kontrol grubundan yüksek olması ile birlikte obez çocukların %75'inde gözlenen IR bir bütün olarak değerlendirildiğinde oxLDL ve IR obez çocuklarda dolaylı yoldan da olsa ilişkili olduğunu göstermektedir.

Kelishadi ve ark. (187) obez çocuklarda uygulanan yaşam değişikliği sonucunda oxLDL düzeylerinin karotid intima media kalınlığıyla korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir.

Diğer taraftan Kimber ve ark. (188) yaptıkları bir çalışmada glukoz ve fruktoz içeren tatlandırıcıların insülin ve lipit metabolizmasına etkisini araştırmışlar ve glukoz yerine, fruktoz içerikli tatlandırıcılarla hazırlanmış içecek verilen kilolu ve obez bireylerde

insülinin sensitivitesini azalttığını, lipit profil düzeylerini etkilediğini, plazma TG konsantrasyonunu %10 düzeyinde artırdığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada benzer şekilde glukoz yerine fruktozlu içecek kullanımının oxLDL düzeylerinde artışa sebep olduğu bildirilmiştir.

Kelishadi ve ark. (187) ile Kimber ve ark. (188) yaptıkları bu çalışmalar dikkate alındığında oxLDL oluşumunda yaşam biçimi ve diyetel faktörlerin rol oynadığı ortaya çıkmaktadır. Bu sonuç çalışmamızda oxLDL açısından, obez çocuk ve ebeveynleri arasında ilişkinin nedenini de açıklar niteliktedir. Obez çocuklar ve ebeveynleri oxLDL düzeyleri açısından incelendiğinde; obez çocukların oxLDL düzeylerinin hem anne hem de babalarına ait oxLDL düzeyleri ile pozitif ilişkili olduğu görülmektedir. Bununla birlikte çocukların oxLDL düzeylerinin yine hem anne hem de babalarına ait NO düzeyleri ile pozitif ilişkili olması dikkat çekici bir durumdur. Benzer şekilde çocuklarda yapılan korelasyon analizinde oxLDL düzeyleri ile NO seviyelerinin pozitif korele olması alınan bu sonuçlar ile bütünlük gösteren bulgulardır. Bu bulgular bize çalışmamızdaki obez çocuklar ile ebeveynlerinin oxLDL düzeyleri açısından ilişkisinin yaşam biçimi ve besinsel faktörlerin rol oynadığını göstermektedir. Ancak oxLDL oluşumunda bu faktörlerin yanında genetik etkinin de olabileceğini de göz ardı edilemeyeceğini düşünmekteyiz.

2007 yılında Yan ve ark. (65), 2008 yılında Kanaka-Gantenbein ve ark. (67) yaptıkları farklı araştırmalar ve daha birçok klinik, hayvansal ve hücrel çalışmalarda Lip-2'nin obezite, diyabet, inflamasyon gibi komplikasyonlarla ilişkili olan ve adipokin ailesinin yeni bir üyesi olduğu bildirilmiştir. Hemdahl ve ark. (189) yaptıkları çalışmada Lip-2'nin aterosklerotik plak ve miyokard infarktisinde arttığını bildirmiştir. Wang ve ark. ise (61) yaptıkları araştırmada obez kişilerin Lip-2 konsantrasyonlarının, normal kilodaki bireylere göre daha yüksek olduğunu ayrıca Lip-2 seviyelerinin dislipidemi, hiperinsülinemi, hiperglisemi ve IR ile ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir.

Yapılan literatür taramasında Lip-2 seviyelerinin obez çocuklarda yeterince incelenmediği, ülkemizde ise yetişkinlerde böbrek hasarı, KVH, PCOS gibi rahatsızlıklar ile Lip-2 ilişkisinin araştırıldığının ancak gerek çocukluk obezitesi gerekse obez çocukların ebeveynleri ile birlikte değerlendirildiği herhangi bir çalışmanın yapılmadığı gözlemlendi. Çalışmamızda obez çocukların Lip-2 seviyeleri kontrol grubunun sonuçları ile karşılaştırıldığında yüksek bulundu ancak anlamlı düzeyde bir sonuca

rastlanmadı. Bu bulgumuza benzer şekilde, Kanaka-Gantenbein ve ark. (67) kız çocukları üzerinde yaptıkları çalışmada; leptin, adiponektin, hs-CRP ile VKİ arasındaki ilişkinin obez çocuklar ve yetişkinlerde birbirine benzer sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir. Ancak Lip-2'nin yetişkinlerden farklı olarak IR varlığına rağmen VKİ ile korele olmadığını ve ifade etmişlerdir.

Corripio ve ark. (69) prepübertal obez çocukları üzerinde yaptıkları çalışmada obez çocuklar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında obez çocukların Lip-2 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada 2 yıllık izleme sonucunda kilo veren çocuklarda ölçülen Lip-2 düzeylerinde ise anlamlı oranda bir fark bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda, Kanaka-Gantenbein ve ark. (67) bulguları ile uyumlu olarak obez çocuk ve kontrol grubu arasında anlamlı düzeyde fark gözlenmedi.

Obez çocuklarda cinsiyet farkı göz önüne alınarak yapılan değerlendirmede, obez kız ve erkek çocukları arasında anlamlı oranda sadece Lip-2 düzeyleri açısından fark bulunmuş ve kız çocuklarında Lip-2 seviyeleri erkek çocuklarına göre yüksek saptanmıştır. Kirchengast (190), obez çocuklarda yağ dokusu üzerine cinsiyet farklılığını araştırdığı çalışmada obez kız çocuklarında yağ dokusunun ve dağılım alanlarının erkek çocuklara göre daha farklı olduğunu erkeklerde ise kas kütlelerinin anlamlı düzeyde kız çocuklarından fazla olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Komiya ve ark. (191) kız çocuklarında yağ doku yüzdesini ve dağılımını erkek çocuklardan anlamlı düzeyde farklı bulmuşlardır.

Literatürde bildirilen Lip-2'nin bir adipokin olarak yağ dokusu ile ilişkili olması ve Kirchengast (190) ile Komiya ve ark. (191) yaptıkları farklı çalışmalar ile ortaya çıkarttıkları, kız çocuklarının yağ dokusu yüzdelерinin ve dağılım alanlarının erkek çocuklardan farklı olduğu bilgisi göz önüne alındığında: Çalışmamızda obez kız çocuklarında erkek çocuklara göre yüksek bulunan Lip-2 düzeylerinin kız çocuklarında vücuttaki total yağ miktarı ve vücuttaki yağların dağılım alanları ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca çalışmamızda cinsiyet farkı göz önüne alındığında her ne kadar anlamlı oranda farklılık göstermese de leptin düzeylerinin kız çocuklarında yüksek oluşu kız çocuklarında artmış olan yağ dokusu düşüncesini destekler niteliktedir.

Cinsiyet farkı göz önüne alındığında, leptine benzer şekilde anlamlı düzeyde olmasa da kız çocuklarında TG, ET-1, sdLDL, oxLDL, MDA, ve PON1 seviyelerinin erkeklere

göre daha yüksek olması, kız çocuklarının artan yağ dokusundan dolayı oksidatif strese daha yatkın olduğunu ortaya koymaktadır.

Hipotalamo-hipofizer işlevdeki değişiklikler obezitenin nedenlerindedir ve leptinin çocukluk çağı obezitesinin gelişiminde rolü olup olmadığı yapılan birçok araştırmaya konu olmuştur. Zhang ve ark. (192) Çinli adölesanlar üzerinde yaptıkları çalışmada KVH ile ilişkili olan yağ dokusunun korelasyonunu incelemişler; hem erkek hem de kızlarda yağ doku yüzdesi ile leptinin ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Kim ve ark. (193) Koreli çocuklarda leptinin yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkisini araştırmışlar ve kontrol grubuna göre iki kat yüksek olan leptin seviyeleri ile karşılaşmışlardır.

Çalışmamızda leptin düzeyleri açısından obez ve kontrol grubunun karşılaştırıldığında; obez çocukların, kontrol grubuna göre anlamlı oranda ve yaklaşık üç kat yüksek leptin seviyelerine sahip oldukları görülmüştür. Çalışmamıza benzer bulguların elde edildiği ülkemizde yapılan diğer bir araştırmada ise Aygün ve ark. (194) obez çocuklar üzerinde yaptıkları bir araştırmadır; bu çalışmada Aygün ve ark. leptin seviyesinin yağ dokusunun miktarı ile ilişkili olduğunu aynı zamanda ağırlıktaki azalma ile birlikte seviyelerinin düştüğünü de ortaya koymuşlardır.

Obezite oluşumunun, yalnızca konjenital leptin yokluğundan kaynaklanmadığı, diğer bir nedeni de leptin direnci olduğu göz önüne alındığında (195): Kontrol grubuna göre obez çocuklarda leptin düzeylerinin üç kat yüksek bulunması, obez çocuklarda leptin direncinin oluştuğunun en açık göstergesidir. Leptin direncini yenmek için daha yüksek leptin düzeyi gerekir, bunun için yağ dokudan daha çok leptin salgınır, daha çok leptin salgınması ise yağ dokunun artışına yol açarak çocuklardaki obezite oluşumunda etkili olmaktadır. Bununla birlikte çocuklara ait tüm parametrelerin birbiri ile korelasyonu dikkatle incelendiğinde: leptin düzeylerinin; VKİ, yaş, boy, kilo, insülin, HOMA, LDL, TC ile ilişkili olduğunu görmekteyiz. Bu da bize artan yağ dokusuna bağlı olarak yükselmiş leptin düzeylerinin sadece yağ dokusu değil, lipit metabolizması ve insülin dahil olduğu enerji metabolizması ile ilişkisini gösterir. VKİ'nin diğer parametreler ile korelasyonu leptin kadar çok yönlü olmaması, çocukluk obezite tanısı konurken leptin düzeylerinin kullanılması ile daha doğru bir değerlendirme yapılabileceği düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda obez çocukların leptin seviyelerinin annelere ait kilo düzeyleri ile pozitif, annelerin HDL değerleri ile negatif korelasyon gösterdiğini görmekteyiz. Bu

bulgumuzu karşılaştırabileceğimiz tek çalışma yine Kim ve ark. (20) Korede obez çocuklar ve ebeveynleri üzerinde yaptıkları çalışmadır. Bu çalışmada Kim ve ark. obez çocuk ve ebeveynlerinin leptin düzeyleri açısından anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada ebeveynlere ait kilo değerlerine göre leptin düzeylerinin, çocuklarının obezitesini erkenden tanımlamada daha hassas olduğunu ifade etmişlerdir. Yine aynı çalışmada, yüksek leptin seviyelerine sahip ebeveynlerin çocuklarının obezite için risk grubunda olduğunu ve bu çocukların obezitenin daha oluşmadan engellenmesinde birer hedef olarak düşünülmesi gerektiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda enerji metabolizması ile ilişkili olduğu bilinen ve antioksidan sistemde rol oynayan CoQ10 düzeyleri de incelendi ve obez çocuklarda CoQ10 düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Bu bulgumuz ile uyumlu olan bir çalışmada Gvozdjakova ve ark. (126) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmaya göre obez çocuklar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; obez çocuklarda CoQ10 düzeyleri ile TC/CoQ10 ve HDL/CoQ10 oranları yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada obez çocuklarda TC/CoQ10 ve HDL/CoQ10 oranlarının obezitenin yol açtığı komplikasyonlar için belirteç olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir.

Koenzim Q10'un serbest radikal çöpçüsü olarak görev yapıp oksidatif stresi baskıladığı bilinmektedir (122,123,196). Kaikkonen ve ark. (197) yaptıkları çalışmada, CoQ10'un oksidatif stresi azalttığını, in vivo ortamda antioksidan kapasiteyi artırdığını bildirmişlerdir. Sohet ve ark. (122) ise koenzim Q10'u takviye olarak kullandıkları çalışmada farelerde doku peroksidlerinden bağımsız olarak; CoQ10 takviyesinin glukoz toleransı artırdığını ve karaciğer stresinin gen ekspresyonlarını azalttığı bulmuşlardır. Lee ve ark. (198) yaptıkları bir çalışmada; CoQ10 takviyesinin, inflamasyon belirteçleri üzerine etkisini araştırmışlar, CoQ10 takviyesi alan grubun kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek plazma CoQ10 seviyelerine sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Kaikkonen ve ark. (197), Sohet ve ark. (122), Lee ve ark. (198) yaptıkları farklı çalışmalarda ortaya çıkan sonuçlar ile çalışmamızda obez çocuklarda CoQ10 düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek olması bir bütün olarak değerlendirildiğinde: Obez çocuklarda yükselen CoQ10 düzeylerinin, obez çocuklarda artan yağ dokusu ile ilişkili oksidatif strese karşı antioksidan bir etki oluşturabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte çalışmamızda lipit peroksidasyonunun son ürünü

olan MDA seviyelerinin ve antioksidan sistemin diğ er bir üyesi olan PON1 aktivitelerinin obez çocuk ve kontrol grubunda fark göstermemesi bu düşüncemiz ile uyumlu gözük en diğ er bulgumuzdur. Lee ve ark. (199) 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada CoQ10 takviyesi verilen korener arter hastalarında MDA düzeylerinin CoQ10 konsantrasyonu ile negatif ilişkili olduğunu bununla birlikte bu hastalarda süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitelerinin CoQ10 düzeyleri ile pozitif ilişkili olduğunu göstermeleri CoQ10' un obez çocuklardaki rolü ile ilgili düşüncelerimizi destekler niteliktedir.

Obezitenin oluşumunda metabolik düzenleyici olan kahverengi yağ dokusunda, termogenez için gerekli UCP'ler bulunur; CoQ10 bu proteinler ve oksidatif fosforilasyonda önemli rol oynayan en az 3 mitokondriyal enzim (kompleks I,II,III) için kofaktör olarak görev alır (116). Bu sebeple obezite ve CoQ10'un ilişkisine literatürde birçok kez vurgu yapılmıştır ancak CoQ10'un obezitenin oluşumundaki rolü konusunda herhangi bir patomekanizma ortaya konulmamıştır.

Butler ve ark. (124) obez çocuklar ve prader willi sendromlu çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada; prader willi sendromlu çocuklarda normal çocuklara göre daha düşük CoQ10 seviyeleri gözlerken, obez çocuklar ile normal çocuklar arasında anlamlı düzeyde bir fark bulamamışlardır. Menke ve ark. (125) obez çocuklar ve kontrol grubunda CoQ10 düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmada ise obez çocuklar ve kontrol grubu arasında CoQ10 düzeyleri açısından önemli düzeyde bir fark olmadığını ve metabolik sendromlu obez kişilerde CoQ10 düzeylerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Schmelzer ve ark. (123) ise yaptıkları çalışmayla; CoQ10 takviyesinin, yağ asidi oksidasyonunda ve termogenezde önemli bir rol oynayan PPAR α gen ekspresyon düzeylerini artırdığını buna karşılık yağ asidi ve kolesterol sentezinde rol oynayan genlerin ise ekspresyonunu azalttığını göstermişlerdir.

Her ne kadar araştırmamızda PPAR α gen ekspresyon düzeyleri incelenmese de bu molekölün termogenez ve yağ asidi oksidasyonunda rol oynaması sebebi ile obez çocuklarda yükselen CoQ10 seviyelerinin PPAR α oluşumunda meydana gelen bir defekt ile yakından ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda obez çocuklarda artan CoQ10 düzeyleri ile birlikte, çocuklarda tüm parametrelerin birbiri ile korelasyonu incelendiğinde CoQ10'un; VKİ, TC ve LDL ile ilişkili olması da CoQ10'un obez

çocuklardaki enerji metabolizmasında önemli bir yeri olan PPAR α ile ilişkili olduğu fikrini güçlendirmektedir.

Çalışmamızda obez çocuklar ile ebeveynlerine ait parametrelerin korelasyon analizinde CoQ10 düzeyleri açısından obez çocuklar ve ebeveynlerinin arasında birebir ilişki gözlenmedi. Bununla birlikte çocuklara ait CoQ10 düzeylerinin babaların glukoz, TC, HDL değerleri ile anlamlı oranda pozitif ilişkili olduğu tespit edildi. Bu sonuç ile birlikte, literatürde bildirildiği gibi CoQ10'un PPAR α üzerinden lipit metabolizması ile ilişkili olduğu bilgisi göz önüne alınırsa: Babalara ait lipit düzeylerinin, çocuklarının CoQ10 düzeyleri ilişkili olmasında, obez çocuk ve babaların lipit profilleri ve enerji metabolizması açısından ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu düşüncemiz, çalışmamızda yapılan korelasyon analizi sonucunda obez çocuklara ait lipit düzeylerinin babalarının lipit seviyeleri ile ilişkisi olmasıyla da desteklenmektedir.

Çalışmamızda dâhil edilen ve enerji metabolizmasında rol alan diğer bir molekülde NO'dir ve yapılan istatistiksel analizde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında obez çocuklarda NO düzeylerinin anlamlı oranda yüksek olduğu görülmektedir. Nitrik oksit merkezi sinir sisteminde mesajcı olarak rol alan, güçlü bir vazodilatör ve serbest radikal özelliğinin yanında enerji metabolizması ve IR ile ilişkili bir moleküldür (144). Obez ve normal ağırlıklı fareler üzerinde yapılan çalışmalarda NOS inhibitörlerinin kullanımının, anoreksijenik bir etki oluşturduğu ve ağırlık kazanımını azalttığı (200), bununla birlikte yağ asidi oksidasyonu ve termogenezde rol oynayan PPAR ailesi üzerinde de etkili bir molekül olduğu bildirilmiştir (147).

Enerji metabolizmasında rol oynaması ve CoQ10'a benzer şekilde PPAR ailesi üzerinde etkili olması NO ve CoQ10'un çalışmamızdaki obez çocuklarda ilişkili olabileceği düşüncesini uyandırdı. Her ne kadar yapılan korelasyon analizinde doğrudan böyle bir ilişkinin varlığı gözlenmese de, obez çocuklarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CoQ10 düzeyleri ile birlikte NO seviyelerinin de yükselmesi ve VKİ ile hem NO hem de CoQ10'un pozitif ilişkili bulunması, dolaylı yoldan da olsa olası bir ilişkinin varlığına işaretler. Bu düşüncemizi destekleyen bir çalışma, Tsai ve ark. (201) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada CoQ10 takviyesinin; NO, nitrotirozin, eNOS ve iNOS üzerine etkisini araştırmışlar ve CoQ10'un, eNOS ve nitrotrozini baskıladığını, iNOS oluşumunu ve NO biyoyararlılığını önemli düzeyde artırdığını belirtmişlerdir. Tsai ve ark. (201) bulguları dikkate alındığında çalışmamızda obez çocukların CoQ10

seviyelerinin bu çocuklarda eNOS ekspresyonunu azaltıp iNOS ekspresyonunu ise artırarak NO seviyelerinin yükselmesine sebep olabileceğini düşünmekteyiz.

İskelet kasında ve yağ dokusunda L-NAME uygulanmasının, termogenezin gerçekleşmesinde önemli bir rolü olan UCP-1 ile UCP-3'in seviyelerini yükselttiği daha da önemlisi kaslarda yağ oksidasyonunda merkezi bir rol oynayan PPAR δ düzeylerini artırdığını göstermişlerdir. Mitokondride NO'in mitokondriyal NOS tarafından sentezlenmesinin oksijenin kullanımını ve solunumu yavaşlattığı bulunmuştur (147, 202).

Çalışma bulgularımız dikkatle incelendiğinde obez çocuklarda artan NO'nun ve yapılan korelasyon analizinde, NO düzeylerinin; insülin, HOMA ve VKİ ile pozitif yönde korelasyon göstermesi; NO'nun literatür ile uyumlu olarak çalışma grubumuza dahil edilen obez çocuklardaki enerji metabolizması ve yağ dokusuyla ilişkili olduğunun en açık belirtisidir. Bu düşüncemizi destekleyen çalışmalardan biride Morley ve ark. (203) fareler üzerinde yaptıkları çalışmadır: Buna göre L-NAME verilen farelerde kilo kazanımının ve yiyecek alımının önemli düzeyde azaldığı bunun sonucunda NO'in enerji metabolizmasında önemli bir rol oynadığını da gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalar NO enerji metabolizmasında PPAR ve UCP etkili olmasının yanında iştahı düzenleyen leptin ile de karşılıklı ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışmalardan birisinde Calapai ve ark. (200) nNOS ekspresyonunun yüksek olduğu farelerde leptinin iştahı baskılayan etkisinin oldukça azaldığını göstermişler ve bunuda NO'in leptinin fonksiyonunu azaltması olarak yorumlamışlardır.

Çalışmamızda elde edilen yüksek NO düzeyleri yanında, NO'in çocuklarda VKİ ile korelasyon göstermesi: NO'in leptin hormonu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu düşüncemizi destekleyen diğer bir bulgumuz ise çalışmamızdaki obez çocukların kontrol grubuna göre yaklaşık üç kat yüksek leptin düzeylerine sahip olmasıdır. Ancak NO ve leptin arasındaki bu ilişkinin yönü tam netleşmemiştir. Çünkü yapılan çalışmalarda NO'nun leptin için önemli bir nihai hedef olduğu, leptinin, NOS'u direkt etkileyerek NO'nun oluşumunu artırabileceği de bildirilmiştir (204,205). Bu çalışmalardan birisi de, Beltowski ve ark. (206) ratlar üzerinde yaptıkları çalışmadadır, bu çalışmada leptin uygulanmasının ardından plazmada NO metabolitleri olan nitrit ve nitratın; 1,2 ve 4. saatlerde sırasıyla %32.5, %58.0, ve %29.7 oranında arttığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada L-NAME uygulamasının leptin tarafından uyarılan

plazma NO metabolitlerindeki yükselmeyi engellediği bildirilmiştir. Bu çalışmalar dikkate alındığında NO ve leptin arasındaki ilişkinin tek taraflı olmadığı NO'in leptini etkilemesinin yanında leptinden de etkilenebileceği ortaya çıkmaktadır.

Çalışma grubumuzdaki obez çocuklarda NO'in IR ile de ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bu düşüncemiz, korelasyon analizinde çocukların NO düzeyleri ile insülin ve HOMA değerlerinin anlamlı oranda pozitif ilişki göstermesi ve obez çocukların NO ve insülin seviyelerinin yüksek olması ile birlikte, %75'inde gözlenen IR bulgusu ile kuvvetlenmektedir. Bu fikrimizle uyumlu olan çalışmalarda bulunmaktadır. Bu çalışmalardan biriside, Perreault ve ark. (207) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada iNOS gen transkripsiyonu baskılanmış olan farelerde; yüksek yağlı diyetle ilişkili IR oluşumuna karşı koruyucu etki gösterdiği için, NO'in IR patogenezinde rol oynadığı belirtilmiştir. Benzer şekilde Shimabukuro ve ark. (208) NOS'un inhibisyonu ile insülin salgılanmasının azaldığı bildirilmiştir. Diğer taraftan Kim ve ark. (209) yaptıkları bir çalışmada bizim çalışmamızla uyumlu olarak insülin seviyelerinin artmasıyla doğru orantılı olarak NO üretiminin de arttığını bulmuşlardır.

Obez çocuklar ve ebeveynleri NO düzeyleri açısından incelendiğinde; obez çocuklar hem anne hem de babaları ile anlamlı oranda ve pozitif yönde ilişkili bulunmuştur. Bu bulgu ve obez çocuk ebeveynlerinden %80-90 gibi büyük bir çoğunluğun kilo problemi yaşadığı bulgusu birlikte değerlendirildiğinde: Enerji metabolizmasında gerek yağ asidi oksidasyonunda görevli PPAR δ düzeylerine etkisi ile bilinen ve termogenezde görevli UCP ile ilişkisi ortaya çıkarılan gerekse iştahı düzenleyen leptin hormonu ile karşılıklı ilişkisi bulunan NO'in ailesel kaynaklı olabileceğini, hem anne hem de baba ile ilişkili olarak NO düzeylerinin korelasyon gösterdiğini görmekteyiz. Çocuklar ile ebeveynler arasındaki NO ilişkisi bununla da sınırlı kalmamış, obez çocukların oxLDL düzeylerinin hem anne hem de babalara ait NO düzeyleri ile pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte Tsai ve ark. (201) yaptıkları çalışmada NO ve CoQ10'un ilişkisine dikkat çekmişler ve CoQ10 takviyesinin iNOS'u uyardığını göstermişlerdir. Obez çocuklar ve babaları arasında yapılan korelasyonda obez çocuklara ait CoQ10 düzeyleri ile babalarının lipit profilleri arasındaki pozitif ilişki ile babalarına ait NO düzeyleri ile çocukların lipit profilleri arasındaki ilişki bizlere CoQ10 ve NO düzeylerinin ilişkili olduğunu bir kez daha göstermektedir.

Ayrıca protein açısından yetersiz, karbonhidrat ve yağ açısından ise zengin diyetle beslenmenin hipertansiyona sebep olduğu bunu kompanse etmek için endotel dokudan daha fazla NO salındığı yapılan araştırmalar ile ortaya konulmuştur (210–212). Bu bulgular göz önüne alındığında, çalışmamızda hem obez çocuklarda hem de ebeveynlerinde artan NO düzeylerinin protein açısından yetersiz, karbonhidrat ve yağ açısından da zengin diyetle beslenmenin sonucu yükselerek enerji metabolizmasını olumsuz yönde etkilediğini düşünmekteyiz.

Metabolik ve hemodinamik homeostaziste, NO ve ET-1 üretiminin dengesi çok önemlidir, bu nedenle NO'in yanında ET-1 düzeylerinin de değerlendirilmesi endotel doku dolayısıyla KVH açısından önem taşımaktadır (213,214). Obezite anında dolaşım ET-1 kaynağı tam olarak bilinmese de obez bireylerde, plazma ET-1 seviyelerinin yükseldiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (137). Bu çalışmalardan birisinde van Harmelen ve ark. (140) obez ve normal kilolu bireyleri karşılaştırılmışlar ve obezite ile birlikte ET-1 düzeylerinin de arttığını bulmuşlardır.

Çalışmamızda obez çocukların ET-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu gözledik ancak van Harmelen ve ark. (140) yaptıkları çalışmadan farklı olarak anlamlı düzeyde bir değişiklik tespit etmedik. ET-1 düzeylerinin literatürde belirtildiği üzere yetişkin obezlerde yüksek olmasına rağmen çalışmamızdaki obez çocuklarda kontrol grubu ile benzer sonuçların alınmasında yaş faktörünün etkili olduğunu düşünmekteyiz. Bu düşüncemiz Sato ve ark. (215) yaptıkları çalışmalar ile uyumlu gözükmektedir. Bu çalışmalarda yaş artışı ile birlikte ET-1 seviyelerinin arttığı buna bağlı olarak endotel disfonksiyon sıklığında da artışın olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde yaşın endotel doku üzerine olan etkisini araştırıldığı bir çalışmada Toprakçı ve ark. (216) farklı yaş gruplarının dâhil edildiği sağlıklı bireyler üzerinde yaptıkları çalışmada NO düzeylerinin yaş ile birlikte azaldığını bildirmişlerdir.

Lipit peroksidasyonunun kolay ölçülebilen bir göstergesi olan MDA düzeyleri erişkinlerde birçok patolojik durumlarda incelenmiş ve azda olsa çocuklarda ki seviyeleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Davi ve ark. (217) abdominal yağ birikimi derecesi ile artmış lipit peroksidasyonu arasında ilişki olduğunu ifade ederken, Yılmaz ve ark. (33) obez çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada MDA seviyelerini kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. Diğer taraftan Myara ve ark. (218) yaptıkları

çalışmada obez kişilerde MDA seviyelerinin yağ dokusu ile ilişkili olmadığını ve kontrol grubu ile benzer sonuçların elde edildiğini bildirmişlerdir.

Bu çalışmada Yılmaz ve ark. (33) yaptıkları çalışmadan farklı olarak obez çocuklarda kontrol grubuna göre MDA konsantrasyonunun anlamlı değişiklik gözlenmedi. Bu bulgumuz, Myara ve ark. (218) yaptıkları çalışmanın sonuçları ile de uyumlu gözükmektedir. Bununla birlikte Lee ve ark. (199) koroner arter hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada; CoQ10'un takviye olarak verildiği grupta, verilmeyen gruba göre MDA seviyelerinin düşük olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda CoQ10 seviyeleri göz önüne alındığında obez çocuklarda kontrol grubuna göre yüksek düzeyde çıkması CoQ10'un antioksidan etki göstererek obez çocuklarda MDA seviyelerinin yükselmesini engellemiş olabileceği ihtimalini akla getirmektedir. Bu düşüncemizi destekleyen diğer bir bulgumuz da PON aktivitesinin obez çocuklar ve kontrol grubunda benzer sonuçlar vermesidir. Yine Lee ve ark. (199) CoQ10'un takviye olarak verildiği bireylerde, verilmeyen bireylere göre katalaz ve süper oksit dismutaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitesinin arttığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda obez çocuklarda yükselen CoQ10 seviyeleri göz önüne alındığında; obez çocukların PON1 aktivitesinde herhangi bir azalmanın gözlenmemesi, CoQ10 düzeylerinin PON1 aktivitesindeki olası bir düşüşü engellemiş olabileceği ihtimalini akla getirmektedir. PON1 düzeylerinde yaş faktörünün de etkili olduğu ve yaş arttıkça PON1 aktivitesinde azalmanın olduğu bildirilmiştir (219). Bu düşüncemiz Tabur ve ark. (220) yaptığı çalışma ile de uyumlu gözükmektedir. Tabur ve ark. (220) yaptıkları çalışmada PON1'in paraoksonaz ve arilesteraz aktivite düzeylerinin obez ve normal ağırlıklı bireylerde anlamlı düzeyde farklılık göstermediğini bildirmişlerdir.

Yapılan literatür taramasına göre ilk defa bu çalışma ile obez çocuk ve ebeveynlerinin oksidatif stres ve enerji metabolizması göz önüne alınarak ayrıntılı olarak incelendiği görülmektedir. Bu yönüyle çalışmamızda elde edilen bulguların bundan sonra yapılacak çalışmalara farklı bir bakış açısı oluşturacağı ümidindeyiz.

Bu çalışmada, dislipidemi ve IR oranları ile oxLDL düzeylerinin obez çocuklardaki yüksekliği T2D ve KVH açısından içerisinde bulunan riske işaret etmektedir. Bununla birlikte obez çocukların NO ve CoQ10 düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olduğunu görmekteyiz. İki molekülünde, termogenezde ve yağ oksidasyonunda merkezi rol oynayan PPAR ailesi üzerinde etkili olduğu hatırlanırsa çalışma grubumuzdaki obez

çocuklarda enerji metabolizmasının kontrol grubunda farklı bir şekilde çalıştığı ya da alınan besin ve çevresel faktörler ile sonradan değiştiği öne sürülebilir.

Çalışmamızda obez çocuk ebeveynlerin %80–90 gibi büyük bir çoğunluğu kilo problemi olan bireyler olarak saptanmış, obez çocuklar ve ebeveynleri kilo açısından ilişkili bulunmuştur. Bu ilişkide literatürde ifade edildiği gibi sedanter yaşamın, yeme sıklığının, karbonhidrat ve yağ içeriği yüksek olan yiyeceklerin ya da genetik etkinin varlığından söz etmek mümkündür. Ancak sebep her ne olursa olsun çalışmamızda obez çocuklar ve ebeveynlerinin; oxLDL, NO düzeyleri ile dislipidemi ve IR açısından birebir, CoQ10, leptin düzeyleri açısından da dolaylı olarak ilişkili bulunmuştur. Bu ilişkinin, obez bireylerin çocukları için bir risk faktörü olacağı göz önüne alınırsa, çocukluk obezitesinin daha oluşmadan engellenmesi için bir fırsat olacağı oldukça açıktır. Bununla birlikte oksidatif stres belirteci olan oxLDL ve enerji metabolizmasında rol oynayan NO açısından obez çocuk ve ebeveynlerinin arasındaki ilişkinin, kalıtsal geçişin de inceleneceği ve bütçemizin yetersizliği sebebi ile çalışmamıza dâhil edilemeyen kontrol grubu ebeveynlerinin de katılacağı daha kapsamlı çalışmalar ile aydınlatılabileceğini ümit etmekteyiz. Ayrıca in vitro ve deneysel çalışmalarla ile iştah, termogenez ve yağ oksidasyonunda olumlu katkıları kanıtlanmış L-NAME uygulanmasının insanlarda da kullanılabilirliğinin ortaya çıkarılması ile obezite tedavisi açısından yeni bir dönemin başlayacağı düşünülebilir.

SONUÇLAR:

1-Obez çocuk ve kontrol grubu karşılaştırıldığında cinsiyet dağılımı ve yaş değerleri açısından iki grup arasında anlamlı düzeyde bir fark olmadığı, obez çocukların boy ve kilo değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu bulundu.

2-Obez çocuk ve kontrol grubu VKİ açısından karşılaştırıldığında; obez çocukların VKİ değerleri, kontrol grubu VKİ değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

3-Obez çocuk ve kontrol grubunun glukoz değerleri anlamlı düzeyde fark göstermezken, insülin ve HOMA değerleri obez çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ve obez çocuklardan 33'ünde (%75) IR tespit edildi.

4-Obez çocuklarda TG, TC ve LDL değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek, HDL değerleri ise kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunurken, obez çocuklardan 22'sinin (%43) dislipidemi tablosuna sahip olduğunu bulundu.

5-Obez çocukların sdLDL değerlerinin; kontrol grubuna göre yüksek olduğu ancak iki grup arasında anlamlı düzeyde bir fark olmadığı bulundu.

6-İki grup ET-1, Lip-2, MDA düzeyleri ve PON1 aktivitesi açısından karşılaştırıldığında; obez çocukların kontrol grubuna göre yüksek düzeylere sahip olduğu bulundu ancak anlamlı düzeyde bir fark tespit edilmedi.

7-CoQ10, oxLDL, leptin ve NO düzeyleri açısından iki grup karşılaştırıldığında; CoQ10, oxLDL, leptin ve NO seviyeleri obez çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

8-Çocukların TG değerleri; kilo, VKİ, insülin, HOMA, LDL ve TC değeri ile anlamlı düzeyde pozitif ilişkili bulunurken, HDL düzeylerinin; VKİ, insülin ve HOMA değerleri ile anlamlı oranda negatif ilişkili olduğu bulundu.

9-Çocuklarda oxLDL düzeyleri; VKİ, TG ve TC ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunurken, CoQ10 düzeylerinin; LDL, VKİ ve TC ile anlamlı düzeyde pozitif ilişkili olduğu tespit edildi.

10-Çocukların leptin düzeylerinin; LDL, yaş, boy, kilo, VKİ, insülin, HOMA, TC ile anlamlı düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği bulunurken, NO seviyeleri; VKİ, insülin, HOMA ve oxLDL ile anlamlı düzeyde pozitif ilişkili bulundu.

11-Obez erkek çocukların VKİ, insülin, HOMA, TC, LDL, HDL, CoQ10, NO değerleri; kız çocuklarından yüksek, erkek çocukların TG, ET-1, leptin, oxLDL, MDA, PON1 ve

sdLDL değerleri ise; kız çocuklarından düşük bulunmuş ancak iki durumda da anlamlı düzeyde bir fark görülmemiştir. Kız ve erkek çocuklarında Lip-2 düzeyleri karşılaştırıldığında kız çocuklarının Lip-2 seviyeleri, erkek çocuklarının Lip-2 seviyelerinden anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

12-Annelerin 8'i (%17,7) normal kilolu, 9'u (%20,0) kilolu ve 28'i (62,2) obez olarak sınıflandırılırken, babaların 6'sı (%13,3) normal kilolu, 17'si (%37,7) kilolu ve 22'si (%49,0) obez olarak sınıflandırıldı.

13-Obez çocuklardan 30'unda (%66,6), annelerden 16'sında (%35,5) ve babaların 14'ünde (%31,1) IR tespit edildi.

14-Obez çocuklardan 21'inin (%46,6), annelerden 34'ünün (%75,5) ve babalardan 35'inin (%77,7) dislipidemi tablosuna sahip oldukları bulundu.

15-Annelerin kiloları ile çocukların VKİ, insülin ve leptin düzeyleri anlamlı oranda pozitif yönde, annelerin VKİ değerleri ile çocukların glukoz seviyeleri anlamlı oranda negatif yönde ilişki bulundu.

16-Annelerin TC değerleri; çocukların TG düzeyleri ile anlamlı düzeyde pozitif ilişkili bulunurken, annelerin HDL düzeyleri; çocukların VKİ ve leptin değerleri ile anlamlı düzeyde negatif ilişkili bulundu.

17-Annelere ait oxLDL düzeyleri ile çocukların oxLDL düzeyleri pozitif yönde ilişkili bulunmuştur. Annelere ait NO değerleri, çocukların glukoz değerleri ile anlamlı düzeyde negatif, çocukların oxLDL ve NO değerleri ile anlamlı düzeyde pozitif yönde korelasyon göstermiştir.

18-Babaların TC değerleri ile çocukların VKİ, TC ve CoQ10 değerleri arasında anlamlı düzeyde pozitif ilişki olduğu belirlenirken, babaların LDL değerleri ile çocukların VKİ değerleri arasında ve babaların HDL değerleri ile çocukların CoQ10 düzeyleri arasında anlamlı düzeyde pozitif ilişki olduğu ortaya konulmuştur.

19-Babaların rutin değerleriyle çocuklara ait parametrelerin ilişkisi incelendiğinde; babaların glukoz değerleri, çocukların TG ve CoQ10 değerleri ile anlamlı düzeyde pozitif ilişkili bulundu. Babalara ait oxLDL düzeyleri; çocukların oxLDL düzeyleri ile anlamlı düzeyde pozitif ilişki bulunurken, babaların NO değerleri ile obez çocukların TG, TC, LDL, oxLDL, ve NO düzeyleri arasında pozitif yönde ilişki olduğu belirlendi.

6. KAYNAKLAR

1. Alemzadeh R, Rising R, Lifshitz F. Pediatric endocrinology. (5 nd ed.) New York: Marcel Dekker, 2007; 1–52.
2. Wethington HR, Sherry B, Polhamus B. Physician practices related to use of BMI-for-age and counseling for childhood obesity prevention: a cross-sectional study. BMC Fam Pract. 2011; 12–80.
3. Taşan E. Obezitenin tanımı, değerlendirme yöntemleri ve epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1: 1–4.
4. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, et al. The continuing epidemic of obesity and diabetes in the United States. JAMA 2001; 286: 1195–200.
5. Bereket A, Atay Z. Current status of childhood obesity and its associated morbidities in Turkey. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2012; 4: 1–7.
6. de Wilde JA, van Dommelen P, Middelkoop BJ, Verkerk PH. Trends in overweight and obesity prevalence in Dutch, Turkish, Moroccan and Surinamese South Asian children in the Netherlands. Arch Dis Child. 2009; 94: 795–800.

7. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH et al. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation* 2005; 111: 1999–2012.
8. Evans RM, Barish GD, Wang YX. PPARs and the complex journey to obesity. *Nat Med.* 2004; 10: 355-61.
9. Hassani A, Horvath R, Chinnery PF. Mitochondrial myopathies: developments in treatment. *Curr Opin Neurol.* 2010; 23: 459-65.
10. Kurtz M, Martínez N, Capobianco E, et al. Increased nitric oxide production and gender-dependent changes in PPAR α expression and signaling in the fetal lung from diabetic rats. *Mol Cell Endocrinol.* 2012; 1: 9-15.
11. Guo H, Jin D, Zhang Y, et al. Lipocalin 2 deficiency impairs thermogenesis and potentiates diet-induced insulin resistance in mice. *Diabetes* 2010; 59: 1376–85.
12. El-Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM, et al. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity: *J Clin Invest* 2000; 105: 1827–32.
13. Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanism relating to obesity, diabetes and cardiovascular disease. *JAMA* 2002; 287: 2414–23.
14. Boonpleng W, Park CG, Gallo AM. Timing of adiposity rebound: a step toward preventing obesity. *Pediatr Nurs.* 2012; 38: 37–42.
15. Köksal G, Özel G.H. *Çocukluk Ve Ergenlik Döneminde Obezite*, (1 nd ed), Klasmat Matbaacılık, Ankara, 2008: 8–9.
16. Danielzik S, Langnase K, Mast M et al. Impact of parental BMI on the manifestation of overweight 5–7 year old children. *Eur J Nutr* 2002; 41: 132–8.
17. Steffen LM, Dai S, Fulton JE, Labarthe DR. Overweight in children and adolescents associated with TV viewing and parental weight: Project Heart Beat! *Am J Prev Med.* 2009; 37: 50–5.
18. Gopinath B, Baur LA, Burlutsky G, Robaei D, Mitchell P. Socio-economic, familial and perinatal factors associated with obesity in Sydney schoolchildren. *J Paediatr Child Health.* 2012; 48: 44–51.
19. Mitsuhashi T, Suzuki E, Takao S, Doi H. Maternal Working Hours and Early Childhood Overweight in Japan: A Population-based Study. *J Occup Health* 2012; 54: 25–33.

20. Kim IK, Lee HJ, Kang JH, Song J. Effect of parental overweight and serum leptin levels on the manifestation of overweight in 7-year-old Korean children *Public Health Nutr.* 2010; 13: 384–92.
21. Aronne LJ, Nelinson DS, Lillo JL. Obesity as a disease state: A new paradigm for diagnosis and treatment. *Clin Cornerstone* 2009; 9: 9–25.
22. Bray GA. Risks and pathogenesis of obesity. *Meat Science* 2005; 71: 2–7.
23. Özbey N. Enerji metabolizması ve obezitenin patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 5–8.
24. Cinaz P, Bideci A. *Obesite (1 nd ed)* Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (Ed.), *Pediatric Endokrinoloji Ve Oksoloji Derneği Yayınları*, Kalkan Matbaacılık, 2003: 487–505.
25. Van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurements of visceral fat. A practical guide. *Int J Obesity* 1993; 17: 187–96.
26. World Health Organisation. *Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity.* Geneva, 1997: 3–5.
27. Bundak R, Furman A, Günöz H, et al. Body mass index for Turkish children. *Acta Pediatr* 2006; 95: 194–8.
28. Ozhan H, Alemdar R, Caglar O, et al. Performance of bioelectrical impedance analysis in the diagnosis of metabolic syndrome. *J Investig Med.* 2012; 60: 587–91.
29. Weker H. Simple obesity in children. A study on the role of nutritional factors. *Med Wieku Rozwoj.* 2006; 10: 3–191.
30. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents: an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 299–306.
31. Kadiki OA, Reddy MR, Marzouk AA. Incidence of insulin-dependent diabetes (IDDM) and non-insulin-dependent diabetes (NIDDM) (0–34 years at onset) in Benghazi, Libya. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 32: 165–73.
32. Vikram NK, Misra A, Dwivedi M, et al. Correlations of C-reactive protein levels with anthropometric profile, percentage of body fat and lipids in healthy adolescents and young adults in urban North India. *Atherosclerosis* 2003; 168: 305–13.

33. Yilmaz FM, Yilmaz G, Savas Erdeve S, et al. Serum sialic acid, hs-CRP and oxidative stress parameters in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 205–10.
34. Littlejohn EE, Weiss RE, Deplewski D, Edidin DV, Rosenfield R. Intractable early childhood obesity as the initial sign of insulin resistant hyperinsulinism and precursor of polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 41–51.
35. Dunn W, Schwimmer JB. The obesity epidemic and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 67–72.
36. Birch LL, Fisher JO. Development of eating behaviors among children and adolescents. *Pediatrics* 1998; 101: 539–49.
37. Kaushik JS, Narang M, Parakh A. Fast food consumption in children. *Indian Pediatr* 2011; 48: 97–101.
38. Story M, Hayes M, Kalina B. Availability of foods in high schools: Is there cause for concern? *J Am Diet Assoc* 1996; 96: 123–6.
39. Popkin BM. The nutrition transition and obesity in the developing world. *J Nutr* 2001; 131: 871–73.
40. Bernardo C de O, de Vasconcelos Fde A. Association of parents' nutritional status, and sociodemographic and dietary factors with overweight/obesity in schoolchildren 7 to 14 years old. *Cad Saude Publica*. 2012; 28: 291–304.
41. Kaur S, Sachdev HP, Dwivedi SN, Lakshmy R, Kapil U. Prevalence of overweight and obesity amongst school children in Delhi, India. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008; 17: 592–6.
42. Başkal N. Obezite: Klinik Endokrinoloji. Erdoğan G. (Ed.), Antip AŞ. Ankara, 2003: 325–53.
43. Campia U, Tesauro M, Cardillo C. Human obesity and endothelium-dependent responsiveness. *Br J Pharmacol*. 2012; 165: 561–73.
44. Schling P, Löffler G. Cross talk between adipose tissue cell, impact on pathophysiology. *News Physiol Sci* 2002; 17: 99–104.
45. Frühbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrel MA. The adipocyte: A model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physical Endocrine Metab* 2001; 280: 827–47.

46. Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci.* 2011; 12: 3117–32.
47. Rothwell NJ, Stock MJ. Luxuskonsumtion, diet-induced thermogenesis and brown fat: the case in favour. *Clin Sci (Lond)* 1983; 64: 19–23.
48. Collins S, Cao W, Robidoux J. Learning new tricks from old dogs: Beta-adrenergic receptors teach new lessons on firing up adipose tissue metabolism. *Mol Endocrinol* 2004; 18: 2123–31.
49. Seale P, Kajimura S, Yang W, et al. Transcriptional control of brown fat determination by PRDM16. *Cell Metab* 2007; 6: 38–54.
50. Sánchez F, García R, Alarcón F, Cruz M. Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. *Gac. Méd. Méx.* 2005; 141: 505–12.
51. 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.
52. Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010; 1212: 1–19.
53. Kluth O, Mirhashemi F, Scherneck S, et al. Dissociation of lipotoxicity and glucotoxicity in a mouse model of obesity associated diabetes: Role of forkhead box O1 (FOXO1) in glucose-induced beta cell failure. *Diabetologia* 2011; 54: 605–16.
54. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: From theory to practice. *J. Pediatr.* 2007; 83: 192–203.
55. (2011). SIGMAALDRICH's Web site <http://www.sigmaaldrich.com/life-science/cell-biology/obesity-research/learning-center/effects-of-peptides.html> (18.05. 2012).
56. Steffes M, Gross M, Lee D, Schreiner P, Jacobs D. Adiponectin, visceral fat, oxidative stress and early macrovascular disease: The coronary artery risk development in young adults study. *Obesity* 2006; 14: 319-26.
57. Hukshorn CJ, Lindeman JH, Toet KH, et al. Leptin and the proinflammatory state associated with human obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 1773–8.

58. Cachofeiro V, Miana M, Martín B. Obesidad, inflamación y disfunción endotelial. *Rev. Esp. Obes.* 2006; 4: 195–204.
59. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993; 268: 10425–32.
60. Borregaard N, Cowland JB. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a siderophore-binding eukaryotic protein. *Biometals* 2006; 19: 211–5.
61. Wang Y, Lam KS, Kreagen EW, et al. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance and hyperglycemia in humans. *Clin Chem* 2007; 53: 34–41.
62. Kratchmarova I, Kalume De, Blagoev B, et al. A Proteomic Approach For Identification Of Lipocalin-2 And Obesity-Related Diseases Secreted Proteins During The Differentiation Of 3t3-L1 Preadipocytes To Adipocytes. *Mol Cell Proteomics* 2002; 1: 213–22.
63. Markus L, Petra W, Bernhard R. Human tear lipocalin acts as an oxidative- stress induced scavenger of potentially harmful lipid peroxidation products in a cell culture system. *Biochem. J.* 2001; 356: 129–35.
64. Zhang J, Wu Y, Zhang Y, et al. The role of lipocalin 2 in the regulation of inflammation in adipocytes and macrophages. *Mol Endocrinol* 2008; 22: 1416–26.
65. Yan QW, Yang Q, Mody N, et al. The adipokine lipocalin 2 is regulated by obesity and promotes insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 2533–40.
66. Jin D, Guo H, Bu SY, et al. Lipocalin 2 is a selective modulator of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation and function in lipid homeostasis and energy expenditure. *FASEB J.* 2011; 25: 754–64.
67. Kanaka-Gantenbein C, Margeli A, et al. Retinol-binding protein 4 and lipocalin-2 in childhood and adolescent obesity: when children are not just "small adults". *Clin Chem.* 2008; 54: 1176–82.
68. Corripio R, González-Clemente JM, Pérez-Sánchez J, et al. Weight loss in prepubertal obese children is associated with a decrease in adipocyte fatty-acid-binding protein without changes in lipocalin-2: A 2-year longitudinal study. *Eur J Endocrinol.* 2010; 163: 887–93.
69. Naito HK. *Coronary Artery Disease And Disorders Of Lipid Metabolism. Clinical Chemistry, (4 nd ed), Kaplan L, Pesce AJ, Kazmierczak SC.(edt) Mosby 2003: 603- 38.*

70. Burtis CA, Ashwood ER. Fundamentals of clinical chemistry (4th ed.), Stein EA, Myers GL. (edt) Lipids, Apolipoproteins and lipoproteins. Philadelphia: Saunders Company 1996: 375–401.
71. Kingsburry KJ, Bondy G: Understanding the essentials of lipid metabolism. Prog Cardiovasc Nurs. 2003; 18: 13–8.
72. Bhagavan NV. Plasma Lipoproteins. Medical Biochemistry. (4 nd ed) Harcourt Academic Press 2002: 429–52.
73. Packard CJ: Triacylglycerol- rich lipoproteins and the generation of small, dense low - density lipoprotein. Biochemical Society Transactions 2003; 31: 1066–9.
74. (2007).lowcarbplate's web site. <http://lowcarbplate.com/tlcm/>.(19.05.2012).
75. Dirican M. LDL oksidasyonu ve aterosklerozla ilişkisi. Biyokimya Dergisi 1999; 1: 41–8.
76. Qinn MT, Parthasarathy S, Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 2995–8.
77. Hirano T, Ito Y, Koba S, et al. Clinical significance of small dense lipoprotein cholesterol levels determined by the simple precipitation method. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 558–63.
78. McEneny J, McPherson P, Spence M, et al. Does a diet high or low in fat influence the oxidation potential of VLDL, LDL and HDL subfractions? Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012:8.
79. Krayenbuehl PA, Wiesli P, Schmid C, et al. Insulin sensitivity in type 2 diabetes is closely associated with LDL particle size. Swiss Med Wkly. 2008; 138: 275–80.
80. King RF, Hobkirk JP, Cooke CB, Radley D, Gately PJ. Low-density lipoprotein sub-fraction profiles in obese children before and after attending a residential weight loss intervention. J Atheroscler Thromb. 2008; 15: 100–7.
81. Miyashita M, Okada T, Kuromori Y, Harada K. LDL particle size, fat distribution and insulin resistance in obese children. Eur J Clin Nutr. 2006; 60: 416–20.
82. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine (2 nd ed) Oxford, Clarendon Press, 1996; 10–25: 86–130.

83. Cavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reactive oxygen particles and antioxidant defence office, *Journal Of The Turkish Nephrology, Association* 1997; 3: 92–5.
84. Pihl E, Zilmer K, Kullisaar T, et al. Atherogenic inflammatory and oxidative stress markers in relation to overweight values in male former athletes. *Int. J. Obesity* 2006; 30: 141–6.
85. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, et al. The implication of obesity on total antioxidant capacity apparently healthy men and women: The ATTICA study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2007; 17: 590–7.
86. Patel C, Ghanim H, Ravishankar S, et al. Prolonged reactive oxygen species generation and Nuclear Factor- κ B activation after a high-fat, high-carbohydrate meal in the obese. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 4476–9.
87. Awad AE, Kandalam V, Chakrabarti S, et al. Tumor necrosis factor induces matrix metalloproteinases in cardiomyocytes and cardiofibroblasts differentially via superoxide production in a PI3Kgamma-dependent manner. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2010; 298: 679–92.
88. Morrow J. Is a oxidative stress a connection between obesity and atherosclerosis. *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 368–70.
89. Duvnjak M, Lerotic I, Barsic N, et al. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. *World. J. Gastroenterol.* 2007; 13: 4539–50.
90. Khan N, Naz L, Yasmeen G. Obesity: An independent risk factor systemic oxidative stress. *Park. J. Pharm. Sci.* 2006; 19: 62–9.
91. Monteiro R, Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators Inflamm.* 2010; 2010: 289645.
92. Martínez, J. Mitochondrial oxidative stress and inflammation: A slalom to obesity and insulin resistance. *J. Physiol. Biochem.* 2006; 62: 303–6.
93. Mainese K, Morhan S, Chong Z. Oxidative stress biology and cell injury during type 1 and 2 diabetes mellitus. *Curr. Neurovasc. Res.* 2007; 4: 63–71.
94. Block G, Dietrich M, Norkus EP, et al. Factors associated with oxidative stress in human populations. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 156: 274–85.

95. Keaney JF, Larson MG, Vasan RS, et al. Obesity and systemic oxidative stress: Clinical correlates of oxidative stress in the Framingham study. *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 434–9.
96. Akyol Ö, İsci N, Temel İ, et al. The Relationship between plasma and erythrocyte antioxidant enzymes and lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2001; 68: 1–7.
97. Dormandy TL. In praise of peroxidation. *Lancet* 1998; 12: 11–26.
98. Singh R, Leuratti C, Josyula S, et al. Lobe-specific increases in malondialdehyde DNA adduct formation in the livers of mice following infection with *Helicobacter hepaticus*. *Carcinogenesis*. 2001; 22: 1281–7.
99. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease, *J Clin Pathol.* 2001; 54: 176–86.
100. Halliwell B. Antioxidant characterization, methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacology* 1995; 49: 1341–48.
101. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990; 280: 1–8.
102. Rajkovic MG, Rumora L, Barisic K. The paraoxonase 1, 2 and 3 in humans. *Biochem Med (Zagreb)*. 2011; 21: 122–30.
103. Memişoğulları R, Orhan N. Paraoksonaz ve Kanser. *Konuralp Tıp Dergisi* 2010; 2: 22–26.
104. Berrougui H, Khalil A. Age-associated decrease of high-density lipoprotein-mediated reverse cholesterol transport activity. *Rejuvenation Res.* 2009; 12: 117–26.
105. Colles SM, Maxson JM, Carlson SG. Oxidized LDL-induced injury and apoptosis in atherosclerosis, potential roles for oxysterols. *Atherosclerosis* 2001; 159: 153–63.
106. Fuhrman B, Volkova N, Aviram M. Postprandial serum triacylglycerols and oxidative stress in mice after consumption of fish oil, soy oil or olive oil: Possible role for paraoxonase-1 triacylglycerol lipase-like activity. *Nutrition*, 2006; 22: 922–30.
107. Efrat M, Rosenblat M, Mahmood S, Vaya J, Aviram M. Di-oleoyl phosphatidylcholine (PC-18:1) stimulates paraoxonase 1 (PON1) enzymatic and biological activities: in vitro and in vivo studies. *Atherosclerosis* 2009; 202: 461–9.

108. Aslan M, Horoz M, Sabuncu T, Celik H, Selek S. Serum paraoxonase enzyme activity and oxidative stress in obese subjects. *Pol Arch Med Wewn.* 2011; 121: 181–6.
109. Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, et al. Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 1728–33.
110. Sumegova K, Nagyova Z, Waczulíková I, Zitnanova I, Durackova Z. Activity of paraoxonase 1 and lipid profile in healthy children. *Physiol Res* 2007; 56: 351–7.
111. Beltowski J, Woźcicka G, Jamroz A. Leptin decreases plasma paraoxonase 1 (PON1) activity and induces oxidative stress: the possible novel mechanism for proatherogenic effect of chronic hyperleptinemia. *Atherosclerosis* 2003; 170: 21–9.
112. Holub M, Zwiauer K, Winkler C, et al. Relation of plasma leptin to lipoproteins in overweight children undergoing weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 60–6.
113. Wu B, Fukuo K, Suzuki K, Yoshino G, Kazumi T. Relationships of systemic oxidative stress to body fat distribution, adipokines and inflammatory markers in healthy middle-aged women. *Endocr J* 2009; 56: 773–82.
114. Kawamukai M. Biosynthesis and bioproduction of coenzyme Q10 by yeasts and other organisms. *Biotechnol. Appl. Biochem.* 2009; 53: 217–26.
115. Tauche A, Krause-Buchholz U, Rodel G. Ubiquinone biosynthesis in *Saccharomyces cerevisiae*: the molecular organization of O-methylase Coq3p depends on Abc1p/Coq8p. *FEMS Yeast Res.* 2008; 8: 1263–75.
116. Crane FL, Hatefi Y, Lester RL, Widmer C. Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1957; 25: 220–1.
117. Schmelzer C, Lorenz G, Rimbach G, Doring F. In vitro effects of the reduced form of coenzyme Q(10) on secretion levels of TNF-alpha and chemokines in response to LPS in the human monocytic cell line THP-1. *J Clin Biochem Nutr* 2009; 44: 62–6.
118. Schmelzer C, Lorenz G, Rimbach G, Doring F. Influence of Coenzyme Q10 on release of pro-inflammatory chemokines in the human monocytic cell line THP-1. *Biofactors* 2007; 31: 211–7.
119. Ehtay KS, Winkler E, Klingenberg M. Coenzyme Q is an obligatory cofactor for uncoupling protein function. *Mol Biotechnol.* 2007; 37: 31–7.

120. Miles MV. The uptake and distribution of coenzyme Q10. *Mitochondrion* 2007; 7: 72–7.
121. Carmona MC, Lefebvre P, Lefebvre B, et al. Coadministration of coenzyme Q prevents rosiglitazone-induced adipogenesis in ob/ob mice. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 204–11.
122. Sohet FM, Neyrinck AM, Pachikian BD, et al. Coenzyme Q10 supplementation lowers hepatic oxidative stress and inflammation associated with diet-induced obesity in mice. *Biochem Pharmacol.* 2009; 78: 1391–400.
123. Schmelzer C, Kubo H, Mori M, Sawashita J, et al. Supplementation with the reduced form of Coenzyme Q10 decelerates phenotypic characteristics of senescence and induces a peroxisome proliferator-activated receptor- α gene expression signature in SAMP1 mice. *Mol Nutr Food Res.* 2010; 54: 805–15.
124. Butler MG, Dasouki M, Bittel D, et al. Coenzyme Q10 levels in Prader-Willi syndrome: comparison with obese and non-obese subjects. *Am J Med Genet A.* 2003; 119: 168–71.
125. Menke T, Niklowitz P, de Sousa G, Reinehr T, Andler W. Comparison of coenzyme Q10 plasma levels in obese and normal weight children. *Clin Chim Acta.* 2004; 349: 121–7.
126. Gvozdjakova A, Kucharska J, Tkacov M, Singh RB, Hlavata A. Ratio of lipid parameters to coenzyme Q10 could be used as biomarker of the development of early complications of obesity in children. *Bratisl Lek Listy.* 2012; 113: 21–5.
127. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 168–75.
128. Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest* 1997; 100: 2153–57.
129. Zeiher AM, Goebel H, Schachinger V, Ihling C. Tissue endothelin-1 immunoreactivity in the active coronary atherosclerotic plaque: a clue to the mechanism of increased vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* 1995; 91: 941–7.
130. Hadi H, Carr C, Suwaidi J. Endothelial dysfunction: Cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc. Health Risk Manage.* 2005; 1: 183–98.
131. Couillard C, Ruel G, Archer WR, et al. Circulating levels of oxidative stress markers and endothelial adhesion molecules in men with abdominal obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 6454–9.

132. Galili O, Versari D, Sattler KJ, et al. Early experimental obesity is associated with endothelial dysfunction and oxidative stress. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2007; 292: 904–11.
133. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411–5.
134. (2009).Cardiovascular Physiology Concepts's web site. <http://www.cvphysiology.com/Blood%20Flow/BF012.htm>. (18.05.2012).
135. Juan CC, Chuang TY, Lien CC, et al. Leptin increases endothelin type A receptor levels in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 294: 481–7.
136. Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R, et al. Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. *Circ Res* 2002; 90: 711–8.
137. Chai SP, Juan CC, Kao PH, Wang DH, Fong JC. Synergistic induction of interleukin-6 expression by endothelin-1 and cyclic AMP in adipocytes. *Int J Obes (Lond)*. 2012; 31. doi: 10.1038/ijo.2012.11.
138. Hauner H, Petruschke T, Gries FA: Endothelin–1 inhibits the adipose differentiation of cultured human adipocyte precursor cells. *Metabolism* 1994; 43: 227–32.
139. Usui I, Imamura T, Babendure JL, et al. G protein-coupled receptor kinase 2 mediates endothelin-1-induced insulin resistance via the inhibition of both Galphaq/11 and insulin receptor substrate-1 pathways in 3T3–L1 adipocytes. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 2760–68.
140. van Harmelen V, Eriksson A, Aström G, et al. Vascular peptide endothelin–1 links fat accumulation with alterations of visceral adipocyte lipolysis. *Diabetes*. 2008; 57: 378–86.
141. Maeda S, Jesmin S, Iemitsu M, et al. Weight loss reduces plasma endothelin–1 concentration in obese men. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2006; 231: 1044–7.
142. Ozkan M, Dweik R. Nitric oxide and airway reactivity. *Clin Pulm Med* 2001; 8: 199–206.
143. Ghalayini IF. Nitric oxide-cyclic GMP pathway with some emphasis on cavernosal contractility. *Int J Impot Res.* 2004; 16: 459–69.
144. Wink DA, Mitchell JB. Chemical biology of nitric oxide: Insights into regulatoty, cytotoxic, and cytoprotective mechanism of nitric oxide. *Free radic. Biol. Med* 1998; 25: 434–56.
145. De Souza C, Van Guilder G, Greiner J, et al. Basal endothelial nitric oxide release is preserved in overweight and obese adults. *Obes. Res.* 2005; 13: 1303–6.

146. Joost HG, Tschöp MH. NO to obesity: does nitric oxide regulate fat oxidation and insulin sensitivity? *Endocrinology*. 2007; 148: 4545–7.
147. Barish GD, Narkar VA, Evans RM. PPAR δ : a dagger in the heart of the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116: 590–7.
148. 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 assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115: 500–3.
149. Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep* 2004; 4: 53–62.
150. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III), *Circulation*, 2002: 17–24.
151. Ohkava H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1978; 95: 351–8.
152. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, et al. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrate in biological fluids. *Anal Biochem* 1982; 126: 131–8
153. Eckerson HW, Romson J, Wyte C, Ladu BN. The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 214–27.
154. Hui LL, Nelson EA, Yu LM, Li AM, Fok TF. Risk factors for childhood overweight in 6- to 7-y-old Hong Kong children. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27: 1411–8.
155. Heude B, Kettaneh A, Rakotovo R et al. Anthropometric relationships between parents and children throughout childhood: the Fleurbaix-Laventie Ville Sante Study. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 1222–9.
156. Schwimmer JB, Burwinkle TM, Varni JW. Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. *JAMA* 2003; 289: 1813–9.
157. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 72: 315–21.
158. Louise S, Warrington NM, McCaskie PA, et al. Associations between aggressive behaviour scores and cardiovascular risk factors in childhood. *Pediatr Obes*. 2012; 18. doi: 10.1111.

159. Cândido AP, Alostá JP, Oliveira CT, et al. Anthropometric methods for obesity screening in schoolchildren: the Ouro Preto Study. *Nutr Hosp*. 2012; 27: 146–53.
160. Mantovani RM, Rios DR, Moura LC, et al. Childhood obesity: evidence of an association between plasminogen activator inhibitor–1 levels and visceral adiposity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011; 24: 361–7.
161. Fulkerson JA, Neumark-Sztainer D, Hannan PJ, Story M. Family meal frequency and weight status among adolescents: Crosssectional and 5-year longitudinal associations. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16: 2529–34.
162. Barbiero SM, Pellanda LC, Cesa CC, et al. Overweight, obesity and other risk factors for IHD in Brazilian schoolchildren. *Public Health Nutr* 2009; 12: 710–5.
163. Mo-Suwan L, Geater AF. Risk factors for childhood obesity in a transitional society in Thailand. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 697–703.
164. Dorosty AR, Emmett PM, Cowin S, Reilly JJ. Factors associated with early adiposity rebound. ALSPAC Study Team. *Pediatrics* 2000; 105: 1115–8.
165. Kim ES, Im JA, Kim KC, et al. Improved insulin sensitivity and adiponectin level after exercise training in obese Korean youth. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 3023–30.
166. Garber AJ. The metabolic syndrome. *Med Clin North Am* 2004; 88: 837–46.
167. Pinhas HO, Dolan LM, Daniels SR, et al. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr*. 1996; 128: 608–15.
168. Colditz GA, Willet C, Rotnitzky A. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122: 481–6.
169. Hyponen E, Virtanen SM, Kenward MG, Knip M, Akerblom HK. Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children. *Diabetes Care* 2000; 23: 1755–60.
170. Boyd GS, Koenigsberg J, Falkner B, Gidding S, Hassink S. Effect of obesity and high blood pressure on plasma lipid levels in children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 116: 442–6.
171. Reinehr T, Kiess W, de Sousa G, Stoffel-Wagner B, Wunsch R. Intima media thickness in childhood obesity: relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure. *Metabolism* 2006; 55: 113–8.

172. Criqui MH, Heiss G, Cohn K, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *NEJM* 1998; 328:1220–25.
173. Hashemipour M, Soghrati M, Malek Ahmadi M, Soghrati M. Anthropometric indices associated with dyslipidemia in obese children and adolescents: a retrospective study in isfahan. *ARYA Atheroscler*. 2011; 7: 31–9.
174. Lunardi CC, Petroski EL. Body mass index as a marker of dyslipidemia in children. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93: 22–7.
175. Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008; 122:198–208.
176. Arisaka O, Fujiwara S, Yabuta K, Mokuno H, Mitugi Y, Miyake N. Characterization of low-density lipoprotein subclasses in children. *Metabolism* 1997; 46: 146–8.
177. Arisaka O, Kojima M, Yamazaki Y, et al. Relationship between the presence of small, dense low-density lipoprotein and plasma lipid phenotypes in Japanese children. *J Atheroscler Thromb* 2004; 11: 220–3.
178. Rizzo M, Berneis K. The clinical significance of the size of low-density-lipoproteins and the modulation of subclasses by fibrates. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 1103–11.
179. Vora AN, Ouyang P, Bittner V, Tardif JC, Waters DD, Vaidya D. Racial differences of lipoprotein subclass distributions in postmenopausal women. *Ethn Dis* 2008; 18: 176–180.
180. Taşçılar ME, Özgen T, Cihan M, et al. The effect of insulin resistance and obesity on low-density lipoprotein particle size in children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010; 2: 63–6.
181. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24: 816–23.
182. Holvoet P, Jenny NS, Schreiner PJ, Tracy RP, Jacobs DR. The relationship between oxidized LDL and other cardiovascular risk factors and subclinical CVD in different ethnic groups: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2007; 194: 245–52.
183. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2003; 91: 7–11.
184. Atabek ME, Vatansev H, Erkul I. Oxidative stress in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 1063–8.

185. Kelly AS, Jacobs DRJR, Sinaiko AR, et al. Relation of circulating oxidized LDL to obesity and insulin resistance in children. *Pediatr Diabetes*. 2010; 11: 552–5.
186. Park K, Gross M, Lee DH, et al. Oxidative stress and insulin resistance: the coronary artery risk development in young adults study. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1302–7.
187. Kelishadi R, Cook SR, Amra B, Adibi A. Factors associated with insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease among youths. *Atherosclerosis* 2009; 204: 538–43.
188. Kimber LS, Schwarz JM, Nancy LK, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *Clin Invest*. 2009; 119: 1322–34.
189. Hemdahl AL, Gabrielsen A, Zhu C, et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 136–42.
190. Kirchengast S. Biocultural aspects of gender differences in body composition and obesity during childhood and adolescence. *Anthropol Anz*. 2008; 66: 337–48.
191. Komiya S, Eto C, Otoki K, Teramoto K, Shimizu F, Shimamoto H. Gender differences in body fat of low- and high-body-mass children: relationship with body mass index. *Eur J Appl Physiol*. 2000; 82: 16–23.
192. Zhang S, Liu X, Brickman WJ, et al. Association of plasma leptin concentrations with adiposity measurements in rural Chinese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3497–504.
193. Kim IK, Kim J, Kang JH, Song J. Serum leptin as a predictor of fatty liver in 7-year-old Korean children. *Ann Nutr Metab* 2008; 53: 109–16.
194. Aygün AD, Güngör S, Üstündağ B, Gürgöze MK, Şen Y. Proinflammatory cytokines and leptin are increased in serum of prepubertal obese children. *Mediators Inflamm*. 2005; 3: 180–3.
195. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*. 1996; 348: 159–61.
196. Moon HJ, Ko WK, Han SW, et al. Antioxidants, like coenzyme Q10, selenite, and curcumin, inhibited osteoclast differentiation by suppressing reactive oxygen species generation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012; 418: 247–53.

197. Kaikkonen J, Nyysönen K, Tomasi A, et al. Antioxidative efficacy of parallel and combinend supplementation with coenzyme Q10 and d- α -tocopherol in mildly hypercholesterolemic subject: A randomized placebo-controlled clinical study. *Free Rad Res* 2000; 33: 329- 40.
198. Lee BJ, Huang YC, Chen SJ, Lin PT. Effects of coenzyme Q10 supplementation on inflammatory markers (high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, and homocysteine) in patients with coronary artery disease. *Nutrition*. 2012; 28: 767-72.
199. Lee B, Huang Y, Chen S. Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and increases antioxidant enzyme activity in patients with coronary artery disease. *Nutrition* 2012; 28: 250-5.
200. Calapai G, Corica F, Corsonello A, et al. Leptin increases serotonin turnover by inhibition of brain nitric oxide synthesis. *J Clin Invest*. October 1999; 104: 975-82.
201. Tsai KL, Huang YH, Kao CL, et al. A novel mechanism of coenzyme Q10 protects against human endothelial cells from oxidative stress-induced injury by modulating NO-related pathways. *J Nutr Biochem*. 2012; 23: 458-68.
202. Giulivi C, Kato K, Cooper CE. Nitric oxide regulation of mitochondrial oxygen consumption I: cellular physiology. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 291: 1225-31.
203. Morley JE, Flood JF. Effect of competitive antagonism of NO synthetase on weight and food intake in obese and diabetic mice. *Am J Physiol* 1994; 266: 164-8.
204. Calapai G, Corica F, Allegra A, et al. Effects of intracerebroventricular leptin administration on food intake, body-weight gain and diencephalic nitric oxide synthase activity in the mouse. *Br. J. Pharmacol*. 1998; 5: 798-802.
205. Kimura K, Tsuda K, Baba A, Kawabe T, Boh-oka S, Iyata M, Moriwaki C, Hano T, Nishio I: Involvement of nitric oxide in endothelium-dependent arterial relaxation by leptin. *BiochemBiophys Res Commun* 2002; 273: 745-9.
206. Beltowski J, Wójcicka G, Borkowska E. Human leptin stimulates systemic nitric oxide production in the rat. *Obes Res*. 2002; 10: 939-46.
207. Perreault M, Marette A. Targeted disruption of inducible nitric oxide synthase protects against obesity-linked insulin resistance in muscle. *Nat Med* 2001; 7: 1138-43.
208. Shimabukuro M, Ohneda M, Lee Y, Unger R. Role of nitric oxide in obesity-induced β cell disease. *J. Clin. Invest*. 1997; 100: 290-5.

209. Kim F, Gallis B, Corson MA. TNF-alpha inhibits flow and insulin signaling leading to NO production in aortic endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001; 280: 1057–65.
210. Roghair RD, Segar JL, Volk KA, et al. Vascular nitric oxide and superoxide anion contribute to sex-specific programmed cardiovascular physiology in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009; 296: 651–62.
211. Sawaya AL, Sesso R, Florêncio TM, Fernandes MT, Martins PA. Association between chronic undernutrition and hypertension. *Matern Child Nutr*. 2005; 1: 155–63.
212. de Belchior AC, Angeli JK, de O Faria T, et al. Post-weaning protein malnutrition increases blood pressure and induces endothelial dysfunctions in rats. *PLoS One*. 2012; 7: 348-56.
213. Ruba S, Brian D, David P. Silent Partner in Blood Vessel Homeostasis? Pervasive Role of Nitric Oxide in Vascular Disease. *Curr Hypertens Rev*. 2009; 5: 273–82.
214. Mather KJ, Lteif A, Steinberg HO, Baron AD. Interactions between endothelin and nitric oxide in the regulation of vascular tone in obesity and diabetes. *Diabetes*. 2004; 53: 2060-6.
215. Sato I, Kaji K, Morita I, Nagao M, Murota S. Augmentation of endothelin-1, prostacyclin and thromboxane A2 secretion associated with in vitro ageing in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Mech Ageing Dev*. 1993;71: 73-84.
216. Toprakçı M, Özmen D, Mutaf I, et al. Age-associated changes in nitric oxide metabolites nitrite and nitrate. *Int J Clin Lab Res* 2000; 30: 83–5.
217. Davi G, Guagnano MT, Ciabattini G, et al. Platelet activation in obese women: Role of inflammation and oxidant stress. *JAMA* 2002; 288: 2008–14.
218. Myara I, Alamowitch C, Michel O, et al. Lipoprotein oxidation and plasma vitamin E in nondiabetic normotensive obese patients. *Obes Res* 2003; 11: 112–20.
219. Senti M, Tomas M, Vila J, et al. Relationship of age-related myocardial infarction risk and Gln/Arg 192 variants of the human paraoxonase1 gene: the REGICOR study. *Atherosclerosis* 2001; 156: 443–9.
220. Tabur S, Torun AN, Sabuncu T, et al. Non-diabetic metabolic syndrome and obesity do not affect serum paraoxonase and arylesterase activities but do affect oxidative stress and inflammation. *Eur J Endocrinol*. 2010; 162: 535–41.

E.Ü. TIP FAKÜLTESİ ETİK BAŞVURUSU DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Değerlendirme Komisyonu
AÇIK ADRES	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Melikgazi/KAYSERİ
TELEFON	: 0 352 437 49 10 - 11
FAKS	: 0 352 437 52 85
E-POSTA	: byancar@erciyes.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obez çocuk ve ebeveynlerinde Small dense LDL, lipokalin-2, insülin direnci ve oksidatif stress parametrelerinin değerlendirilmesi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU				
	EUDRACT NUMARASI				
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Sabahattin Muhtaroğlu			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Biyokimya			
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI				
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı			
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı			
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Değerlendirme Komisyonu			
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YAŞAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ				
	UZMANLIK TEZİ/ AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ	<input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI	<input type="checkbox"/>

ARAŞTIRMA FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
	FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
	FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
	FAZ 4	<input type="checkbox"/>	
	BE/BY	<input type="checkbox"/>	
	DiĞER	<input type="checkbox"/>	Diğer işlemlerinizi
	İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA	<input type="checkbox"/>	Belirtiniz

ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEKMERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOKMERKEZ	<input type="checkbox"/>	ULUSAL	<input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>
-------------------------------	-----------	-------------------------------------	-----------	--------------------------	--------	--------------------------	--------------	--------------------------

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarihi	Yersiyon Numarası	Dili					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Türkçe	<input type="checkbox"/>	İngilizce	<input type="checkbox"/>	Diğer	<input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŐURU	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Türkçe	<input type="checkbox"/>	İngilizce	<input type="checkbox"/>	Diğer	<input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŐ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Türkçe	<input type="checkbox"/>	İngilizce	<input type="checkbox"/>	Diğer	<input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Türkçe	<input type="checkbox"/>	İngilizce	<input type="checkbox"/>	Diğer	<input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DiĞER BELGELER	BELGE ADI	Açıklama
	ARAŞTIRMA BÖTÇESİ	<input type="checkbox"/>
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>
	HASTA KARTI/GÜNÜLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>
	İLAN	<input type="checkbox"/>
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>
	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>
DiĞER	<input type="checkbox"/>	

E.Ü. TIP FAKÜLTESİ
ETİK DEĞERLENDİRME KOMİSYONU
BAŐAN YANCAĞ
Etilik 12-Saklıtepe 1/V.

KARAR BİLGİLERİ

Karar No : 2010/141

Karar Tarihi : 08.10.2010

Fakültemiz Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Sabahattin Muhtaroglu'nun sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibine ve dekanlık makamına arzına toplantıya katılan etik değerlendirme komisyonu üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI

ETİK DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI : Prof. Dr. Kader KÖSE

ETİK DEĞERLENDİRME KOMİSYONU ÜYELERİ

Ünvanı / Adı Soyadı Ek Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Kader KÖSE	Biyokimya	E.Ü. Tıp Fak.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input checked="" type="checkbox"/> X <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Halit MADENOĞLU	Anest. ve Rean.	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> X <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input checked="" type="checkbox"/> X <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Olgun KONTAŞ	Patoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> X <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input checked="" type="checkbox"/> X <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Duran ARSLAN	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> X <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input checked="" type="checkbox"/> X <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İrfan ÖZYAZGAN	Plastik ve Rek. Cer.	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> X <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input checked="" type="checkbox"/> X <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. H.Basri ULUSOY	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> X <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input checked="" type="checkbox"/> X <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mehmet Güngör KAYA	Kardiyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> X <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input checked="" type="checkbox"/> X <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Dr. Ferhan ELMALI	Tıp Bilgini ve Biyostatistik	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> X <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input checked="" type="checkbox"/> X <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Av. Zübeyde CELEBİ	Avukat	E.Ü. Tıp Fak.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input checked="" type="checkbox"/> X <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Ecz. Nuran YOZGAT	Eczacı	E.Ü. Tıp Fak.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input checked="" type="checkbox"/> X <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Sevtap KOÇER	Sivil Toplum Tems.		E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> X	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> X	


Bahri YANCAR
Fakülte Sekreteri V.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: İhsan Çetin

Uyruğu: T.C.

Doğum Tarihi ve Yeri: 22 Mayıs 1982, Kayseri

Medeni Durumu: Evli

Tel: 0 505 301 18 99

email: cetinihsan@gmail.com

Yazışma Adresi: Kocasinan M. 778. S. 31. B. 9/6 Kocasinan/Kayseri

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Marmara Üniversitesi	2005
Lise	Arif Molu E.M.L.	1999

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2005-2007	Özel Hisarcıklıoğlu Fen Lisesi	Kimya Öğretmeni
2007-2008	Bireysel İlgi Dersaneleri	"
2008-2011	Melikgazi Kaymakamlığı	V.H.K.İ.

Yabancı Dil

İngilizce