

T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

OBEZ ÇOCUKLARDA SERUM KO-ENZİM Q10 VE
BAZI OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan
Selda ÖZKAN KOÇAK

Danışman
Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU

Yüksek Lisans Tezi

Ocak 2012
KAYSERİ

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

**OBEZ ÇOCUKLARDA SERUM KO-ENZİM Q10 VE
BAZI OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan
Selda ÖZKAN KOÇAK**

**Danışman
Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU**

Yüksek Lisans Tezi

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından
TSY-10-2890 nolu proje ile desteklenmiştir.**

**Ocak 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: Selda ÖZKAN KOÇAK

İmza :

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Obez Çocuklarda Serum Ko-Enzim Q10 ve Bazı Oksidatif Stres Belirteçlerinin Araştırılması” adlı **Yüksek Lisans Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan
Selda ÖZKAN KOÇAK

Danışman
Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU

Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU

Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU danışmanlığında **Selda ÖZKAN KOÇAK** tarafından hazırlanan “**Obez Çocuklarda Serum Ko-Enzim Q10 ve Bazı Oksidatif Stres Belirteçlerinin Araştırılması**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Biyokimya** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

02. / 02. / 2012

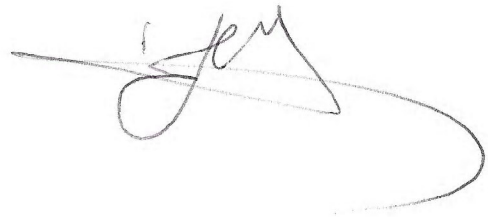
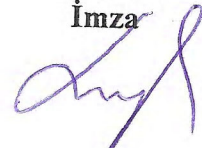
JÜRİ

Danışman : Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU

Üye : Prof. Dr. Mustafa KENDİRCİ

Üye : Prof. Dr. Eser KILIÇ

İmza



ONAY

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

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

Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu çalışmada yardımlarını ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU'na ve Yrd. Doç. Dr. Fatih KARADAŞ 'a teşekkür ederim.

**OBEZ ÇOCUKLARDA SERUM KO-ENZİM Q10 VE BAZI OKSİDATİF STRES
BELİRTEÇLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Selda ÖZKAN KOÇAK

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Biyokimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi, Ocak 2012

Danışman: Prof.Dr.Sabahattin MUHTAROĞLU

KISA ÖZET

Çocukluk çağı obezitesinin, sistemik komplikasyonlara neden olması ve erişkin dönemde ciddi morbidite ve mortaliteye yol açması nedeniyle erken dönemde fark edilmesi ve önlenmesi önemlidir. Obez çocuklarda small dense LDL kolesterol (sd LDL-C) düzeyinin ölçülmesi metabolik sendromun araştırılmasına yönelik önemli bir bulgudur. Çalışmamızda çocukluk çağı obezitelerinde hücrel biyoenerjik aktivitesi ve lipofilik antioksidan özelliği detaylı şekilde incelenmemiş Koenzim Q10'(CoQ10)nun düzeyi ve lipit parametreleri ile olan ilişkisi ve literatürde obez çocuklarda araştırılmayan iskemi modifiye albüminin (İMA) araştırılması amaçlanmıştır.

Çocuk endokrin polikliniğine obezite nedeniyle başvuran ve metabolik sendrom tanısı alan, 2–16 yaş grubunda olan 31 metabolik sendromlu obez (15 kız, 16 erkek),30 obez (14 kız,16 erkek) ve 34 sağlıklı obez olmayan çocuklar (17 kız, 17 erkek) çalışmaya alındı.

CoQ10 düzeyi UV detektör ve internal standart kullanılarak HPLC ile ölçüldü. PON (paraoksanaz), İMA ve sdLDL ise spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Biyokimyasal parametrelerden glukoz(GLU), kolesterol (TC), trigliserit (TG), HDL-kolesterol (HDL),LDL-kolesterol (LDL), insulin(INS) Siemens Advia 1800 ve İmmulite 2000XPİ İmmunuasay sistemlerinde analiz edildi.

Çalışma grupları ölçülen parametreler (vücut kitle indeksi(BMI), CoQ10, PON, İMA, GLU, INS, HOMA, TC, TG, HDL, LDL ve sdLDL)açısından karşılaştırıldığında; kontrol grubu ve metabolik sendromlu obezler arasında bütün parametreler yönünden, kontrol grubu ve obez grup arasında ise BMI, CoQ10, PON, TC, HDL, LDL ve sdLDL açısından istatistiksel olarak fark bulunmuştur. Metabolik sendromlu obezler ve obez grup arasında sadece GLU,INS, HOMA, TC, TG, LDL parametrelerinden dolayı istatistiksel fark bulundu.

Çocukluk çağı obezitelerinde ve metabolik sendromunda lipit profilinin değiştiği ve PON, İMA, ve CoQ10 ile ifade edilen oksidan-antioksidan dengenin bozulduğu anlaşılmaktadır. Dolayısıyla tedavide, hipokalorik diyet ile CoQ10, destekleyici olarak önerilebilir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, obezite, koenzim Q10 , iskemi modifiye albümin, small dense LDL,

THE INVESTIGATION OF SERUM CO-ENZYMEQ10 AND SOME OXIDATIVE STRESS MARKERS IN OBESE CHILDREN

Selda ÖZKAN KOÇAK

Erciyes University Graduate School of Health Sciences

Department of Medical Biochemistry

M.Sc.Thesis,January 2011

Supervisor: Prof.Dr.Sabahattin MUHTAROĞLU

ABSTRACT

Childhood obesity causes systemic complications and it can continue with serious morbidity and mortality in adulthood. Therefore, it is important to realized and prevented in early period. Measuring the level of the small dense LDL cholesterol(sd LDL-C)in obese children is an important finding for the research of metabolic syndrome.

In our study we focused on , research of cellular bioenergetic activity, level of Coenzyme Q10 (CoQ10) whose lipophilic antioxidant feature hasn't been searched detailly and its relationship with lipid parameters in childhood obesity and also the ischemia modified albumin(IMA) which hasn't been investigated on obese children.

The study was performed in 30 obese children (14 female,16 male) at 2-16 age group , 31 with metabolic syndrome (15 female,16 male), 34 healthy non-obese children (17 female,17 male) who were admitted to the Pediatric Endocrine Department for routine control.

CoQ10 levels measured by HPLC with UV detector including internal standart. Paraoxanase (PON) and sdLDL were evaluated by spectrophotometric method. Biochemical parameters; Glucose(GLU),Cholesterol(TC),Triglyceride(TG),HDL-Cholesterol(HDL-C),LDL-cholesterol (LDL-C), İnsulin(INS) were analyzed by Immulite 1800 and ADVIA Siemens 2000 XP Immunassay systems.

In comparison of groups, according to measured parameters (Body mass index-BMI, CoQ10, PON, IMA, GLU, INS, HOMA, TC, TG, HDL, LDL, sdLDL) there was statistically significant difference between control group and obese with metabolic syndrome in all parameters, but there is statistically difference in term of BMI, CoQ10, PON, TC, HDL-C and sdLDL between contro and obese grup. A statistically difference was found only among GLU,INS,HOMA,TC,TG,LDL parameters between obese with metabolic syndrome and obese group.

Lipid profile altered in childhood obesity and metabolic syndrome and oxidant-antioxidant balance which expressed by PON,IMA andCoQ10 is impaired. Therefore , during treatment ,intake of CoQ10 as a supplement with hypocaloric diet may be recommended.

Key word: Child ,obesity, coenzyme 10, ischemia modified albumin, small dence LDL.

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, ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ.....	x
 1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	 1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. OBEZİTENİN OLUŞUMU VE GELİŞİMİ	4
2.1.1. Eksojen Obezite Oluşumunu Etkileyen Faktörler.....	4
2.1.1.1. Genetik.....	6
2.1.1.2. Yaş.....	6
2.1.1.3. Cinsiyet.....	6
2.1.1.4. Beslenme Alışkanlıkları.....	6
2.1.1.5. Fiziksel Aktivite	7
2.1.1.6. Sosyoekonomik Kültürel Düzey.....	7
2.1.1.7. Psikolojik Etkiler	7
2.1.1.8. İntrauterin Etkiler	8
2.2. OBEZİTENİN ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ	8
2.2.1. Vücuttaki Yağın Direkt Ölçümü.....	8
2.2.2. Vücuttaki Yağın İndirekt Ölçümü.....	9
2.2.3. Boya göre ağırlık (Rolatif Ağırlık-RA)	9
2.2.4. Çevre ölçümleri	9

2.2.5. Cilt kıvrım kalınlıkları.....	9
2.2.6. Vücut kitle indeksi (VKİ), “Body Mass Index” (BMI), “Quetelet İndeks”	10
2.3. OBEZİTENİN KOMPLİKASYONLARI	10
2.4. OBEZİTEDE LİPİD PROFİLİ	11
2.4.1.Total Kolesterol (TC).....	11
2.4.2.Trigliserid (TG)	11
2.4.3.Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein(HDL)	12
2.4.4.Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL)	12
2.4.5.Küçük, Yoğun LDL (sdLDL).....	12
2.5.İNSÜLİN DİRENCİ	15
2.6. METABOLİK SENDROM	16
2.7. OKSİDAN- ANTİOKSİDAN SİSTEM (OKSİDATİF STRES)	17
2.7.1.Serbest Radikaller.....	18
2.7.1.1.İskemi Modifiye Albümin (IMA).....	20
2.7.2. Antioksidanlar	21
2.7.2.1.Paraoksonaz	22
2.7.2.2. Koenzim Q10.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
4. BULGULAR.....	32
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	34
6.KAYNAKLAR	43
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLO, ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1 . sdLDL' nin oluşumu.....	14
Şekil 2. Oksidatif Stres	18
Şekil.3. Radikallerin yol açtığı hücre hasarı	19
Şekil 4. Antioksidan savunma sistemleri.....	21
Şekil 5. İnsan Serum Paraoksonaz (PON 1) Enziminin Yapısı	23
Sekil 6. Ubiquinon yapısı	23
Şekil 7. Koenzim Q10 sentezi	25
Tablo 4.1. Grupların boy, kilo, yaş ve BMİ değerleri	32
Tablo 4.2. Gruplar arasında parametrelerin karşılaştırılması	33

KISALTMALAR

VKİ	:Vücut Kütle İndeksi
TC	:Total Kolesterol
TG	:Trigliserid
HDL	:Yüksek Dansiteli Lipoprotein
VLDL	:Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
LDL	:Düşük Dansiteli Lipoprotein
sdLDL	:Küçük, Yoğun LDL
IDL	:Ara Dansiteli Lipoprotein
HSA	:İnsan Serum Albümini
IMA	:İskemi Modifiye Albümin
CoQ10	: Koenzim Q10
ATP	:Adenozin Trifosfat
PON	:Paraoksonaz
ALP	:Aterojenik Lipoprotein Profili
KKH	:Koroner Kalp Hastalığı
CETP	:Kolesterol Ester Transfer Protein
NMR	:Nükleer Manyetik Rezonans
OGTT	:Oral Glukoz Tolerans Testi
HOMA	:Homeostasis Model Assesment
MS	:Metabolik Sendrom
TNF- α	:Tümör Nekroz Faktör Alfa
ROS	:Reaktif Oksijen Türleri
$O_2^{\cdot -}$	:Süperoksit Anyon
(HO.)	:Hidroksil Radikali
(NO.)	:Nitrik Oksit Radikali
(ROO.)	:Peroksil Radikali
(H ₂ O ₂)	:Hidrojen Peroksit
SOD	:Süperoksit Dismutaz
PUFA	:Poliansatüre Yağ Asidleri
ETS	:Elektron Taşıma Sistemi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, enerji alımının enerjin tüketiminden daha fazla olduğu durumlarda yağ dokusunun artmasıyla ortaya çıkan sosyal, psikolojik ve ciddi tıbbi sorunlar yaratabilen önemli bir sağlık problemidir. Obez çocukların 1/3'ü, obez adölesanların ise %80'i erişkin yaşa ulaştıklarında da obez olmaktadır. Diğer yandan erişkin yaşlarda görülen obezite vakalarının %30 kadarında başlangıcın çocukluk çağına dayandığı bilinmektedir (1).

Obezitenin major komplikasyonları olan kardiovasküler hastalık, diabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi genel olarak abdominal yağ birikiminde görülmektedir. Özellikle abdominal obezite, periferde hiperinsulinemi ve insulin direnci ile karakterizedir (2).

Obeziteyi belirlemek için kullanılmakta olan Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ile koroner arter hastalığı arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (3).Yapılan bir çalışmada vücut ağırlığındaki %10 oranındaki bir artışın plazma kolesterol düzeyini yaklaşık 12 mg/dl kadar artırdığı bulunmuştur. Plazma kolesterol düzeylerinin obez hasta grubunda obez olmayanlara göre 1.5 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. VKİ'nin artmaya başlamasıyla diabet riski de artmaktadır (4).

Hiperlipidemi, endotel fonksiyon bozukluğu ile paralellik göstermekte bu da aterosklerotik vasküler hastalık gelişimine katkı sağlamaktadır. Obezite belirgin olarak hiperlipidemi ile ilişkilendirilmektedir (5). Anormal lipit profili ve türleri; obezitede görülen oksidatif stres ve vasküler fonksiyon bozukluğunun gelişmesinde rolü olabilir (6). Obezitede trigliserit (TG) artışı ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) alt grupları başta olmak üzere LDL profilindeki değişiklikler ile ilgilidir. Bu doğrultuda normal kişilerle kıyaslandığında obezlerde LDL- partikülünün çapında azalma görülmüştür (7).

Egzersiz, lipolizi aktive eder; HDL kolesterol artar, trigliseridler azalır. Yağ depolarındaki trigliseridlerden serbest yağ asidlerinin salınımı ile kaslarda enerji kaynağı olarak kullanılır. Böylece egzersiz enerji kullanımını artırır, negatif kalori dengesi sağlar.

LDL boyutunun değerlendirilmesi önemlidir, çünkü küçük yoğun LDL partikülleri daha yoğun LDL fraksiyonlarından oksidasyona daha yatkın oldukları gözlenmiştir. Okside LDL'nin aterojenik potansiyeli arttırdığına inanılmakta ve buda köpük hücre oluşumunu uyarmakta ve endotel fonksiyon bozukluğunu başlatmaktadır. Diğer taraftan HDL' nin aterosklerozda koruyucu rolü vardır (6,7).

İnsan serum paraoksanaz enzimi-1 (PON-1), HDL'nin etkisi yönünden majör antioksidan bir enzimdir. PON-1 kalp damar hastalıklarının patogeneğinde önemlidir. PON-1'in okside LDL'nin oluşumunu önlediği ve LDL kaynaklı okside fosfolipidleri inaktive ettiği ve HDL'deki fosfolipidleri oksidasyondan koruduğu gösterilmiştir (8,9).

Obezite ile ilişkili oksidatif stres artışının mekanizması için ileri sürülen nedenlerden birisi obezitenin miyokardın metabolik ve mekanik iş yükünü arttırmasıdır. Miyokartta artmış oksijen tüketiminin negatif sonucu olarak mitokondriyal respirasyon artmakta ve bu durum reaktif oksijen ürünlerinin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Öne sürülen ikinci mekanizma ise geniş vücut kütesinden kaynaklanan basınç nedeniyle ortaya çıkan progresif ve kümülatif hücre zedelenmesidir. Hücre zedelenmesi, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) başta olmak üzere çeşitli sitokinlerin salınımına yol açar ve bu durum dokularda reaktif oksijen ürünlerinin açığa çıkmasına neden olabilir (10,11). Diğer olası mekanizmalardan birisi de doğrudan diyetle ilişkilidir. Aşırı miktarda serbest yağ asidi alımı lipid peroksidasyonuna yol açarak oksidatif stresi indükleyebilir (10). Bu mekanizmalara ek olarak, yeni çalışmalar obezite ile ilişkili oksidatif stresin en

önemli nedenlerinden biri olarak yağ dokusunun moleküler özelliklerini ön plana çıkarmaktadır (12,13).

Beslenme alışkanlıkları, sedanter veya stresli yaşam tarzı; serbest radikal üretimi ve antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengeyi değiştirmektedir. Bu değişim, Organizmada önemli bir antioksidan olan insan serum albumini (HSA) başta olmak üzere serum proteinlerinde yapısal ve fonksiyonel değişime neden olmaktadır. Aşırı radikal üretimi, HSA'nın N-terminal bölgesini modifiye ederek, obezite ile ilişkili hassas bir iskemi belirleyicisi olarak kabul edilen iskemi modifiye albümini (İMA) meydana getirmektedir (14).

Mitokondri iç membranında bulunan CoQ10, oksidatif fosforilasyonda önemli rol oynar. CoQ10, elektron transport zincirinin tek protein olmayan komponenti olarak görev alır. CoQ10, yağ asitleri ve glukoz metabolizması sırasında üretilen redükte ekivalanlardan elektronları alır ve elektron alıcılarına transfer eder. Aynı zamanda iç mitokondriyal membran boyunca bir proton gradiyenti oluşması esnasında bu protonları membranın dışına aktarır. Dolayısıyla CoQ10, ATP üretiminde hayati bir rol oynar (15-17).

CoQ10 bir antioksidan olarak, serbest radikallerini toplar ve protein oksidasyonu ile lipid peroksidasyonunun inhibisyonunda rol alır ve sürekli olarak, oksidasyon-redüksüyon dönüşümlerini geçirir (18). Oksidanları nötralize etmek için elektronlarını verir ve en kuvvetli antioksidan özellik gösterir. Böylece CoQ10 redoks durumunda bir değişim, hidrojen peroksit ve süper oksit radikal gibi zehirli reaktif oksijen türlerine karşı koruma etkisini ve membrandaki elektron transferindeki değişimi yansıtabilir (19,20).

Çocukluk dönemi obezitesinde PON ve sdLDL ile ilgili az sayıdaki çalışmalara karşılık, CoQ10'nun bu parametreler ile birlikte değerlendirilmesi obezite patogenezinin aydınlanmasında anlamlı olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda çocukluk çağı obezitesinde hücrel biyoenerjik aktivitesi ve lipofilik antioksidan özelliği detaylı şekilde incelenmemiş CoQ10'nun düzeyi ve lipid parametreleri ile olan ilişkisi ve literatürde obez çocuklarda araştırılmayan İMA düzeyinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTENİN OLUŞUMU VE GELİŞİMİ

Obezite, yağ dokusunun vücut ağırlığına oranla patolojik olarak artması şeklinde tanımlanmaktadır (3). Obezite, enerji alımının tüketiminden daha fazla olduğu durumlarda yağ dokusunun artmasıyla ortaya çıkan sosyal, psikolojik ve ciddi tıbbi sorunlar yaratabilen önemli bir sağlık problemidir (1,21). Çocuklukta obezite yaşamın ilk yılı, 5-6 yaş arası ve puberte döneminde artış göstermektedir. Obez çocukların 1/3'ü, obez adölesanların ise %80'i erişkin yaşa ulaştıklarında da obez olmaktadır. Diğer yandan erişkin yaşlarda görülen obezite vakalarının %30 kadarında başlangıcın çocukluk çağlarına dayandığı bilinmektedir. Düşük ya da yüksek doğum ağırlıklı bebeklerin çocukluk ve erişkin dönemde obez olma riskleri yüksektir (1). Altta yatan başka hastalığın olmadığı obezite tipi eksojen obezite olarak adlandırılır ve obezlerin çoğu bu gruba girer, eksojen obezite etyolojisinde çeşitli faktörler etkilidir (22).

2.1.1. Eksojen Obezite Oluşumunu Etkileyen Faktörler

2.1.1.1. Genetik

Obezite ve genetik etmenler üzerinde yapılan araştırmalarda her iki ebeveyn obez ise çocuğun obez olma riski %80, yalnızca biri obez ise oran %50, ikisi de obez değilse oran %9 olarak bulunmuştur. Bu gözlemlerden yola çıkılarak yapılan araştırmalarda vücut ağırlığını biyolojik olarak kontrol eden moleküler komponentleri belirleyen bazı

genler bulunmuştur.(ob geni, db geni, fat geni, tub geni, agouti geni). Bunlardan ob geni leptin sentezini düzenleyerek iştah azaltır. Db geni ise leptin bağlanmasını düzenlemektedir (23). İkizlerde yapılan çalışmalar da obezitede genetik eğilim fikrini desteklemektedir.Monozigot ikizlerden biri obez ise diğerinin obez olma olasılığı dizigot ikizlere göre daha fazladır. Monozigot ikizlerde VKİ neredeyse benzerdir. Evlat edinilen çocukların yağ dağılımı ve VKİ'lerinin kendi anne-babalarına benzediği gösterilmiştir (24).

2.1.1.2 Yaş

Obezite her yaşta görülmektedir. Kadın ve erkeklerde en azından 50-60 yaşlarına kadar, yaşa bağlı artış göstermektedir (25). Şişman yetişkinlerin önemli bir oranında şişmanlığın çocukluk hatta süt çocukluğu döneminden itibaren başladığı ileri sürülmektedir.Yaş ilerledikçe fiziksel aktivite azalır ve bu nedenle de enerji ihtiyacı azalmaktadır. Böylece vücut ağırlığının artması ile yaş arasında pozitif bir ilişki vardır. Yaş ilerledikçe şişmanlığın sıklığı artmaktadır (26) .

2.1.1.3. Cinsiyet

Her vücut ağırlığı birimi için kadınlar erkeklerden daha fazla yağ içermektedir (27). Bu, gebelik ve doğumlara bağlanabildiği gibi, östrojenin yağ dokusunu artırıcı etkisine de bağlı olabilir (26). İlkokul çağında ve puberte dönemlerinde kızlar arasında erkeklere kıyasla daha yüksek oranda şişmanlık olgusuna rastlanmaktadır. Türkiye’de 1984 yılında yapılan Gıda Tüketimi ve Beslenme Araştırmasında 6-18 yaş grubu çocuklarda şişmanlık oranı erkeklerde %7.5, kızlarda %10.4 olarak belirlenmiştir (26).

2.1.1.4. Beslenme Alışkanlıkları

Genetik yatkınlıkla beraber beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler son yıllarda üzerinde en çok durulan faktörlerdir. Anne sütü ile çok sık şekilde besleme ve dolayısıyla yüksek enerji alımı bebeklik döneminde “aşırı besleme” rolü oynayarak ileride obeziteye yatkınlık sağlar (28). Mama ile beslenen çocuklar anne sütü ile beslenenlere göre daha şişmandır ama bunun ileride obezite gelişimine katkısı tartışmalıdır. Bazı küçük çalışmalar anne sütü ile geç dönem obezite arasında ilişki gösterememişse de (29), birkaç büyük kohort çalışmasında anne sütü ile beslenen bebeklerin ileride obeziteye daha az maruz kaldıklarını göstermiştir (30,31).

2.1.1.5. Fiziksel Aktivite

Sedanter yaşam şekli çocukluk dönemi obezite riskini arttıran nedenlerden biridir (32,33). Sedanter yaşam tarzının çocuklarda yaygın olması sosyal, çevresel ve psikolojik nedenlerle açıklanabilir. Endüstri, makineleşme, evlerde iş kolaylaştırma aletlerinin çoğalması, ulaşım kolaylıkları, araba kullanımı, aktivitenin ve enerji harcanmasının azalmasına yol açmaktadır (34). Televizyon izleme sedanter yaşam ve seyirle beraber yeme aktivitesi nedeni ile obezite riskini arttıran bir faktördür (35). 1000 kişi ile yapılan bir prospektif çalışmada hafta içi günde 2 saatten fazla televizyon izlemenin 26 yaşında %17 fazla ağırlık, %15 düşük form, %15 artmış serum kolesterol düzeyleri ve %17 sigara içiminden sorumlu olduğu gösterilmiştir (36).

2.1.1.6. Sosyo-ekonomik Kültürel Düzey

Gelişmekte olan ülkelerde yapılan obezite prevalans araştırmalarında 50 ülkeden 32'sinde obezite prevalansının %2.3'ün altında olduğu ve bu ülkeler için obezitenin bir sorun teşkil etmediği ifade edilmiştir. Ebeveynin eğitim durumu ve meslek sahibi olmaları ile obezite arasındaki ilişki için de farklı iddialar olsa da , zor yaşam şartlarında ve kötü ortamlarda büyüyen çocukların obezite riskleri daha yüksektir (37,38). Ülkemizde obezite daha çok yüksek ve orta sosyoekonomik düzeydeki bireylerde görülmektedir. Sosyoekonomik olarak orta düzeydeki ailelerde görülmesi ülkemizdeki orta sosyoekonomik düzeydeki insanların gelişmiş ülkelerdeki yoksul kesim gibi beslendiğini düşündürmektedir (39).

2.1.1.7. Psikolojik Etkiler

Obezite ve psikolojik etmenler arasında bir ilişki olduğu kabul edilmektedir. Anne-baba-çocuk arasındaki olumsuz ilişkiler, okulda başarısızlık, arkadaş edinememe çocuğun ruhsal yapısını etkileyip aşırı yemeye neden olabilmektedir (23,40). Bazı kimseler üzüntü, sıkıntı ve güvensizliklerini örtmek için fazla yemeye meyilli olabilirler. Bunun tersi durumlar da olabilir. Psikolojik bozukluklar, bazen fazla yemeye, bazen de az yemeye neden olabilir. Bazı obez çocukların öyküsünde belirli bir psikolojik travma saptanabilir. Nadir olarak obezite psikiyatrik bir hastalığa eşlik edebilir. Zeka geriliği olan çocuklarda da obezite sıklığı yüksektir (40).

2.1.1.8. İntrauterin Etkiler

İntrauterin dönemdeki maternal faktörlerin, postnatal obezitede etkili olduğu bugün bilinmektedir. Örneğin, İkinci Dünya Savaşı sırasında gebe olan ve gebeliğinin ilk iki trimestrinde ağır açlık yaşayan gebelerin doğan çocuklarında, 8 yaşında iken obezite sıklığı iki kat fazla bulunmuştur. Düşük doğum tartısının erişkin yaşlarda abdominal yağlanmaya neden olduğu da gösterilmiştir. Diyabetik anne çocuklarında 8 yaşlarında obezite oranı yüksek bulunmuştur (41).

2.2. OBEZİTENİN ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Obeziteyi değerlendirirken vucuttaki yağ dokusu ile yağsız dokunun oranlarının belirlenmesi önemlidir. Vucuttaki yağın ölçümü için kullanılan direkt ve indirekt yöntemler vardır (42).

2.2.1. Vücuttaki Yağın Direkt Ölçümü

a) Su altı tartımı ile vucut dansitesinin hesaplanması:“Altın standart” olarak kabul edilmektedir. Farklı dansitede olan yağsız doku ile yağ dokusu su altı tartımı ile belirlenmektedir. Ancak bazı hastalarda, özellikle çocuklarda uygulanması çok zordur.

b) Toplam vücut suyunun izotop dilusyonu ile saptanması: 2 veya 3 değerlikli hidrojen izotopu kullanılarak izotop dilusyonu metodu ile total vucut sıvısı saptanabilmektedir. Yağsız doku kitlesindeki su miktarı sabit (%72) kabul edilerek hesaplama yapılır.

c) Toplam vucut potasyumunun ölçülmesi: potasyum vücutta yağsız doku kompartmanında bulunduğu için vücut potasyumunun ölçümü yağsız doku kitlesi hakkında fikir vermektedir.

d) Nötron aktivasyonu

e) Vücudun biyoelektriksel iletkenliğinin saptanması

f) Bilgisayarlı tomografi

g) Manyetik rezonans görüntüleme

h) Dual enerji x-ray absorpsiyonunun değerlendirilmesi

2.2.2. Vücuttaki Yağın İndirekt Ölçümü

Antropometrik ölçümler kolay, hızlı, pratik ve ucuz oldukları için obezite tanısında sıklıkla kullanılırlar. Bunlar arasında en sık kullanılanlar boya göre ağırlık (rolatif ağırlık), çevre ölçümleri, cilt kıvrım kalınlıkları ve vücut kitle indeksidir (Quetelet indeksi)(42).

2.2.3. Boya göre ağırlık (Rolatif Ağırlık-RA)

Çocuklar obezite açısından değerlendirilirken özellikle boyları göz önüne alınıp çocuğun ağırlığı ideal ağırlık ile karşılaştırılmaktadır. İdeal ağırlığın belirlenmesinde her ülkenin kendi standartlarının kullanılması gerekmektedir. Yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve vücut ağırlığını içeren tablolardan yararlanılarak çocuğun boy yaşına uygun ağırlığı bulunur. Boyunun 50 persentilde olduğu yaşı 50 persentildeki ağırlığı o çocuğun ideal ağırlığıdır. Çocuğun ölçülen ağırlığının ideal ağırlığına oranlanması ile rolatif ağırlık saptanır. (Rölatif ağırlık= hastanın ölçülen ağırlığı/ aynı boydaki normal çocuğun ağırlığı x 100) Rölatif ağırlığın %120 üzerinde olması obezite kabul edilmektedir (42).

2.2.4. Çevre ölçümleri

Çevre ölçümleri vücut dansitesi, yağsız vücut dokusu, adipoz doku kitlesi, total vücut protein kitlesi ve enerji depolarının göstergesidir. En sık üst orta kol, bel, kalça, uyluk ve baldır çevreleri kullanılır (42).

2.2.5. Cilt kıvrım kalınlıkları

Obezitede yağın bir kısmı cilt altında toplanır. Cilt altı yağ dokusunu belirlemek için cilt kıvrım kalınlığı ölçümü yapılır. Ölçüm kaliper denen özel aletlerle yapılır. En sık kullanılanlar “Harpender” ve “Lange” kaliperleridir. Cilt kıvrımları aletin uçları arasında tutulur ve kalınlık göstergeden okunur. Triseps, biceps, subskapular ve suprailiac bölgelerde ölçüm yapılabilir. Yaygın olarak kullanılan triseps cilt kıvrım kalınlığı ölçümüdür. Yaşa göre belirtilen persentillere göre 85 persentil üzerindeki ölçümler obezite olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu yöntem tecrübe gerektirir ve uygulanması zordur (42).

2.2.6. Vücut kitle indeksi (VKİ), “Quetelet İndeks”

Vücut kitle indeksi obezitenin değerlendirilmesi için kullanılan en pratik ve günümüzde en kabul gören metottur. Ölçülen ağırlığın (kg) boyun (m) karesine oranıdır. ($BMI = \frac{\text{ağırlık (kg)}}{\text{boy}^2(\text{m}^2)}$) VKİ çocuklarda yaşa ve cinse göre değişkenlik gösterir. Yaşa ve cinse göre VKİ persentilleri belirlenmiştir. Bu tabloya göre 95. persentil üzerinde kalan vakalar obez olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu tanım persentillerin elde edildiği topluma özgü olup genel uygulamaya pek elverişli değildir. Örneğin şişmanlık oranının %25'lere vardığı ABD çocuklarının 82. persentil değeri, Brezilya çocuklarının yaklaşık 95. persentil değerine ve İngiliz çocuklarının yaklaşık 90 persentil değerine uymaktadır. Bu yüzden dört kıta (Asya, Avrupa, Kuzey-Güney Amerika) çocuklarından elde edilen veriler birleştirilerek 2-18 yaş arası uluslar arası VKİ değerleri elde edilmiş ve şişmanlık tanımı için bu ölçütlerin kullanılması önerilmiştir (42).

2.3. OBEZİTENİN KOMPLİKASYONLARI

Çocukluk ve adölesan dönemdeki obezitenin önemli sağlık sorunlarına yol açabilecek fizyolojik ve psikolojik etkileri vardır (43). Bu dönemde oluşan obezitenin yetişkin dönemde görülen hastalıklar ile yakın ilişkisi vardır (44). Adölesan dönemde hızlı büyüme, yetişkinliğe geçişte direnç, orta sıklıkla hepatik steatoz, anormal glukoz metabolizması, uyku apnesi, polikistik over sendromu, kolelitiazis, ortopedik sorunlar, deri kıvrımlarında ve bacak aralarında sürtünme sonucu pişikler, karın ve kalçalarda yağ fazlalığı nedeni ile strialar, deri altı yağ dokusunun artışı ile deri enfeksiyonları, erkeklerde jinekomasti, kızlarda menstürel siklus düzensizliği, soluk alıp vermede güçlük, kalp damar hastalıkları, hipertansiyon, diyabet gibi hastalıkların çocukluk yaşlarında görülmesi, dislipidemi, azalmış hücrel immünite, obezitenin sık görülen komplikasyonlarından (45-47). Bu dönemde ayrıca obezite ilgili olarak özgüven kaybı, yaşlıları ile ilişkilerden kaçınma, içe kapanma, sürekli dışlanma hissi gibi psikolojik sorunlarda yaşanmaktadır (43).

2.4. OBEZİTEDE LİPİD PROFİLİ

Çocukluk çağı obezitesinde lipid profilinde de değişiklikler olmaktadır. Serum trigliserid (TG), kolesterol(TC), LDL ve VLDL seviyelerinde artma, HDL seviyelerinde ise azalma görülmektedir. Egzersiz ile lipoliz aktive olur; HDL kolesterol artar, trigliseridler azalır. Yağ depolarındaki trigliseridlerden serbest yağ asidlerinin salınımı ile kaslarda enerji kaynağı olarak kullanılır. Böylece egzersiz enerji kullanımını artırır, negatif kalori dengesi sağlar. Tek başına egzersiz BMI' ni % 2-3 azaltmaktadır. Ayrıca diyet tedavisinin etkinliğini arttırmaktadır (48). Aerobik egzersizlerin lipid ve lipoprotein profilleri üzerinde olumlu yönde değişiklik yaptığı rapor edilmiştir. Egzersizle plazmadaki LDL ve trigliserid konsantrasyonun azalması için uzun sürdürebilir egzersiz programına ihtiyaç vardır. Son yıllardaki çalışmalar HDL'deki artışlar ve LDL'deki düşüşlerin düzenli egzersiz ile mümkün olduğunu göstermektedir. Gönenç ve ark. uzun süreli egzersiz sonrası HDL'nin, aerobik kapasitesinin artması ile birlikte arttığını bildirmişlerdir (49). Jung SH ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 12 haftalık egzersiz programı sonrasında vücut yağ yüzdesi, total kolesterol, trigliserid düzeylerinde anlamlı bir azalma tespit etmişler (50). Eun Sung Kim ve ark. yaptığı aynı çalışmada Koreli obez adölesanlarda egzersizin lipid profiline etkisi de araştırılmıştır. Obez adölesanlar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; total kolesterol, trigliserid, LDL düzeylerinde anlamlı bir yükseklik saptanırken; HDL düzeyinde anlamlı olarak düşüş saptanmıştır. Altı haftalık egzersiz sonrası obezlerde trigliserid düzeyinde azalma tespit edilmiş ancak total kolesteol, HDL ve LDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (51).

2.4.1.Total Kolesterol (TC)

Kolesterol tüm memelilerin hücre zarında bulunan bir maddedir. Ayrıca safra tuzları ve birçok hormonun yapımında kullanılır. Tüm canlı hücreler, kolesterol sentezi yaparlar ancak kan kolesterol düzeyi karaciğerde yapılan ve bağırsaktan emilen kolesterole dayanır. Oral yol ile aldığımız kolesterolü tümüyle elimine etsek dahi, karaciğer kolesterol yapımını sürdürmektedir (52, 53).

2.4.2.Trigliserid (TG)

TG'ler 3 molekül yağ asidinin gliserol ile oluşturduğu esterlerdir. Karbonhidratlardan sentez edilen nötral yağlar olup, yağ dokusunda depolanırlar. Kolesterol gibi suda

çözünmezler ve lipid protein kompleksleri biçiminde kolesterolle birlikte taşınırlar. Yüksek TG düzeyindeki azalmayı anlamlı derecede yavaşlatan, yaşam biçimine ilişkin etmenler, obezite, sigara içme ve hareketsizliktir. Bu nedenle yüksek TG düzeyi için yapılacak tedavinin birincil amacı, diyet ile kilo kontrolü ve egzersiz olmalıdır. Yapılan araştırmalarda TG düzeyleri obez olanlarda obez olmayanlara kıyasla önemli derecede yüksek bulunmuştur (52,53).

2.4.3.Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein(HDL)

HDL; % 50 oranında protein, % 20 oranında kolesterol, % 5 oranında trigliserid ve % 25 oranında fosfolipid içerir. Karaciğer tarafından sentezlenen HDL; şilomikron ve VLDL'nin normal katabolizması sırasında açığa çıkan lipid ve apoproteinleri karaciğere taşır. HDL, kolesterolün perifer dokulardan karaciğere taşınmasında başlıca rolü üstlenir. Bu nedenle aterosklozdan korunmada etkili bir faktör olarak kabul edilmektedir. Obezite, sigara, diyabet, renal yetmezlik gibi faktörler HDL düzeyini düşürürken, egzersiz ise HDL düzeyini yükseltmektedir (52) .

2.4.4.Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL)

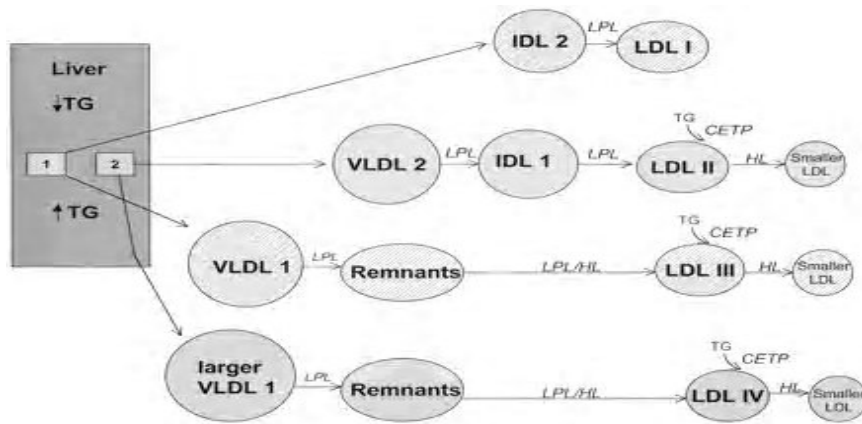
LDL; % 20 oranında protein, % 50 oranında kolestrol, % 5 oranında trigliserid ve % 25 oranında fosfolipid içerir. LDL'nin görevi, kolesterolü karaciğerden perifer dokulara taşımak ve bu bölgede yeniden kolesterol sentezini düzenlemektedir. Dolaşımda kolesterolün yaklaşık % 70'ini taşır. Plazmada LDL konsantrasyonunun yükselmesi sonucu çeşitli yerlerde depolanma olur. En zararlı olan arteriyel plaklarda kolesterol depolanması olup ateroskleroza yol açar. Kolesterolün kanda başlıca taşıyıcısı LDL'dir. LDL'nin artması kronik kalp hastalığı riskini artırır. Bunun yanında HDL'nin artması damarlardan kolesterol çekimine yardımcı olarak kronik kalp hastalığı riskini azaltır. Bu nedenle hedeflenen, LDL/HDL oranının 3/1 ve daha düşük olması, HDL/total kolesterol oranının mümkün oldukça yüksek olmasının sağlanması olmalıdır. Egzersiz total kolesterolü, LDL'yi düşürmekte HDL'yi arttırarak HDL/LDL oranını yükseltmektedir (52).

2.4.5.Küçük, Yoğun LDL (sdLDL)

LDL, heterojen yapıda bir partiküldür. Bu heterojenite, partikülün boyut ve dansite farkı göstermesinden kaynaklanır (54). LDL fraksiyonu kimyasal bileşimleri ve fizikokimyasal özellikleri değişkenlik gösteren benzer yapıda partiküllerden oluşur

(55,56). Bununla beraber, LDL üç grup halinde sınıflandırılmaktadır (57). Partikül boyutu ; 22-25.5 nm arasındakine, küçük LDL (LDL-III), 25.6-26.5 nm arasındaki orta LDL (LDL-II), 26.6-28.5 nm arasındaki ise büyük LDL (LDL-I). LDL boyutunun 25.5 nm ve üstünde olması A patterni, 25.5 nm ve altında olması ise B patterni olarak tanımlanmıştır (58-60). Çapı 25.5 nm ve altında olan sdLDL'nin dansitesi 1.044-1.063 gr/ml'dir (61). B patterni veya Aterojenik Lipoprotein Profili (ALP) olarak adlandırılan tablo sdLDL partiküllerinin hakimiyeti ile karakterizedir. Bu fenotipin diğer özellikleri artmış IDL ve TG'den zengin lipoprotein kalıntıları, azalmış HDL, insülin direnci ve abdominal obezitedir (57,59,62). ALP, son zamanlarda ayrı bir dislipidemi olarak tanımlanmıştır. Bu dislipidemi, insülin direnci, tip 2 diabetes mellitus ve metabolik sendromda rastlanan karakteristik lipoprotein metabolizma bozukluğudur (57). Anjiyografik olarak belirlenmiş KKH olan hastaların % 40-50'sinde ALP bulunduğu bildirilmiştir ve bu fenotipin varlığı KKH riskini 2-7 kat artırır (57,63). sdLDL fenotipi KKH riskini yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, serum LDL, HDL ve TG konsantrasyonlarından bağımsız olarak arttırmaktadır (64-66). KKH olan hastaların yarısından fazlasında, LDL'nin normal düzeyde olması LDL partikül boyutu ile açıklanabilir (66). Ayrıca sdLDL'nin karotis arter ateroskleroza ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (67). Yapılan çalışmalarda sdLDL fenotipinin otozomal dominant veya kodominant kalıtım ile geçtiği gösterilmiştir. ALP'nin geni 19. kromozomda lokalizedir. LDL partikül boyutundaki farklılıklarının kalıtsal geçişinin %35-45 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Bu da, kalıtım dışı ve çevresel faktörlerin önemini gösterir (54,57,59). B patterni olarak isimlendirilen bu özelliğin erişkin erkeklerdeki prevalansının % 30-35, 20 yaşın altındaki erkekler ve premenapozal kadınlarda % 5-10, postmenapozal kadınlarda ise % 15-25 olduğu sanılmaktadır (59,68). O halde, bu fenotipin prevalansı premenapozal kadınlar ve genç erkeklerde düşük olup yaş ile birlikte artar. Kadınlarda sdLDL'nin daha az sıklıkta bulunmasının nedeni estrogenin hepatik lipaz aktivitesini inhibe etmesidir. Hepatik lipazın aktivitesi kadınlarda aynı yaştaki erkeklere göre iki kat azdır (57). B patternindeki kişilerin plazma TG'leri büyük LDL (A patterni) taşıyan kişilere göre iki kat daha yüksektir. Ayrıca B patterninde apo B, IDL, düzeyi daha yüksek, HDL ve apo A-I ise daha düşüktür (59,68,69). sdLDL, insülin direnci, Tip 2 diabetes mellitus, metabolik sendrom, renal hastalık ve preeklampside artmaktadır. Ayrıca yağdan fakir ve karbohidrattan zengin beslenme bu fenotipe yatkınlığı olan kişilerde sdLDL'nin artmasına zemin hazırlar. Yine, ailesel

kombine hiperlipidemide B fenotipinin sıklığı artar (57,70). sdLDL oluşumundaki kilit nokta TG yüksekliğidir. Artmış hepatik lipaz ve CETP aktivitesi de sdLDL oluşumunda rol oynar. Hafif veya orta derecede TG yüksekliğinde, büyük VLDL partiküllerinin (VLDL1) oranı artar. VLDL1'in yıkımı ile oluşan LDL'nin apo B-100 konformasyonu değiştiğinden LDL reseptörüne bağlanma özelliği azalmış, dolaşımda kalma süresi uzamıştır. LDL partikülleri, VLDL1'den trigliserid alırlar; karşılığında bu lipoproteinlere kolesterol esterleri ile fosfolipidleri transfer ederler. Bu transfer, CETP aracılığı ile gerçekleşir. CETP düzeyi yüksek olan bireylerde LDL'ye TG transferi hızlanmıştır (70). TG'den zengin hale gelen LDL partikülleri hepatik lipaz için substrat olur. Hepatik lipazın hidrolizi ile yağ asitleri açığa çıkar ve apoprotein/lipid oranı yüksek sdLDL partikülleri oluşur (57,67). **SdLDL'nin oluşumu Şekil 1'de özetlenmiştir.** VLDL, lipoprotein lipaz tarafından hidroliz edilirken, hepatik lipazın IDL ve LDL'ye olan afinitesinin daha yüksek olduğu bilinmektedir (68). Nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi ile yapılan çalışmalarda hipertrigliseridemili bireylerde sdLDL alt grubunun artmış olduğu kanıtlanmıştır (71). Ayrıca, TG düzeyi yüksek bireylerde HDL ile TG'den zengin lipoproteinler arasında, kolesterol esteri ve TG alışverişi gerçekleşir; TG'den zengin hale gelen HDL'nin yapısındaki TG'lerin hepatik lipaz tarafından hidrolize uğramasıyla daha küçük ve yoğun HDL partikülleri oluşur (59,72). Meydana gelen bu HDL dolaşımdan hızla uzaklaştırılır. Sonuçta HDL'nin revers kolesterol transportunu sağlaması kısıtlanmış olur (59,73). Artmış hepatik lipaz aktivitesinin plazma HDL düzeyini azaltması, sdLDL ile düşük HDL konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi açıklayabilir (58).



Şekil 1.. sdLDL'nin oluşumu

sdLDL partiküllerinin LDL reseptörüne afiniteleri düşük, oksidasyona olan yatkınlıkları yüksektir. Yarı ömürleri daha uzun olup, dolaşımdan daha güç uzaklaştırılırlar. Plazmada daha uzun süre kalmaları nedeniyle oksidasyona uğrama olasılıkları artar (57-59,62). sdLDL partiküllerinin serbest kolesterol içeriğinin düşük, çoklu doymamış yağ asidi içeriğinin ise daha yüksek olması oksidasyona olan yatkınlıklarına katkıda bulunabilir (70). İntimaya daha kolay penetre olup, burada daha uzun süre kalmalarının nötral karbonhidrat içeriklerinin düşük olmasına bağlı olduğu sanılmaktadır (59). sdLDL'nin endoteldeki proteoglikanlara karşı afinitesi yüksektir (57,58). Bundan başka, aterosklerozun patogeneğinde önemli rolü olan Lipoprotein Fosfolipaz A2 adlı enzimi taşırlar. Bu değişiklikler, sdLDL partiküllerinin makrofajlar tarafından alımını ve köpük hücre oluşum hızını artırır (54,57).

2.5.İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci, dolaşımda yeterli konsantrasyonda insülin olmasına rağmen, biyolojik cevabın normalin altında olmasıdır. Normalde insülin, karaciğerde glukoz yapımını baskılamakta, kas ve yağ dokusuna glukoz geçişini artırmaktadır. İnsülinin etkisine direnç gelişmesi ile karaciğerde glukoz yapımı artmakta, kas ve yağ dokusuna glukoz geçişi azalmaktadır. Kan glukoz dengesini sağlamak için pankreastan insülin salınımı artmakta ve insülin direncini yenmek için hiper insülinemi gelişmektedir (74, 75).

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin yetersiz biyolojik yanıt oluşturmaması durumudur. İnsülinin metabolik etkileri, endojen olarak üretilen glukozun baskılanması, Periferik glukoz tutulumunun (ağırlıklı olarak kaslarda) ve glukoneogenezin uyarılması ve de yağ dokusundaki lipolizin baskılanmasıdır. Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insulin aracılığı ile olan glukoz uptake'i azalır. Bu durumda oluşan insulin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normallere göre 1.5-2.0 kat yüksek bir seviye oluşur. İnsülin

direnci tip 2 diabet ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal OGTT'si olan sağlıklı bireylerin %25'inde ve esansiyel hipertansiyonlu hastaların da %25'inde insülin direnci saptanmıştır (76). Birçok kalıtsal ve edinilmiş faktör insülin duyarlılığını etkileyebilir (77). Bunlardan bazıları örneğin cinsiyet kaçınılmazdır. Yine de bölgesel adipozite,iskelet kası kütlesi ve fizik kondisyon durumu ile bağıntılı bazı faktörler potansiyel olarak modifiye edilebilecek özelliklerdir. Puberte ve gebelik (ikinci ve üçüncü trimestreler) ile ilişkili hormonal değişimler insülin gereksiniminde sıklıkla önemli artışlara neden olurlar.Yaşlanmanın insülin duyarlılığı üzerine etkisi tartışmalıdır (78). İnsülin direncinin gösterilmesi için birçok test gösterilmiştir. Bunlardan pratikte en sık kullanılanları, açlık insülin düzeyleri, açlık glukoz insülin oranı, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve homeostasis model assesment (HOMA)'dır (74).

2.6. METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom (MS), kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü oluşturan santral obezite, glikoz tolerans bozukluğu ve DM, dislipidemi, HT ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların bir araya gelmesi ile oluşan kompleks bir metabolik bozukluktur. Obezite ve MS prevalansı birbirine paralel artış göstermiş, NHANES III verilerine göre normal ağırlıkta olanlarda MS sıklığı %5 iken obez grupta %60 saptanmıştır. Türkiye genelinde 30 yaş üzerinde 9.2 milyon kişide metabolik sendrom vardır, prevalansı yaş ile artmakta 60 yaşlarında %43.5'e erişmektedir (79). Son yıllarda fizik aktivitenin (egzersiz dışı fiziksel aktivite) azalmasıyla birlikte beslenme alışkanlıklarında yağların ve karbonhidratların fazla tüketilmesi sonucu obezite sıklığı artmaktadır. Ağırlık ve enerji dengesi hipotalamus tarafından kontrol edilir. Hipotalamus genetik etkiyle belirlenen vücut ağırlığını belli sınırlar içinde korumaya çalışır. Bu sınırlar çevresel faktörlerle değişebilmektedir.

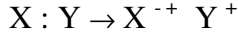
Yağ dokusunda, kas, karaciğer ve pankreas beta hücrelerinde biriken aşırı yağ kütlesi MS'daki biyokimyasal değişiklikleri başlatmaktadır. Yapılan çalışmalarda obezitenin erken dönemlerinde hiperinsülineminin ortaya çıktığı ve pankreas beta hücresindeki fonksiyon bozukluğuna dayandığı ileri sürülmektedir. İnsülin lipolizi baskılar, glikozun kullanımını arttırarak yağların oksidasyonunu azaltır (80). Yağ dokusu enerji deposu olmasının yanısıra glikoz ve lipid metbolizması, fibrinolitik sistem ve vasküler hemostazı etkileyen adipokin olarak isimlendirilen proteinleri salgılama özelliği taşır.

Gıda alımı kontrolü dışında sempatik aktivite, üretim sistemi, hematopoez ve inflamasyona olan etkileri de belirlenmiştir (81). Obezlerde leptin düzeyi genellikle yüksek bulunmuştur (82). Leptin ile insülin arasında da karşılıklı bir ilişki vardır. Beslenme sonrası artan insülin düzeyine paralel bir şekilde leptin artmaktadır. Metabolik sendromlularda leptinin bağlandığı çözünebilir reseptörlerin azaldığı bu nedenle serbest leptin düzeyinin arttığı bilinmektedir. Leptinin santral etkileri zayıfladığından MS'lu kişilerde insülin direnci gibi leptin direncinden söz edilebilmektedir. MS poligenik yatkınlıkla birlikte insülin direnci zemininde gelişen sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme gibi çevresel faktörlerin alevlendirdiği kompleks bir bozukluktur. MS tedavi hedefleri, insülin direncine neden olan risk faktörlerinin (abdominal obezite) yaşam tarzı değişiklikleri ile kontrol altına alınması, yeterli kontrol sağlanamadığında ise ilaç tedavisinin eklenmesidir. Sağlıklı beslenme ve egzersizle normal ağırlığın korunması, bunun en temel bileşenleridir. Ana hedef global olarak tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaktır (83).

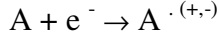
2.7. OKSİDAN- ANTİOKSİDAN SİSTEM (OKSİDATİF STRES)

Oksidatif stres, oksidan ve anti-oksidan sistemler arasındaki dengenin oksidan sistemler lehine bozulması sonucu lipid peroksidasyonu ve reaktif oksijen ürünlerinin açığa çıkarak organizmada hücre hasara yol açması şeklinde tanımlanabilir ve birçok hastalığın patogenezinde kritik öneme sahip bir olaydır (84). Şekil 2'de oksidatif stres oluşumu özetlenmiştir. Obezite de barındırdığı kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak "artmış kronik oksidatif stres durumu" olarak tanımlanmış bir hastalık sürecidir (85). Obezite ile ilişkili oksidatif stres artışının mekanizması için ileri sürülen nedenlerden birisi obezitenin miyokardın metabolik ve mekanik iş yükünü arttırmasıdır. Miyokartta artmış oksijen tüketiminin negatif sonucu olarak mitokondriyal respirasyon artmakta ve bu durum reaktif oksijen ürünlerinin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Öne sürülen ikinci mekanizma ise geniş vücut kütlelerinden kaynaklanan basınç nedeniyle ortaya çıkan progresif ve kümülatif hücre zedelenmesidir (Şekil 3). Hücre zedelenmesi, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) başta olmak üzere çeşitli sitokinlerin salınımına yol açar ve dokularda reaktif oksijen ürünlerinin açığa çıkmasına neden olabilir (11,86). Diğer olası mekanizmalardan birisi de doğrudan diyetle ilişkilidir. Nutrisyonel obezite, obezitenin en sık nedenlerinden birisidir ve diyetle antioksidan kapasiteyi aşacak miktarda aşırı miktarda serbest yağ asidi alımı lipid peroksidasyonuna yol açarak oksidatif stresi indükleyebilir (86). Bu mekanizmalara ek

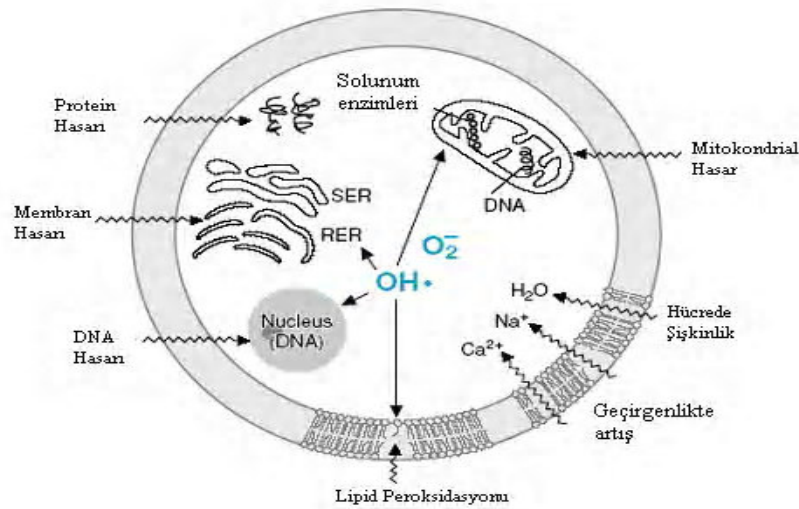
2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı ya da bir molekülün heterolitik olarak bölünmesi ile oluşurlar. Heterolitik bölünmede kovalent bağı oluşturan her iki elektron, atomlardan birisinde kalır.



3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi ile oluşurlar.



Serbest radikaller, pozitif yüklü, negatif yüklü ya da nötral olabilirler. Biyolojik sistemlerde en fazla elektron transferi ile oluşurlar (88). Her ne kadar serbest radikal reaksiyonları, bağışıklık sistemi hücrelerinden nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli olsa da, serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır (90). Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbohidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve de yapılarının bozulmalarına neden olurlar. Biyolojik sistemlerdeki reaktif oksijen türleri (ROS), süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikali ($HO^{\cdot}$), nitrik oksit ($NO^{\cdot}$), peroksil radikali ($ROO^{\cdot}$), ve radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi serbest radikaller oksidatif stresin önemli nedenlerinden birini oluştururlar (91). Serbest radikal zincir reaksiyonları genellikle, moleküllerden $H^{\cdot}$ 'nın uzaklaştırılmasıyla başlar. Lipid peroksidasyonu serbest radikal zincir reaksiyonu için iyi bir örnektir (doymamış yağ asitlerinin hücre membranlarında ve lipoproteinlerdeki oksidasyonu). Bu reaksiyonun özellikle aterosklerozun gelişiminde çok önemli olduğu araştırmacıların savları arasında bulunmaktadır (92).



Şekil.3. Radikallerin yol açtığı hücre hasarı (86)

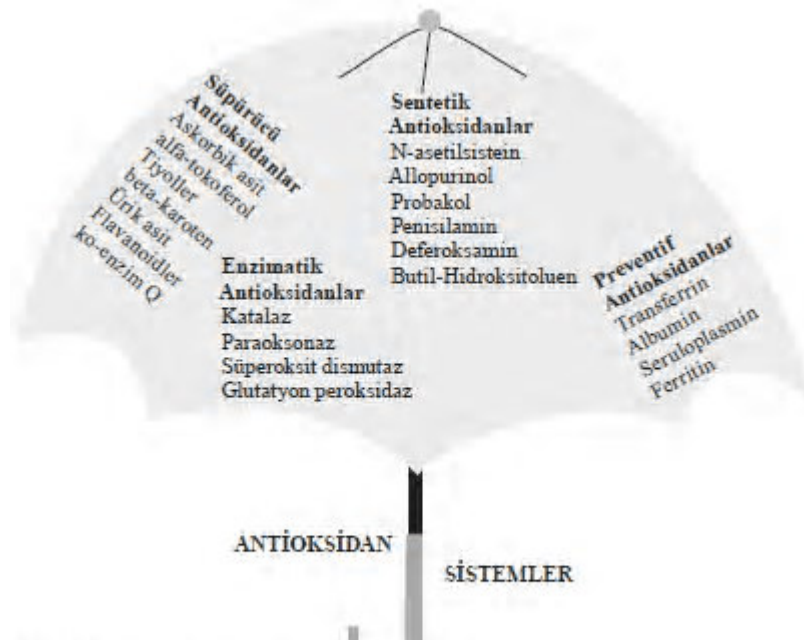
2.7.1.1.İskemi Modifiye Albümin (IMA)

İnsan serum albumini kanda en fazla bulunan proteindir ve serum albumin konsantrasyonu 3.5-5.3 g/dL dir. Karaciğerde sentezlenir ve plazma proteinlerinin %60'ını oluşturur.. Akut iskemik durumlarda, Albuminin N-terminus bölgesinde metal bağlama kapasitesi azalmakta ve bir varyant metabolik protein oluşmaktadır. Bu değişim ölçülebilir ve IMA olarak bilinir (93). David Bar ve Bhagavan gibi araştırmacılar tarafından 90'lı yılların sonunda miyokard iskemisinin değerlendirilmesi amacıyla albuminin kobalt bağlama kapasitesindeki değişme prensibine dayanan çalışmalar yapılmıştır. Bu test insan serum albumininin N terminal bölgesinin myokard iskemisi sırasında kobalta bağlanmasında azalma olduğunun tespitine dayanmaktaydı (94,95). Koroner iskemi sırasında albuminin IMA modifikasyonuna neden olan mekanizma tam olarak açıklanamamışsa da David Bar ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmayla bu modifikasyonun albuminin N terminal bölgesindeki N-Asp-Ala-His-lys dizisindeki değişikliklerden kaynaklandığı gösterilmiştir. İskemi veya reperfüzyon esnasındaki serbest radikallerin oluşması, asidoz sodyum-kalsiyum pompasının bozulması gibi hücresel değişimler N terminal bölgeyi etkileyen modifikasyonlar olarak suçlanmıştır (95,96). Asidozla ilişkili iskemide yeterli oksijen desteği dokulara sağlanamadığından anaerobik hücresel metabolizma meydana gelir, laktik asit ortamda artarken Na-K ATPaz pompası da çalışmayarak ortamdaki ATP azalır. Bakır ve demir kanda normalde fizyolojik olarak oldukça bol bulunan moleküllerdir ve dolaşımda transferrin, albumin, seruloplasmin gibi taşıyıcılarına bağlı olarak ya da intrasellüler ortamda bulunurlar. Vücudun herhangi bir bölgesinde iskeminin başlamasından kısa bir süre sonra intrasellüler ortamdaki veya taşıma proteinlerine bağlı bakır ve demirlerin bağlandıkları proteinlerden veya intrasellüler ortamdan dolaşıma salınarak serbest konsantrasyonlarında artma meydana gelir (97). Bu redoks aktif metal iyonlarının ortamdaki oksijene olan etkileri sonucunda reaktif oksijen zararlı ürünleri meydana gelir. Albumin gibi biyolojik moleküllerin metal bağlayan kısımları spesifik fenton reaksiyonları sonucunda bölgesel bir zarara uğrar. Açığa çıkan ve ortamdaki indirgeyici ajanlarla okside olan metal atomları bu zincir reaksiyonun oluşmasını sürekli tetiklerken albumin tarafından bağlanmaya çalışılır ve bağlı albumin de bir taraftan IMA oluşturmaya devam eder (98,99). Yapılan bir çok çalışmada albuminin N terminal bölgesinin geçiş metalleri için bağlanmaya spesifik aminoasit dizisi gösterilmeye

çalışılmıştır. Özellikle kobalt, nikel ve bakır gibi geçiş metallerinin bağlanması önemli olan N terminal bölgenin ilk 3 aminoasidi aspartik asit, alanin ve histidindir (100).

2.7.2. Antioksidanlar

ROS'ların oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar 'antioksidan savunma sistemleri' olarak bilinirler (Şekil 4).



Şekil 4. Antioksidan savunma sistemleri (101)

Antioksidan moleküller endojen ve eksojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirilirler. Hücre dışı savunma, albümin, bilirubin, transferin, seruloplazmin, ürik asit gibi çeşitli molekülleri içermektedir. Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır. Bu enzimler süperoksit dismutaz (SOD), glutasyon-S-transferaz, glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz, katalaz ve sitokrom oksidazdır. Bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler ise bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir (Şekil 4) (101).

2.7.2.1.Paraoksonaz

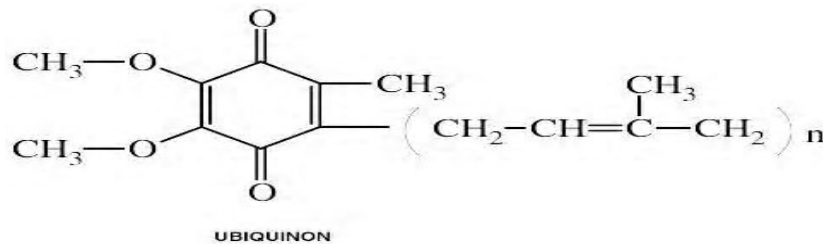
İnsan serum paraoksonaz enzimi; karaciğerde sentezlenen, arildialkilfosfataz olarak da adlandırılan Ca bağımlı, HDL ile ilişkili ve 43- 45 kDa molekül ağırlıklı bir ester hidrolazdır (102,103). Kalsiyum, enziminin hem aktivitesi hem de stabilitesi için gerekmektedir ve katalitik mekanizmada da rol oynamaktadır. Aktif bölgeden dietilfosfatın uzaklaştırılması bu bölgenin uygun konformasyonel yapı kazanmasını sağlar (102,104). Paraoksonaz enziminin yapısı Şekil 5’de özetlenmiştir (105). Paraoksonazın yapısında bulunan N-terminal hidrofobik sinyal peptidi, HDL ile etkileşim için gerekmektedir. Paraoksonaz enzimi N-terminal hidrofobik sinyal peptidi aracılığı ile fosfolipidlere ve lipoproteinlere bağlanır (106,107). Paraoksonaz enzimi 354 aminoasit içeren glikoprotein yapılı bir enzimdir. Paraoksonazı kodlayan gen, 7. kromozomun q 21-22 bölgesine yerleşmiştir. Paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç üyesi vardır. PON2 ve PON3’ün 105. pozisyonunda lizin rezidüsü bulunmadığından paraoksonu hidroliz edemedikleri öne sürülmüştür. Ayrıca PON2 ve PON3 plazmada bulunmamaktadır (102,108). Paraoksonaz enzimi, karaciğer, böbrek, ince bağırsak başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunur (102). Genetik olmayan faktörler; diyet, akut faz reaktanları, gebelik, hormonlar, sigara kullanımı ve simvastatin tedavisi serum PON1 düzeyini modüle eder (109,110). Ayrıca, PON1 enzim aktivitesinin yaşın artışıyla ilişkili olarak azaldığına dikkat çekilmiştir (111). İnsan serum paraoksonaz enziminin iki genetik polimorfizmi bulunmaktadır (112,113). Paraoksonaz aktivitesi, yeni doğanlarda ve prematüre bebeklerde yetişkindekinin yaklaşık yarısı kadardır. Doğumdan yaklaşık bir yıl sonra erişkindeki düzeyine ulaşır ve hayat boyu değişmeden devam eder (102).



Şekil 5. İnsan Serum Paraoksonaz (102)

2.7.2.2. Koenzim Q10

İnsan vücudunda doğal olarak sentezlenerek çevrilmiş benzokinon bileşiğine benzeyen koenzim Q10 (CoQ10) (Koenzim Q10, ubiquinone, vitamin Q10, ubidecaquinone veya ubidecarenone), hücre solunumunda aerobik metabolizmada aerobik solunum sürecindeki enerjinin üretiminde esastır. İlk önce 1957 de sığır kalbi mitokondrisinden izole edilmiş ve kimyasal yapısı tanımlanmış (Şekil 6) (114). 1958’de sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 7) (115).



Şekil 6. Ubiquinon yapısı (114)

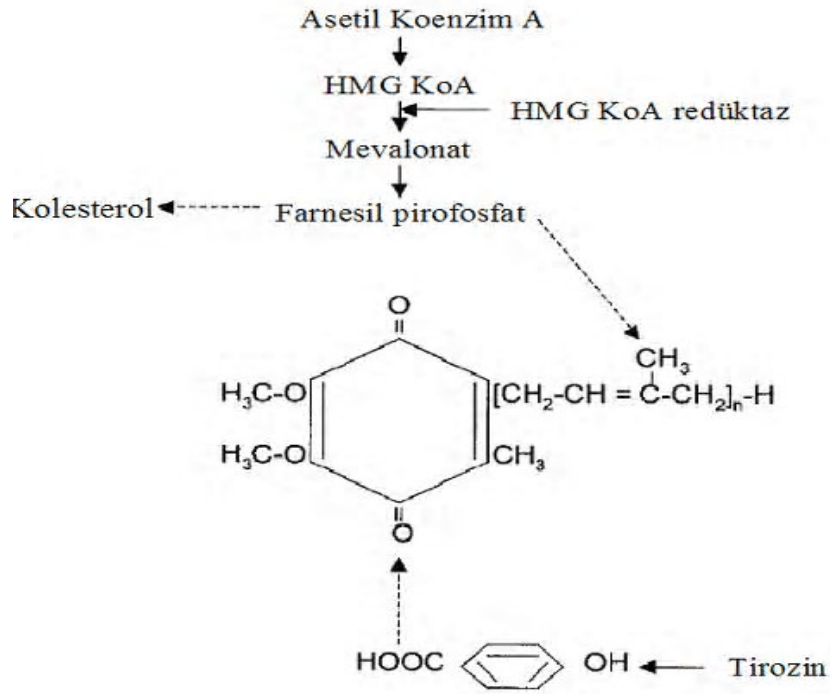
Ubikinon olarak bilinen koenzim Q10, insanlar ve bütün hayvanlar tarafından sentezlenebilir(116). Ubikinonlar 1’den 12’ye kadar izopren bölümlerinin varlığı ile yağda çözünebilir moleküllerdir (117).1,4-Benzoquinone bağlı on izopren halkasından oluşur (118).Vücutta aktif formu proteine bağlı olan koenzim Q10, vücuttaki total

ağırlığı 0,5–1,5 g olarak belirtilmiştir. Normal kan seviyeleri 0,7–1,0 µg/mL’ dir. Kalp, karaciğer, pankreas, kas gibi yüksek enerji gerektiren organların hücrelerinde konsantrasyonun daha fazla olduğu bulunmuştur. İnsan hücrelerindeki Koenzim Q10; folik asit, niasin, riboflavin ve pridoksin gibi vitaminlerin yeterli miktarda gerektiği aromatik yolaktaki tirozin’den sentezlenir (119). Koenzim Q10’nun biyosentezi, 10-izopronoit zinciriyle tirozinden kaynaklanan parahidroksibenzoat halkasının yoğunlaşmasından oluşur (120). Koenzim Q10 lipitte yüksek oranda çözünabilir ve hemen hemen bütün membran hücrelerinde bulunur. Mitokondri iç membranında bulunan CoQ10, oksidatif fosforilasyon da önemli rol oynayan en az 3 mitokondriyal enzim (kompleks I, II, III) için bir kofaktördür. Koenzim Q10 , elektron transport zincirinin tek protein olmayan komponenti olarak görev alır. Koenzim Q10 bu karakteristik özelliği, flavo proteinler, farklı dehidrogenazlar ve mitokondriyal solunum zincirinin sitokrom segmentleri arasındaki elektron hareketlerini ve transferini sağlar. Koenzim Q10, mitokondriyal zincir komponentleri için hız sınırlayıcı olarak merkezde yer aldığı kabul edilmekte ve ETS ile üretilen her bir elektron çifti öncelikli olarak koenzim Q10 ile etkileşmek zorundadır. Koenzim Q10, yağ asitleri ve glukoz metabolizması sırasında üretilen redükte ekivalanlardan elektronları alır ve elektron alıcılarına transfer eder. Aynı zamanda iç mitokondriyal membran boyunca bir proton gradiyenti oluşması esnasında ve bu protonları membranın dışına aktarır. Dolayısıyla Koenzim Q10 , ATP üretiminde hayati bir rol oynar (15-17).

Koenzim Q10 bir antioksidan olarak, serbest radikalleri toplar ve protein oksidasyonu ile lipit peroksidasyonunun inhibisyonunda rol alır ve sürekli olarak, oksidasyon-redüksüyon dönüşümlerini geçirir (18). İndirgenmiş koenzim Q10 formu, bir lipofil antioksidan gibi davranır ve ETS’nın elektron ve proton transportunda yer alır. Oksidanları nötralize etmek için elektronlarını verir ve en kuvvetli antioksidan özellik gösterir. Böylece koenzim Q10 redoks durumunda bir değişim, hidrojen peroksit ve süper oksit radikal gibi zehirli reaktif oksijen türlerine karşı koruma etkisi ve membrandaki elektron transferindeki değişimi yansıtabilir (19,20). Bazı araştırmacılar koenzim Q10 ’un vitamin E ile hemen hemen aynı oranda lipit peroksidasyonunu önlediğini belgelemişlerdir (121). LDL’nin ubiquinol içeriği peroksidasyona karşı direnç göstermede önemli bir faktördür. koenzim Q10’un LDL oksidasyonu önlemede α-tokoferol, likopen ve β-karotenden daha verimli olduğu bulunmuştur (122). Koenzim Q10 vücuttaki aktif formunu yeniden kazanabilir. Bununla birlikte doku koenzim Q10

'un düzeyinin yaşla azaldığı raporlanmıştır (123).

Koenzim Q10 'un membranı stabilize etme özelliği, prostaglandin metabolizmasını arttıran fosfolipit-protein etkileşimini içerdiği kabul edilmiştir. Koenzim Q10, miyokardial kalsiyum-bağımlı iyon kanallarını stabilize eder ve ATP sentezi için esansiyel metabolitlerin tüketimini önler. Koenzim Q10 , kan viskozitesini azaltır ve iskemik kalp hastalığı olanlarda kalp kasındaki kan akışını düzenler. Oksidatif stresin bir indeksi olarak önerilen CoQH2'nin koenzim Q10'a oranı sağlıklı donörlerin plazmasında yaklaşık 95/5 civarındadır (124).



Şekil 7. Koenzim Q10 sentezi (115)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Merkez Laboratuvarına bağlı Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.1. GEREÇ

Biyokimyasal ölçümlerde, Sigma ve Merck marka analitik saflıkta kimyasal maddeler kullanıldı. Çalışmalarda, spektrofotometre (Shumadzu U.V. Visible 1601), analitik terazi (A&D GR-200), pH metre (WTW pH 330 i), soğutmalı santrifüj (Sigma 3K 30),değişik ölçü ve markalarda otomatik pipetler, cam pipetler, balon jöjeler, mezür, polistren tüpler ve beherler kullanıldı. Kullanılan çözeltiler tridistile su ile hazırlandı. Dayanıklılık süresi sınırlı olan çözeltiler belirli aralıklarla yenilendi. Kullanılan tüm cam malzemeler deiyonize su ile yıkandıktan sonra 1 gün boyunca % 20'lik HNO₃ içerisinde bekletildi ve sonrasında tekrar deiyonize su ile yıkandı.

Çalışma Grubu

Hasta Grubu:

20 Ocak 2010- 30 Nisan 2010 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Endokrin Polikliniğine başvuran endokrin veya metabolik hastalığı olmayan, sigara içmeyen 2-16 yaş arasındaki 30 obez çocuk ve 31 metabolik sendromlu obez çocuk çalışmaya alındı. Her çocuğun takvim yaşı (TA) belirlenerek, vücut ağırlığı (VA), boyu, ölçüldü. Vücut Kitle İndeksleri (VKİ) hesaplandı.

Kontrol Grubu:

20 Ocak 2010- 30 Nisan 2010 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Endokrin Polikliniğine başvuran endokrin veya metabolik hastalığı olmayan, sigara içmeyen ve ilaç kullanmayan 2-16 yaş arasındaki obez olmayan 34 çocuk alındı ve aynı parametreler için sorgulandı.

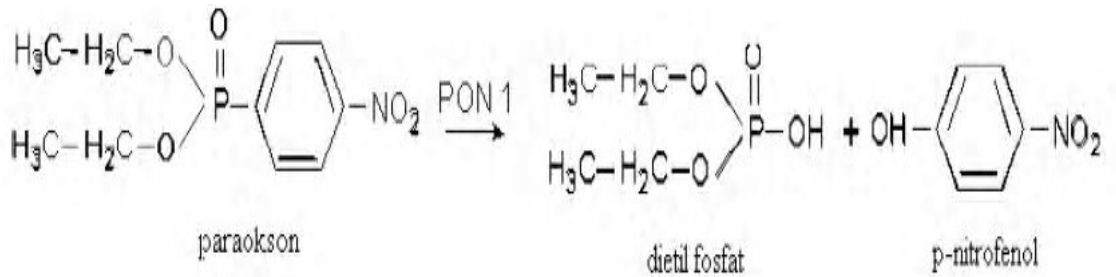
3.2. YÖNTEM

Hasta ve kontrol gruplarından alınan 5 ml venöz kanlar 4°C’de 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilip ayrılan serumlar alikotlara ayrılarak -70°C’ analiz gününe kadar muhafaza edildi.

Paraoksonaz Aktivitesi Ölçümü

PON aktivitesi ölçümü, Eckerson ve ark’nın (125) metodu kullanılarak yapıldı.

Prensip: Paraoksonaz enziminin substratı olan paraoksonu hidrolizi sonucu oluşan p-nitrofenolün dakikada oluşturduğu absorbans artışının 25°C’ lik ortam ısısında ve 412 nm’ de spektrofotometrik olarak ölçümü ile enzim aktivitesi saptanır .Parokson (O, O-diethyl-O-p-nitrofenil fosfat), paroksonazın hem Aril esteraz aktivitesini hem de Paroksonaz aktivitesini ölçmede en sık kullanılan substrattır.



Paraoksonazın Paraoksonu hidrolizi

Reaktifler:

1. 0.5 M Paraokson (metanolde hazırlandı.)
2. 0.1 M Tris-HCl tampon, pH 8.0
3. 1.0 mM CaCl₂ (50 mM Tris-HCl tamponunda hazırlandı.)

Çalışma:

Deney ortamında 50 M Tris-HCL tamponu, 1.0 mM CaCl₂ ve 1.0 mM paraoksan olacak şekilde reaksiyon karışımı hazırlandı.

	Numune	Blank
Reaksiyon Karışımı	1 ml	1ml
Serum	10 µl	-
Tip 1 su	-	10 µl

Pipetleme işleminin ardından 25°C de ve 412 nm dalga boyunda tip bir su körüne karşı örneklerdeki optik dansite (OD) artışı 30 sn. aralarla 25°C' lik ortam ısıda ve 412 nm' de 3 dakika süreyle izlendi.

Hesaplama:

Örnekler için $\Delta OD/ dk$ değerleri hesaplandı.

1 Ünite PON, standart deney şartlarında 1 dakika 1 µmol p-nitrofenol oluşumunu katalizleyen enzim aktivitesi (Ü/L : µ MOL PNP/dk/L olarak tanımlandı.

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

$$\dot{U}/L = \frac{net\Delta OD dk}{\epsilon} \times \frac{10^4 \mu \text{ mol}}{\text{mol}} \times \frac{total}{serum} \times \frac{hacim(ml)}{hacim(ml)}$$

$$\dot{U}/L = \frac{net\Delta OD dk}{16.7 \times 10^3} \times 10^4 \times \frac{1.010}{0.010}$$

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

Serum bazal PON aktivitesi, Ü/L olarak verildi.

CV Değeri:

	Ölçüm sayısı	Ortalama deger (Ü/L)	CV (%)
PON	10	101,8 ± 5.13	5,04

İskemi Modifiye Albümin (IMA) Tayini

IMA tayininde Bar-Or ve ark. (126) tarafından geliştirilen yöntem kullanıldı. Albümin kobalt bağlama testi (ACB) olarak adlandırılan test; serum albümini ile geçiş metali olan kobaltın bağlanması esasına dayanır.

Çözeltiler:

1. 9.72 mM DTT (ditiyotireitol)
2. 4.2 mM kobalt klorür $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
3. 0.164 M NaCl
4. 50 mM Tris-barbital tamponu, Ph 8.6

Çalışma:

	Numune	Numune Körü
Serum	200 μ l	200 μ l
4.2 mM $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	50 μ l	50 μ l
50 mM Tris-barbital tamponu	200 μ l	200 μ l
Tüpler, nazikçe karıştırılıp oda sıcaklığında 10 dk inkübe edildi.		
DTT	50 μ l	-
Tip I su	-	50 μ l
Vortex ile karıştırılan tüpler, oda sıcaklığında 2 dk inkübe edildi.		
0.154 mM NaCl	0.8 ml	0.8 ml
Numune ve numune körlerinin OD'leri, saf su körüne karşı, 470 nm'de okundu.		

Hesaplama:

Numune ve kontrol tüplerinin absorbansları kullanılarak ΔOD değerleri bulundu. İMA birimi, absorbans ünitesi olarak tanımlandı. (ABSU).

CV Değeri:

	Ölçüm sayısı	Ortalamadeger (ABSU)	CV (%)
IMA	10	0.250 ± 0.0044	1.76

sdLDL Tayini

Small, dense LDL Hirano ve arkadaşlarının (127) Soydam heparin-magnezyum klorür ile çöktürme yöntemine göre tayin edildi.

Prensip:

Dansite $< 1.044 \text{ g/ml}$ (VLDL, IDL, large buoyant LDL(LbLDL) heparin- MgCl_2 kombinasyonu kullanılarak çöktürülmesinden sonra, HDL ve sdLDL içeren süpernatanda homejenöz yöntem ile otoanalizörde, direkt LDL-kolesterol ölçülmesi esasına dayanır.

Reaktifler:

1.150 U/ml Heparin- sodyum tuzu

2.90 mmol/L MgCl_2

3.About Architect LDL-C ölçüm kiti

Çalışma:

Heparin- MgCl_2 kombinasyonu, eşit miktarda serum (0.2 ml) alınarak ependorf tüpler içerisine konur, vorteks ile karıştırılarak 37°C 10 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonrası ependorflar buz banyosunda 15 dk bekletildi. $10.000 \times \text{g}$ 'de $+4^\circ\text{C}$ 'de 15 dk sentifürij edildi.Elde edilen süpernatanda direkt homojenöz metot ile LDL-C ölçümü yapıldı.

CV Değeri:

	Ölçüm sayısı	Ortalamadeger (mg/dl)	CV (%)
sdLDL	10	22.4 ± 2.06	9.1

Hormon ve Biyokimyasal Ölçümler

Total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid ve açlık kan şekeri ölçümleri; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvar'ında yapıldı. Total kolesterol ölçümü CHOD-PAP enzimatik kolorimetrik metod ile, trigliserid GPO-PAP enzimatik kolorimetrik metod ile, HDL kolesterol CHOD-PAP metod enzimatik kolorimetrik test ile, glukoz GODPAP enzimatik kolorimetrik test ile ticari kit kullanılarak Siemens Advia 1800 Chemistry System otoanalizöründe orijinal ticari kiti kullanılarak çalışıldı. VLDL ve LDL kolesterol düzeyi, tüm hastaların trigliserid

İnsülin Siemens Advia Centour x p Immunoassay System cihazda orijinal ticari kiti kullanılarak çalışıldı.

Homeostasis Model Assesment (HOMA)

HOMA, beta hücre fonksiyonu ve insülin direnci hakkında bilgi veren, basit ve yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Karbohidrat metabolizmasını değerlendirmek üzere yapılan OGTT esnasında ölçülen bazal insülin ve glukoz degerleri esas alınarak hesaplanır.

$$HOMA = \frac{\text{Açlık plazma glukozu (mmol/L)} \times \text{Açlık plazma insülini (}\mu\text{IU/mL)}}{22,5}$$

Koenzim Q10 Ölçümü

İmmuchrom marka kit kullanılarak Shimadzu HPLC cihazında çalışıldı.

Kontrol Referans Aralığı:

L1(0.32-0.60 µg/ml)

L2(0.71-1.18 µg/ml)

Numune Referans Aralığı: 0.8-1.4 µg/ml

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tüm istatistiksel karşılaştırmalar, SPSS for Windows 15.0 paket bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normalliğine shapiro-wilk testi ile bakıldı. Tüm değişkenler gruplar bazında normal dağılıma sahipti. İstatistiksel analiz, ölçülebilen verilerin dağılımı Aritmetik Ortalama ± Standart Sapma olarak tanımlandı. İstatistiksel karşılaştırmalarda, anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Varyansların homojenliğine bakıldı. Homojen gruplar için Tukey, homojen olmayan gruplar için Tamhane çoklu karşılaştırma testleri uygulandı. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısına göre hesaplandı. Bu hesaplama için, istatistiksel karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi 0.01 ve 0.05 kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma, metabolik sendromlu obez 31, obez 30 olmak üzere 61 obez çalışma grubu ve 34 obez olmayan kontrol grubu üzerinde yapıldı. Metabolik sendromlu obezlerin 15 kız, 16 erkek olup BMI ortalaması 30.2 , SD=1.5 idi. Obezlerin 14 kız, 16 erkek olup BMI ortalaması 29.9 SD=1.1 idi. Obez olmayan kontrol grubunda ise 17 kız, 17 erkek olup BMI ortalaması 22.9, SD=1.4 idi. Çalışılan tüm parametreler, gruplar arasında karşılaştırıldığında $P < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Şekil 4.1’de çalışma gruplarının boy, kilo ve yaş ortalamaları ve standart sapmaları verilmiştir.

Tablo 4.1. Grupların boy, kilo, yaş ve BMI değerleri

	OBEZ $\bar{X} \pm SD$	M.S. OBEZ $\bar{X} \pm SD$	KONTROL $\bar{X} \pm SD$
BOY	154.1 $\pm$ 14.4	162.0 $\pm$ 10.1	162.4 $\pm$ 7.8
KİLO	71.7 $\pm$ 13.1	79.3 $\pm$ 9.1	60.2 $\pm$ 5.9
YAŞ	11.1 $\pm$ 3.1	12.8 $\pm$ 2.3	13.2 $\pm$ 2.1

Kontrol grubu, metabolik sendromlu obezler ve obez grup BMI, KO-Enzim Q10, PON, IMA, GLU, INS, HOMA, TC, TG, HDL, LDL ve sdLDL parametreleri açısından

karşılaştırıldığında; kontrol grubu ve metabolik sendromlu obezler arasında bütün parametreler arasında istatistiksel olarak belirgin fark bulunmuştur. Kontrol grubu ve obez grup arasında BMİ, CoQ10, PON, TC, HDL, LDL ve sdLDL parametreleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur. Metabolik sendromlu obezler ve obez grup arasında GLU, INS, HOMA, TC, TG, LDL parametreleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur.

Tablo 4.2. Gruplar arasında parametrelerin karşılaştırılması

	OBEZ $\bar{X} \pm SD$	M.S. OBEZ $\bar{X} \pm SD$	KONTROL $\bar{X} \pm SD$	P
BMİ	29.9±1.1	30.2±1.5	22.9±1.4	*<0.001/**<0.001
CoQ10(μg/ml)	0.91±0.12	0.86±0.10	1.11±0.2	*<0.001/**<0.001
PON(Ü/L)	76.17±16.3	74.32±16.1	101.86±18.2	*<0.001/**<0.001
IMA(ABSU)	0.30±0.05	0.32±0.05	0.25±0.06	*<0.001
GLU(mg/dl)	82.3±9.8	98.0±8.8	78.97±16.4	*<0.001/***<0.001
INS(μIU/mL)	11.1±2.2	17.1±2.4	11.1±2.3	*<0.001/***<0.001
HOMA	2.2±0.4	4.1±0.4	2.1±0.6	*<0.001/***<0.001
TC(mg/dl)	161.2±11.8	183.4±12.7	134.8 ±9.6	*<0.001/**<0.001/***<0.001
TG(mg/dl)	96.9±14.2	127.2±26.1	91.2±17.2	*<0.001/***<0.001
HDL(mg/dl)	47.0±4.3	46.1±5.5	56.3±6.4	*<0.001/**<0.001
LDL(mg/dl)	94.8±11.5	111.8±10.2	62.9±7.8	*<0.001/**<0.001/***<0.001
sdLDL(mg/dl)	22.1±3.7	22.5±3.7	18.2±2.8	*<0.001/**<0.001

P<0.001

* Kontrol-Metabolik Sendromlu Obezler Arasındaki Önemlilik

** Kontrol- Obezler Arasındaki Önemlilik

*** Metabolik Sendromlu Obezler – Obezler Arasındaki Önemlilik

5. TARTIşMA VE SONUÇ

Obezite, vücutta aşırı yağ depolanması ile ortaya çıkan, fiziksel ve ruhsal sorunlara neden olabilen bir enerji metabolizması bozukluğudur. Tüketilenden daha fazla enerji alınması obezitenin en önemli nedenidir. Obezite vakalarının büyük bölümünde altta yatan bir patoloji bulunmaz. Bunlar basit obezite (eksojen obezite) olarak adlandırılır. Endokrin, genetik veya santral nedenler etiyopatogeneizde rol aldığında ise sekonder obezite: endojen obeziteden söz edilir. Son iki dekadda özellikle batı toplumlarında daha fazla olmak üzere tüm dünyada prevalansı giderek artan bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (128).

Çocuklarda obezite sıklığındaki artış erişkinlerdeki obezite sıklığındaki artışla paralellik göstermektedir. Bunun nedeni; modern yaşamın getirdiğı beslenme alışkanlıklarında yağların ve karbonhidratların daha fazla miktarda tüketilmesi ve çocukların fiziksel aktiviteden uzaklaşarak televizyon ve bilgisayar oyunlarına yönelmeleridir (129,130).

Obeziteye bağılı problemlerin yanı sıra, çocukluk çağında obez olanlar erişkin dönemde morbidite ve mortalitenin artması, adölesan döneme obez girenlerin % 50'sinin erişkin dönemde obez olması ve obezlerin çoğı kez hem aileler ve hem de hekimler tarafından tedavi edilmesi gereken bir hastalık olarak görülmemesi nedeniyle obezite giderek daha önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (131).

Obezitenin sağlık açısından önemi dünyadaki mortalite nedenlerinin en başında yer alan kardiyovasküler hastalıklarla olan ilişkisinden kaynaklanmaktadır. Obezite hem hipertansiyon, dislipidemi ve insulin rezistansı gibi metabolik anormalliklere neden olarak hem de bağımsız bir faktör olarak koroner arter hastalığı riskinin artmasına neden olmaktadır (132).

Obezitenin major komplikasyonları olan kardiyovasküler hastalık, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi genel olarak abdominal yağ birikiminde görülmektedir (2). Özellikle abdominal obezite periferde hiperinsülinemi ve insülin direnci ile karakterizedir. İnsülinin hepatik yıkımının ve klirensinin azalması bu hiperinsülinemi tablosunun ortaya çıkmasına yardım etmektedir. Meydana gelen hiperinsülinemi en büyük kardiyovasküler risk faktörüdür.

Çocukluk ağı obezitesindeki artışa paralel olarak tip 2 diyabet, metabolik sendrom, hipertansiyon gibi daha çok erişkinlerde görülen kronik hastalıklar, çocukluk çağında da önemli bir sorun haline gelmektedir (131). Obezite ile diyabet arasında ve daha az derecede olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur. Çeşitli alışmalar obezite ve diğerkardiyovaskler hastalık risk faktörlerinin temellerinin çocukluk çağında atıldığını göstermektedir. Türkiyedeki obezite sıklığı farklı bölgelerde yapılan farklı çalışmalarda % 2-15 arasında değışmektedir (133).

Obezitenin değerlendirilmesinde kullanılan en pratik ve en yaygın metot BMI' dir. BMI ocuklarda yaşa ve cinse göre değışkenlik göstermektedir. Bundan dolayı yaşa ve cinse göre her toplum için farklı olan BMI persentilleri belirlenmiştir. Persentil izelgesinin % 85-95 aralığı kilolu, % 95'in üzeri; obez olarak tanımlanmaktadır. Visseral yağ dokusu artışı direkt ölçüm yöntemleri ile gsterilebilmekle birlikte pratikte en sık BMI ve bel çevresi ölçümü kullanılmaktadır (134).

Obez bireylerde plazma lipid düzeylerinde anormalliklere sık rastlanmaktadır. Yapılan bir çalışmada vücut ağırlığındaki %10 oranında bir artışın plazma kolesterol düzeyini yaklaşık 12mg/dl kadar artırdığı bulunmuştur. Plazma kolesterol düzeylerinin obez hasta grubunda obez olmayanlara göre 1.5 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak obez bireylerde bu dislipidemik tablo hastalar arasında bir çok farklılıklar gösterebilmektedir. Bu heterojenitenin iki ana sebebi vardır; bunlardan birincisi vücuttaki total yağ miktarının düzeyidir. İkinci önemli faktör ise vücuttaki yağların dağılım alanlarıdır. Özellikle vücudun st kısımlarında yağ birikmesi ile karakterize

olan abdominal obezitede diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık ve mortalite riski fazladır (4).

Antropometrik ölçümler vücut kompozisyonunun belirlenmesinde en sık kullanılan yöntemlerdendir (135). Vücut yağ oranını direkt olarak ölçmek zor olduğundan vücut kitle indeksi kullanılarak obezite tahmin edilebilir. Vücut kitle indeksi hem çocuklar hem de erişkinlerde vücut yağ kitlesi ile bağlantılıdır. Yapılan çalışmalarda vücut kitle indeksi ile vücut yağ kitlesi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Pediatrik yaş grubunda vücut kitle indeksi ile hem vücut yağ kitlesi hem de yağsız vücut kitlesi arasında güçlü ilişki olduğu gösterilmiştir (136).

Daniels ve ark. vücut kitle indeksi ile total vücut yağı ve vücut yağ yüzdesi arasında yüksek ilişki saptamışlardır. Benzer şekilde, Pietrobello ve ark. yaşları 5-19 arasında değişen 198 çocuğu kapsayan çalışmalarında vücut kitle indeksi ile total vücut yağı ve yağ yüzdesi arasında güçlü ilişki olduğu göstermişlerdir (137).

Lana ve ark. yaptıkları çalışmada BMI arttıkça metabolik sendrom riski de doğru orantılı olarak arttığını göstermişlerdir (138). Messiah ve ark.'nın 1999 ve 2002 yılları arasında 8-14 yaş arasındaki çocuklarda yaptığı bir çalışmada da erken adölesan dönemde obez olan çocuklarda gelmeden önce metabolik sendrom riskinin arttığını göstermişlerdir (139).

Biz de çalışmamızda önceki çalışmalar ile uyumlu olarak, metabolik sendromlu obez çocuklarda BMİ değerlerini (30.2 ± 1.5) obez çocuklara (29.9 ± 1.1) göre yüksek bulduk, aynı zamanda her iki grubun BMİ değerlerini kontrol grubuna (22.9 ± 1.4) göre, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulduk ($p < 0.001$).

Obezite ile ilişkili diğer önemli bir konu da dislipidemidir. Çocukluk çağında da obezitenin en yaygın olarak görülen komplikasyonunun artık dislipidemi olduğu belirtilmektedir. Erişkin dönemde de devam ettiği ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı morbidite ile mortaliteyi arttırdığı gözlenmektedir (140). Lipid düzeylerine bakıldığında LDL de artışın aterogenik; HDL de artışın ise kardiyoprotektif olduğu belirlenmiştir. Trigliserid düzeyindeki artışta kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (141).

Carmen Garces ve ark.'nın 1048 sağlıklı, 6-8 yaş arası ispanyol çocukla yaptıkları çalışmada obezitenin çocukların lipid düzeyleri üzerindeki etkisi incelenmiştir.

Çalışmada obez çocukların cinsiyet farkı olmaksızın, obez olmayan çocuklara göre daha yüksek plazma trigliserid ve daha düşük plazma HDL düzeylerine sahip oldukları, ayrıca aterogenik bir belirteç olarak kabul edilen toplam kolesterol / HDL oranının obez erkek çocuklarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (142).

Russel Warnick ve ark. Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programının (National Cholesterol Education Program; NCEP) Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (Adult Treatment Panel; ATP III) klinik laboratuvar değerlendirmesinde tüm erişkinler için optimal LDL kolesterol düzeyi 100 mg/dl'nin altı olarak belirlenmiştir. LDL kolesterol düzeyinin 160 mg/dl'nin üzerinde olması yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Tüm hastalarda kardiyovasküler riskin azaltılması için hasta risk profili değerlendirmesine göre LDL kolesterol düzeyinin 100 mg/dl, 130 mg/dl ve 160 mg/dl düzeyinin altına düşürülmesi tedavi hedefi olarak belirlenmiştir (143).

Bizim çalışmamızda da LDL değerleri göz önüne alındığında üç grubunda LDL değerleri Russel Warnick ve ark. hedeflediği LDL değerleri içerisinde yer aldı ancak metabolik sendromlu obez çocukların LDL değerleri optimal LDL değerlerinden yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte metabolik sendromlu obezlerin LDL değerleri (111.8 ± 10.2) hem obez çocuklara (94.8 ± 11.5) hem de kontrol grubuna (62.9 ± 7.8) göre anlamlı oranda ($p < 0.001$) yüksek bulundu, aynı şekilde obez çocukların LDL değerleri de kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti (Tablo-2).

Çalışmamızda TG değerleri açısından metabolik sendromlu obezler ile obez çocuklar ve kontrol grubu kıyaslandığı zaman tablo-2'de de görüldüğü gibi, istatistiksel olarak anlamlı oranda ($p < 0.001$) yüksek bulunurken, obez çocuklar ile kontrol grubu arasında önemli bir farka rastlanmamıştır.

Bizim çalışmamızda da TC değerleri göz önüne alınarak üç grup arasında karşılaştırılma yapıldığı zaman üç grubunda birbiri ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiğini görmekteyiz. Buna göre metabolik sendromlu obezlerin TC değerleri hem obez çocuklara hem de kontrol grubuna göre anlamlı oranda ($p < 0.001$) yüksek bulunurken, obez çocukların TC değerleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulundu (Tablo-2).

HDL değerleri açısından üç grup karşılaştırıldığı zaman ise metabolik sendromlu obez (46.1 ± 5.5) ve obez çocuklar (47.0 ± 4.3) , kontrol grubu (56.3 ± 6.4) ile karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak anlamlı oranda ($p < 0.001$) düşük değerlere sahip olurken,

metabolik sendromlu obez çocuklar ile obez çocuklar karşılaştırıldığı zaman ise HDL değerleri açısından önemli bir farka rastlanılmadı .

Yapılan önceki çalışmalarda obez bireylerdeki LDL'nin oksidasyonu, HDL'nin bozulmuş antioksidan savunmasıyla ilişkili bulunmuş buna temel olarak da HDL ilişkili enzim paraoksanaz (HDL-PON) ve lesitin açıl transferazın azalan aktivitesi gösterilmiştir. HDL-PON kalsiyum bağlı bir esteraz olup okside olmuş fosfolipidleri hidroliz etme görevi üstlenmekte böylece lipoproteinleri (HDL-LDL) ve membranları oksidatif modifikasyona karşı korumaktadır (144).

Durrington PN ve ark. 2001 yılında yapmış oldukları çalışmada HDL-PON enzim aktivitesinin bireylerde çok farklı tiplerde etki gösterdiğini ve düşük PON aktivitesine sahip bireylerin, yüksek PON aktivitesine sahip bireylerle karşılaştırıldığında oksidatif hasar ve lipid peroksidasyonunun gelişmesi açısından büyük bir riske sahip olduklarını ortaya koymuşlardır (145).

Jaouad L ve ark. 2003 yılında yaptıkları çalışmada bu bilgilere ek olarak in vitro şartlarda HDL'nin antioksidan özelliğinin ve glikasyon, oksidasyon ve homosisteinasyon gibi aterojenik modifikasyondaki sorumluluğunu tetiklediğini de ortaya koymuşlardır (146).

Yaptığımız çalışmamızda literatür bilgileri ile paralel olarak PON değerlerini, metabolik sendromlu obez (74.32 ± 16.1) ve obez çocuklar da (76.17 ± 16.3) kontrol grubuna (101.86 ± 18.2) göre, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunurken ($p < 0.001$), metabolik sendromlu obez çocukların PON değerleri ile obez çocukların değerleri arasında anlamlı bir farka rastlanmadık (Tablo-2).

sdLDL' nin LDL reseptörüne afinitesi az, oksidasyona olan yatkınlığı yüksek olan bir alt tipidir. Yarı ömrü daha uzun olup, dolaşımdan daha güç uzaklaştırılır. Plazmada daha uzun süre kalması nedeniyle oksidasyona uğrama olasılığı artar. sdLDL' nin serbest kolesterol içeriğinin düşük, çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) içeriğinin ise daha yüksek olması oksidasyona olan yatkınlığına katkıda bulunabilir. sdLDL oluşumundaki kilit nokta kanda trigliserid düzeyinin yüksekliğidir. HL ve CETP aktivitesi de sdLDL oluşumunda rol oynar (71).

Grundy SM ve ark. ve Mykkanen ve ark. 1997 yılında yaptıkları farklı çalışmalarla, sdLDL üretiminin, genetik ve çevresel faktörlerin oluşturduğu insülin rezistansı için bütünleştirici bir faktör olduğunu göstermişler ve aterosklerozisin gelişmesi ile güçlü bir ilişkisi olan metabolik sendrom için ise biyokimyasal bir markır olduğunu ortaya koymuşlardır (129,130).

Çalışmamızda, üç grup sdLDL değerleri bakımından değerlendirildiği zaman ise metabolik sendromlu obez ve obez çocukların sdLDL değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda ($p<0.001$) yüksek bulunurken, metabolik sendromlu obez ve obez çocuklar arasında önemli oranda bir fark bulunamadı.

Mitokondri iç zarındaki elektron transportu sırasında koenzimQ10'dan sonra sitokromlar elektronları tek tek taşırlar ve bu elektronları sitokrom a3'ün bağladığı oksijene verirler. KoenzimQ10'nun enerji metabolizmasının yanında son yıllarda öne sürülen bir özelliğide antioksidan etkisidir. KoenzimQ10'nun bu etkisinin mekanizmasını oksijen kaynaklı radikaller ve singlet oksijen ile etkileşerek lipid peroksidasyonunun başlamasını ve biyomoleküllerin zarar görmesini engellemesi ile ifade etmektedirler. Stabil karakterli olmayan serbest radikaller ubikinondan gelen bir elektronla stabil hale gelir.

Mitokondri kaynaklı oksidatif stres, yaşlanma ve oksidatif stres ile ilişkili hastalıklarda mitokondrial superoksit ($O_2^{\bullet-}$) üretimini artırmaktadır. Mitokondri ile ilişkili antioksidanlardan koenzimQ10 belirtilen bu tür hastalıkları önleyici veya tedavi edici etki gösterebilir. Mitokondrideki oksijen tüketiminin çok büyük bir kısmından elektron transport sistemi sorumludur ve sistemdeki son elektron alıcısı oksijendir. KoenzimQ10 bu özelliğiyle önemli bir antioksidan olduğu ifade edilir (147).

Armstrong 'un 2008 yılında yaptığı çalışmalarla koenzim Q10'un kademeli olarak oksidatif stresi azalttığını ortaya koymaları koenzimQ10'nun bu etkisine kanıt olarak gösterilebilir (148).

Çalışmamızda ise koenzimQ10 değerleri, metabolik sendromlu obez (0.86 ± 0.10) ve obez çocuklar da (0.91 ± 0.12) kontrol grubuna (1.11 ± 0.2) göre, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p<0.001$) ancak metabolik sendromlu obez çocukların koenzimQ10 değerleri ile obez çocukların değerleri arasında anlamlı bir farka rastlanmadı.

Aterosiklerozis, orta ve geniş arterleri içine alan kronik, genetik ve çevresel etmenlerle ortaya çıkan önemli bir rahatsızlıktır. Aterosiklerozise genellikle, biyomoleküllerin reaktif oksijen partikülleri tarafından tahrip edildiği oksidatif stres eşlik etmektedir. Albuminin toksik molekülleride içine alan çeşitli ligandları bağlama kapasitesi, sağlığın korunması açısından çok önemlidir. Albüminin N terminal bölgesi kobalt, bakır, nikel gibi metallerin bağlanması için spesifik bir bölgedir ancak aterom plaklarının varlığı durumunda ortaya çıkan oksidatif stres anında bu spesifik bölgenin bağlama metal kapasitesi düşer ve albumin IMA şekline dönüşür (148).

Maria Gabriela ve ark. 2009 yılında yaptıkları çalışmada IMA'in aterosiklerozis ve oksidatif stresle olan bu ilişkisi aynı zamanda metabolik sendromlu bireylerde de gösterilmiş ve metabolik sendromlu bireylerin artmış IMA seviyelerine sahip olduğu ortaya konulmuştur. Yine aynı çalışmada Maria Gabriela ve ark. IMA seviyelerinin metabolik sendromlu bireylerde BKT'den bağımsız olmadığını da yapılan istatistik çalışmalarıyla göstermişlerdir (150).

Yaptığımız çalışma, Maria Gabriela ve ark. ortaya koyduğu bulgular ile uyumlu olarak, IMA değerleri açısından üç grubu birbiri ile karşılaştırdığımız zaman metabolik sendromlu obez çocukların (0.32 ± 0.05) IMA değerleri kontrol grubuna (0.25 ± 0.06) göre istatistiksel olarak anlamlı oranda ($p < 0.001$) yüksek bulunurken, obez çocuklar ile metabolik sendromlu çocuklar ve kontrol grubu arasında önemli bir farka rastlanmadı (Tablo-2). IMA değerlerinin metabolik sendromlu obez çocuklarda yüksek bulunması metabolik sendromlu obez bireylerdeki hipoksi durumu ile ilişkili olabileceği söylenebilir.

Eun Sung Kim ve ark. yaptığı çalışmada obez ve non-obez çocuklar karşılaştırıldığında insülin sonuçları arasındaki fark anlamlı, glukoz sonucu anlamsız bulunmuş (52).

Bizim çalışmamızda ise INS ve GLU değerleri metabolik sendromlu obezler ile kontrol grubu kıyaslandığı zaman, tablo-2'de de görüldüğü gibi, metabolik sendromlu obezlerde istatistiksel olarak anlamlı oranda ($p < 0.001$) yüksek bulunurken, obez çocuklar ile kontrol grubu arasında önemli bir farka rastlanmamıştır.

İnsülin rezistansı obezite ile ilişkili ve hipertansiyon patogenezinde etkili bir rol oynamaktadır; patogenezdaki bu etkileri renal sodyumda artış, su retansiyonu, plazma noradrenalin ve sempatik sinir sistemi hiperaktivasyonu olarak belirtilmektedir (151).

İnsülin rezistansı aynı zamanda sıklığı artmakta olan metabolik sendromun da bir komponentidir. Metabolik sendrom; glukoz intoleransı, santral obezite, hipertansiyon ve dislipidemi ile karakterizedir (152). Metabolik sendrom metabolik ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde arttırıcı etkiye sahiptir (153). Obezite de çoğu kardiyovasküler risk faktörlerinin, insülin rezistansı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir; Hipertansiyon ile dislipidemisinin obez çocuklarda önlenmesi ve tedavisinde kilo verilmesinden insülin rezistansının düzeltilmesinin daha önemli olduğu düşünülmektedir (151). Obezite de insülin sensitivitesinde bozukluk hipertrigliseridemi, HDL’de azalma ve kan basıncında artışın en önemli nedenidir; kiloluluğun derecesi ile ilişkilidir. 1 yıl boyunca BMİ de büyük oranda değişiklik; özellikle BMİ de 0,5 den daha fazla düşmenin obez çocuklarda insülin sensitivite indeksinde anlamlı düzelmeye neden olduğu belirtilmektedir. Aynı zamanda bu düşmenin kardiyovasküler risk faktörlerinde de iyileşmeye neden olduğu gözlenmektedir (151, 154).

Çalışmamızda da bu bilgiler doğrultusunda obez ve obez olmayan olgular arasında insülin rezistansı karşılaştırıldı. Eun Sung Kim ve ark. yaptığı aynı çalışmada obez ve non-obez çocuklar karşılaştırıldığında, HOMA sonuçları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (52).

Çalışmamızda ise HOMA değerleri, metabolik sendromlu obez çocuklarda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda ($p<0.001$) yüksek bulunurken, obez çocuklar ve kontrol grubu kıyaslandığı zaman, Eun Sung Kim ve ark. yaptığı çalışmadan farklı bir şekilde, anlamlı farka rastlanmamıştır (Tablo-2).

Sonuç olarak bu çalışma ile aşağıda bulgulardan bahsedilebilir

- Vücut kitle indeksi ile total vücut yağı ve yağ yüzdesi arasında güçlü bir ilişkinin gösterilmesi, BMI’nin obezitenin belirlenmesinde ve izlenmesinde yararlılığını göstermektedir
- Lipoproteinlerin oksidatif stresinin koroner kalp hastalığı ve ateroskleroz ile ilişkisi nedeniyle , erken önlem olarak obez çocukların HDL ve LDL yönünden belirli periyodlarla kontrol edilmeleri gerekmektedir.
- Obezite lipoproteinlerde oksidatif bir hasara neden olmaktadır. Bu da PON’un antioksidan koruyucu özeliğinin azalmasından anlaşılmaktadır.

- Obezlerdeki oksidatif stresin başka bir göstergesi de IMA dir. Çünkü toksik molekülleri de içine alan çeşitli ligandları bağlama kapasitesi olan albümin yapısal değişiklikler meydana gelmektedir. Dolayısıyla sağlığın korunması açısından çok önemli olan modifiye albümin, obez çocuklarda önemli derecede yüksek bulunmuştur.
- IMA düzeyinin obez çocuklarda yüksek olması literatürde bu tez sayesinde ilk defa ortaya konmuştur.
- Mitokondri ile ilişkili antioksidanlardan koenzimQ10, obezite ve metabolik sendromda önleyici veya tedavi edici etki gösterebilir.
- Obezite de çoğu kardiyovasküler risk faktörlerinin insülin rezistansı ile ilişkili olduğu, hipertansiyon ile dislipideminin obez çocuklarda önlenmesi ve tedavisinde kilo verilmesinde insülin rezistansının düzeltilmesinin daha önemli olduğunu düşündürmektedir.
- Daha sonraki çalışmalarda analiz edilen parametelerin yanında özellikle yağ dokusunu ilgilendiren resistin, visfatin ve değişkenlerin obez erkek ve kız çocuklarındaki durumu incelenecektir.

6. KAYNAKLAR

1. Cinaz, P. Bideci, A. Obesite, H Günöz, G Öcal, N Yordam, S Kurtoğlu (Ed.), Pediatrik Endokrinoloji, 1. Basım, Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1, Kalkan Matbaacılık, 2003; s.487–505.
2. Bray GA. Classification and evaluation of the obesities. Med Clin North Am. 1989;73:161-184.
3. Epik G, Vitrinel A, Kılıç Ö ve ark . “2-12 Yaş Arası Çocuklarda Vücut Kitle İndeksi Ölçüm Sonuçlarının Değerlendirilmesi”. Çocuk Forumu 2004 Mayıs-Ağustos: 35-42.
4. Atar A. Obezlerde plazma lipid düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişkinin incelenmesi. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık tezi, Tıp Fakültesi, İstanbul, 2005.
5. Chapman MJ, Bruckert E. The atherogenic role of triglycerides and small, dense low density lipoproteins: impact of ciprofibrate therapy. Atherosclerosis 1996 ;124(suppl):S21– 8.
6. Hak-Lemmers J HLM, Hectors MPC, et al. Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. Arterioscler Thromb 1991;11:298–306.
7. Miyashita M, Okada T, Kuromori Y, and Harada K : LDL particle size, fat distribution and insulin resistance in obese childre European Journal of Clin. Nutr. 2006; 60, 416–420.
8. MI, Arrol S, Durrington PN. Paraonase prevents accumulation of lipoperoxides in low- density lipoprotein. FEBS Lett. 1991;286:152–4.
9. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraonase. Gen Pharmacol. 1998;31:329–36.

10. Khan NI, Naz L, Yasmeen G. Obesity: an independent risk factor for systemic oxidative stress. *Pak J Pharm Sci.* 2006; 19: 62-5.
11. Olusi SO. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002; 26: 1159-64.
12. Higdon JV, Frei B. Obesity and oxidative stress: a direct link to CVD? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 365-7.
13. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes (Lond).* 2006; 30: 400-18.
14. Piva SJ, Duarte MM, Da Cruz IB, Coelho AC, Moreira AP, Tonello R, Garcia SC, Moresco RN. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress biomarker in obesity. *Clin Biochem.* 2011;44(4):345-7.
15. Crane, F.L. Biochemical functions of coenzyme Q10. *J. Am. Coll. Nutr.* 2001;20(6), 591-598.
16. Zimmerman, J.J. Therapeutic application of oxygen radical scavengers. *Chest.*, 1991;100,189-192.
17. Rauchova, H., Drahota, Z., Lenaz, G. Function of coenzyme Q in the cell:some biochemical and physiological properties. *Physiol. Res.*, 1995; 44, 209-216.
18. Mellors, A., Tappel, A.L. The inhibition of mitochondrial peroxidation by ubiquionone and ubiquinol. *J. Biol. Chem.* 1966; 241, 4353-4356.
19. Gotz, M.E., Gerstner, A., Harth, R., Dirr, A., Janetzky, B., Kuhn, W., Riederer, P., Gerlach, M. "Altered redox state of platelet coenzyme Q10 in Parkinson's disease." *J. Neural. Transm.* 2000; 107(1), 41-8.
20. Tappel, A.L. "Vitamin E and free radical peroxidation of lipids." *Ann. NY. Acad. Sci.*, 1972; 203, 12-21.
21. Şarbat G, Demirkol M Obezite, Aysel Ekşi (Ed.), Ben Hasta Değilim, Nobel Tıp Kitabevi,1999 s.441-450.
22. Günöz H. Obezite. Ed: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric 1. Nobel Tıp Kitabevi*, 2002;221-226.
23. Babaoğlu K, Hatun Ş. Çocukluk Çağında Obezite. *STED* 2002, cilt 11, sayı 1,8.10
24. Stunkard A, Sorenson T, Haris C.. An Adaption Study of Human Obesity.*N.Engl. J. Med.* 1986;314:193-198.
25. Durukan, P. Fiziksel Aktivite ve Psikososyal Faktörlerin Obesite Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Ankara. 2001.
26. Peker İ, Çiloğlu F, Buruk Ş, Bulca Z Egzersiz Biyokimyası ve Obesite,İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi. 2000; s.83-97.

27. Demirci, M. Beslenme, 1. Baskı, İstanbul, Rebel Yayıncılık. 2003; s.189-196.
28. Agras WS, Kraemer HC, Berkowitz RI, Hammer LD. Influence of early feeding style on adiposity at 6 years of age. *J Pediatr.* 1990; 116: 805-809.
29. Parsons TJ, Power C, Logan S, Summerbell CD. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. *Int.J.Obes.* 1999; 23: 1-107.
30. Kramer MS. Do breast-feeding and delayed introduction of solid foods protect against subsequent obesity? *J. Pediatr.* 1981; 98: 883-887.
31. Von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, et al. Breast feeding and obesity; crosssectional study. *BMJ.* 1999; 319: 147-150.
32. Livingstone MBE. Epidemiology of childhood obesity in Europe. *Europe J Pediatrics.* 2000;159:14-34.
33. Raitakari OT, Poekka KV, Taimela S. Effect of persistent physical activity and inactivity on coronary risk factors in children and young adults. *Am J Epidemiol.* 1994;140: 195-205.
34. Baysal A. Şişman kişilerin beslenmesi, genel beslenme bilgisi. Hatipoğlu Yayınevi,Ankara, 1988.
35. Kimm SY, Obarzanek E, Barton BA, Aston CE, Similo SL, Morrison JA, Sabry ZI,Schreiber GB, McMahon RP. Race, socioeconomic status, and obesity in 9- to 10-year-old girls: the NHLBI Growth and Health Study. *Ann Epidemiol.* 1996;6:266-75.
36. Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R. Association between child and adolescent television viewing and adult health: a longitudinal birth cohort study. *Lancet* 2004; 364:257-262.
37. Patterson ML, Stern S, Crawford PB, McMahon RP, Similo SL, Schreiber GB,Morrison JA, Waclawiw MA. Sociodemographic factors and obesity in preadolescent black and white girls: NHLBI's Growth and Health Study. *J Natl Med Assoc.* 1997;89:594-600.
38. Gnani R, Spagnoli TD, Galotto C, Pugliese E, Carta A, Cesari L. Socioeconomic status, overweight and obesity in prepuberal children: a study in an area of Northern Italy. *Eur J Epidemiol* 2000;16:797-803.
39. Tüzün M. Obezite ve tedavisi. İstanbul: Mart Matbaacılık. 1999.
40. Günöz H. Şişmanlık. Ed: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric 1*, Nobel Tıp Kitapevi, 1993;411-415
41. Günöz H, Saner G, Demirkol M, Gökçay G, Hüner G, Garibağaoğlu M “Beslenme ve Beslenme Bozuklukları”, Olcay Neyzi, Türkan Ertuğrul (Ed.), *Pediatric. 3. Baskı, 1. Cilt*, Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri. 2002; s.221-226.
42. Günöz H. Obezite. Ed: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric 1*. Nobel Tıp Kitapevi. 2002;221-226.

43. Discigil, G. Günümüzün Çocukluk ve Adölesan Çağı Epidemisi: Obezite,Türkiye Aile Hekimliği Dergisi. 2007;11(2): 93-94.
44. Öztora, S İlköğretim Çağındaki Çocuklarda Obezite Prevalansının Belirlenmesi ve Risk Faktörlerinin Arastırılması, Uzmanlık Tezi İstanbul. 2005.
45. Gümüşler, A., Rize _ili Çayeli ilçesindeki Lise Öğrencilerinde Obezite Sıklığı ve Beslenme Alışkanlıkları”,Karadeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Trabzon. 2006.
46. Köksal,G., Özel, HG. Çocukluk Ve Ergenlik Döneminde Obezite,Okul Öncesi Dönemde Obezite. 2008.
47. Atabek,E. Çocuk ve Adölesanlarda Obezite. 2007.
48. Perihan Aslan; Şişmanlık Çeşitli Hastalıklarla Etkileşimi ve Diyet Tedavisinde Bilimsel Uygulamalar. Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını:4. Hizmet içi Eğitim Semineri 4- 5 Haziran, Ankara. 1992.
49. Gönenç S, Açıkgöz D, Kayatekin M: Akut Egzersizin Lipid Peroksidan Düzeylerine Etkisi. Spor Hekimliği Dergisi, 1997. cilt 32, s: 155- 160.
50. Jung S. H., Park H. S., Kim K., et. al. Effect of weight loss on some serum cytokines in human obesity: increase in IL-10 after weight loss. J. Nutr. Biochem. 2008; 19, 371– 375.
51. Kim E.S, Im J. A. , Kim K. C., et. al. Improved Insulin Sensitivity And Adiponectin Level After Exercise Training in Obese Korean Youth. Obesity. 2007. 15. 12 December
52. Peker G, Çiloğlu F, Buruk Bulca Z Egzersiz Biyokimyası ve Obesite, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi. 2000; 83- 97.
53. Serum lipid levels in 5-15 years old children and affecting parameters. Ege Tıp Dergisi. 2008; 47 (1): 35- 45.
54. Superko HR, Nejedly M, Garrett B: Small dense LDL and its Clinical Importance as a New CAD Risk Factor: A Female Case Study. Prog Cardiovasc Nurse 2002;17(4) 167- 173.
55. Smets EML, Pequeriaux NCV, Blaton V, Goldschmidt HMJ: Analytical performance of a direct assay for LDL-Cholesterol. Clin Chem Lab Med. 2001;39(3):270-280.
56. Nauck M, Warnick GR, Rifai N: Methods for Measurement of LDL-Cholesterol: A CriticalAssessment of Direct Measurement by Homogeneous Assays versus Calculation. Clin Chem. 2002; 48(2):236-254.
57. Packard CJ: Triacylglycerol- rich lipoproteins and the generation of small, dense low - density lipoprotein. Biochem. Soc. Transc. 2003;31(5):1066-1069.
58. Sacks FM, Campos H: Low Density Lipoprotein Size: A Reappraisal. J. Clin Endocrinol. Metab. 2003; 88(10): 4525-4532.

59. Deric M: Pathophysiology and Clinical Significance of Atherogenic Lipoprotein Phenotype and Small Dense LDL Particles. *Jugoslav Med Biochem.* 2003;22:101-107.
60. Chapman MJ: Atherogenesis and coronary risk. *The World of Lipids.* 1995;1:4-7.
61. Hirano T, Ito Y, Koba S, Toyoda M, Ikejiri A, Saegusa H, Yamazaki J, Yoshino G: Clinical Significance of Small Dense Lipoprotein Cholesterol Levels Determined by the Simple Precipitation Method. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:558-563.
62. Roheim PS, Asztalos BF: Clinical significance of lipoprotein size and risk for coronary atherosclerosis. *Clin Chem.* 1995;41:147-152.
63. Superko HR: Beyond LDL cholesterol reduction. *Circulation.* 1996; 94:2351-2354.
64. Austin MA, Breslow JL, Hennekens GH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM: Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA.* 1988;260(13):1917-1921.
65. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM: Small low density lipoprotein particles are associated with the incidence of coronary artery disease in men and women. *AMA.* 1996;276:876-881.
66. Mohan V, Deepa R, et al.: Association of small dense LDL with coronary artery disease and diabetes in urban Asian Indians- The Chennai Urban Epidemiology Study (CURES 8). *J Assoc Physicians India.* 2005;53:95-100.
67. Landray MJ, Sagar G, Muskin J, Murray S, Holder RL, Lip GYH : Association of atherogenic low density lipoprotein subfractions with carotid atherosclerosis, *Q J Med.* 1998;91:345-351.
68. Berneis K, Krauss RM: Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J. Lipid Res.* 2002;43:1363-1379.
69. Li J, Kondo A, Maekawa M et al.: Hypertriglyceridemia characterised by low- density lipoprotein phenotype and lipoprotein lipase gene mutation. *Clin Chem Lab Med.* 2000;38(12):1263-1270.
70. Berneis K, Rizzo M: LDL size: does it matter? *Swiss Med Wkly.* 2004;134:720-724.
71. Otvos J: Measurement of Triglyceride-Rich Lipoproteins by Nuclear Magnetic Spectroscopy. *Clin Cardiol.* 1999;22: Suppl 2: 21-27.
72. Musliner TA, Krauss RM: Lipoprotein Subspecies and Risk of Coronary Disease. *Clin Chem.* 1988;34/8(B): B78-B83.
73. Pacquard C, Caslake M: Mixed hyperlipidemia and lipid turnover. *The World of Lipids.* 1997;3:1-7.
74. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et. al.. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28:412-9.

75. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin dependent diabetes mellitus. Prospective studies of PIMA indians. *N Engl J Med*. 1993; 329: 1988-92.
76. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987; 64: 1169-73.
77. Yki-Jarvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetologia*. 1995; 38: 1378-88.
78. Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U. European group for the study of Insulin resistance (EGIR). Insulin action and age. *Diabetes*. 1996; 45: 947-53.
79. Onat A, Ceyhan K, Basar O et. al. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels –a prospective and cross sectional evaluation. *Atherosclerosis*. 2002; 165: 285-292.
80. Arykan E. Obezite ve Metabolik Sendrom. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Endokrinoloji*. 2005; 1(37): 18-23.
81. La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med* 2004; 82: 4-11.
82. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996; 334: 292-295
83. Sandhofer A, Laimer M, Ebenbichler CF et al. Soluble leptin receptor and soluble receptor bound fraction of leptin in the metabolic syndrome. *Obes Res*. 2003; 11: 760-768.
84. Fearon IM, Faux SP. Oxidative stress and cardiovascular disease: novel tools give (free) radical insight. *J Mol Cell Cardiol*. 2009; 47: 372-81.
85. Higdon JV, Frei B. Obesity and oxidative stress: a direct link to CVD? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 365-7.
86. Khan NI, Naz L, Yasmeen G. Obesity: an independent risk factor for systemic oxidative stress. *Pak J Pharm Sci*. 2006; 19: 62-5.
87. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30: 400-18.
88. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, 1. Baskı, Mimoza Yayınları, Konya. 1995; 78.
89. Halliwell B, Gutteridge JMC *Free Radicals in Biology and Medicine*, Third Edition, Oxford Science Publications, 2001; 22-24.
90. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE *Free Radicals, antioxidants and human disease: Where are we now?* *J. Lab. and Clin. Med*. 1992; 119(6), 598-620.
91. Babior BM *Phagocytes and oxidative stress*. *Am. J. Med*. 2000; 109(1): 33-44.

92. Kuyvenhoven JP, Meinders AE Oxidative stress and diabetes mellitus, Pathogenesis of long-term complications. *Eur. J. Int. Med.* 1999; 10(1), 9-19.
93. Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation: an endogenous response to ischemia? *Int J Cardiol.* 2006;108:410-1.
94. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med.* 2000; 19:311-5.
95. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, et. al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem.* 2003; 49:581-5.
96. Levine RL. Ischemia: From acidosis to oxidation. *FASEB J.* 1993; 7:1242-6.
97. Chevion M, Jiang Y, Har-El R, et. al. Copper and iron are mobilized following myocardial ischemia: Possible predictive criteria for tissue injury. *Proc Natl Acad Sci.* 1993; 90:1102-6.
98. Wardman P, Candeias LP. Fenton Centennial Symposium. Fenton Chemistry: An Introduction. *Rad. Res.* 2006; 145:523-31.
99. Marx G, Chevion M. Site-specific modification of albumin by free radicals. *Biochem J.* 1986; 236:397-400.
100. Lassac JP, Sakar B: Characterization of the copper (II) and nickel (II) transport site of human serum albumin. Studies of copper (II) and nickel (II) binding to peptide 1-24 of human serum albumin by ¹³C and ¹H NMR spectroscopy. *Biochem.* 1984; 2831-8.
101. Halliwell B Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochem. Pharmacol.* 1995; 49(10), 1341-1348.
102. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum Paraoxonase. *Gen Pharm.* 1998; 3: 329-36.
103. Aviram M, Rosenblat M, Scott B, et. al. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Rad Biol & Med.* 1999; 26: 892-904.
104. Lee J, Prohaska JR, Thiele DJ. Essential role for mammalian copper transporter Ctr 1 in copper homeostasis and embryonic development. *Proc Natl Acad Sci.* 2001; 98: 6842-47.
105. Aviram M. Does paraoxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease? *Mol Med Today.* 1999; 5: 381-6.

106. Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La dU BN. Human serum paraoxonase/arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 2214-25.
107. Sönmez H. Lipid metabolizmasının ana hatları, primer ve sekonder hiperlipidemiler. *Türkiye Klinikleri*, 2000; 13: 1-8.
108. Heinecke JW. Eosinophil-dependent bromination in the pathogenesis of asthma. *J Clin Invest*, 2000; 105: 1331-2.
109. Maron DJ, Ridker PM, Pearson TA, Grundy SM. Dyslipidemia, other risk factors, and the prevention of coronary heart disease. Ch 38. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R. *Hurst's The Heart* 10th edn. McGraw-Hill Companies. USA 2001; 1131-60
110. Biasioli S, Schiavon R, Petrosino L, De Fanti E, Cavalcanti G, Battaglia P, Fasolin A. Paraoxonase activity and paraoxonase 1 gene polymorphism in patients with uremia. *ASAIO J.* 2003; 49: 295-9.
111. Seres I, Paragh G, Deschene E, Fulop T Jr, Khalil A. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. *Exp Gerontol*, 2004; 39: 59-66.
112. Heijmans BT, Westendorp RGJ, Lagaay AM, et. al. Common paraoxonase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis*, 2000; 149: 91-7.
113. Hasselwander O, McMaster D, Fogarty AD, et. al. Serum paraoxonase and platelet-activating factor acetylhydrolase in chronic renal failure. *Clin Chem.* 1998; 44: 179-82.
114. Crane, F.L., Hatefi, Y, Lester, R.I., Widmer, C. Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. *Biochem Biophys Acta.* 1957; 25, 220-221.
115. Folkers K, Littaru G.P. Evidence for a deficiency of coenzyme Q10 in human heart disease. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 1970; 40, 380-390.
116. Ernster, L., Dallner, G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1995; 1271(1), 195-204.
117. Crane, F.L. Biochemical functions of coenzyme Q10. *J. Am. Coll. Nutr.*, 2001; 20(6), 591-598.
118. Greenberg, S., Frishman, W.H. Co-enzyme Q10: a new drug for cardiovascular disease. *J. Clin. Pharmacol.* 1990; 30(7), 596-608.
119. Folkers, K. Relevance of the biosynthesis of coenzyme Q10 and the four bases of DNA as a rationale for the molecular causes of cancer and a therapy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 224, 358-361.

120. Geromel, V., Darin, N., Chretien, D., Benit, P., DeLonlay, P., Rötig, A., Munnich, A., Rustin, P. Coenzyme Q10 and idebenone in the therapy of respiratory chain diseases: rationale and comparative benefits. *Mol. Gen. Metab.*, 2004; 77, 21-30.
121. Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C., *Free Radicals in Biology and Medicine*, 3rd edition, Oxford University Press, 1999; p:194-195.
122. Stoker, R., Bowry, V.W., Frei, B. Ubiquinol-10 protects human low density lipoprotein more efficiently against lipid peroxidation than does α -tocopherol. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1991; 88, 1646-1650.
123. Kalen, A., Appelkvist, E.L., Dallner, G. Age-related changes in the lipid compositions of rat and human tissues. *Lipids*, 1989; 24(7), 579-584.
124. Weber, C., Jakobsen, T.S., Mortensen, S.A., Paulsen, G., Holmer, G. "Effect of dietary coenzyme Q10 as an antioxidant in human plasma." *Mol. Aspects. Med.* 1994;15, 97-102.
125. Eckerson HW, Romson J, Wyte C, La Du BN. The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet.* 1983; 35: 214-27.
126. Bar-Or, Lau E, Winkler JV. A novel marker for cobalt-albumin binding and its potential as a binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report *J Emerg Med.* 2000; 19: 311-315.
127. Hirano T, Ito Y, Saegusa H, Yoshino G. A novel and simple method for quantification of small, dense LDL. *J Lipid Res.* 2003; 44: 2193-201.
128. Şimşek F, Betül U, Merih B, Gülnar S. Ankara'da bir ilköğretim okulu ve lisede obezite sıklığı. *Ankara Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2005; 58: 163- 166.
129. Birch, LL. Fisher, JO. Development of eating behaviors among children and adolescents, *Pediatrics.* 1998; 101: 539-549.
130. Durukan, P. Fiziksel Aktivite ve Psikososyal Faktörlerin Obesite Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Ankara. 2001.
131. Serdar GÜREL, Gülten İNAN. Çocukluk Çağı Obezitesi Tanı Yöntemleri, Prevalansı ve Etiyolojisi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2001; 2(3): 39- 46
132. Duarte MM, Rocha JB, Moresco RN, et al. Association between ischemia-modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia. *Clin Biochem.* 2009; 42, 666-671.
133. Pekcan G. Türkiye'de beslenme sorunları ve boyutları: Besin ve beslenme politikalarının önemi. *Yeni Türkiye Sağlık Özel Sayısı*, 2001; 39:572-585,

134. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, et al. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation*. 2005; 111: 1999-2012.
135. Bonnefoy M, Jauffret M, Kostka T, Jusot JF. Usefulness of calf circumference measurement in assessing the nutritional state of hospitalized elderly people. *Gerontology*. 2002; 48: 162-169.
136. Lindsay RS, Hanson RL, Roumain J, et al. Body mass index as a measure of adiposity in children and adolescents: relationship to adiposity by dual energy x-ray absorptiometry and to cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4061-4067.
137. Daniels SR, Khourey PR, Morrison JA. The utility of body mass index as a measure of body fatness in children and adolescents: differences by race and gender. *Pediatrics*. 1997; 99: 804-807.
138. Caprio S. Insulin resistance in childhood obesity: *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002; 15 suppl. 1, 487-92.
139. Messiah SE, Arheart KL, Luke B, Lipshultz SE, Miller TL Relationship between body mass index and metabolic syndrome risk factors among US 8- to 14-year-olds, 1999 to 2002. *J Pediatr*. 2008 ; 153(2):215-21.
140. Manios Y, Magkos F, Christakis G, et al. Changing relationships of obesity and dyslipidemia in Greek children :1982-2002. *Prevent. Med*. 2005; 41 846-851.
141. Brehm A, Pfeiler G, Pacini G, et al. Relationship between serum lipoprotein ratios and insulin resistance in obesity. *Clin. Chem*. 2004; 50:12.
142. Carmen Garce's, Gutierrez-Guisado J, Benavente M, et al. Obesity in Spanish Schoolchildren: Relationship with Lipid Profile and Insulin Resistance. *Obes Res*. 2005;13:959 –963.
143. Warnick GR, Myers GL, Cooper GR, Rifat N. Impact of the Third Cholesterol Report from the Adult Treatment Panel of the National Cholesterol Education Program on the Clinical Laboratory. *Clin. Chem*. 2002;48:11-17.
144. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V: Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med*. 2011; 49, 177–184.
145. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 2:473–480.
146. Jaouad L, Milochévitch C, Khalil A PON1 paraoxonase activity is reduced during HDL oxidation and is an indicator of HDL antioxidant capacity. *Free Radical Res*. 2003; 37:77–83.
147. Golbidi S, Ebadi SA, Laher I. Antioxidants in the treatment of diabetes. *Curr Diabetes Dev*. 2011;7 (2):106-25.

148. Lu C, Zhang D, Whiteman M, Armstrong JS. Is antioxidant potential of the mitochondrial targeted ubiquinone derivative MitoQ conserved in cells lacking mtDNA? *Antioxid Redox Signal*. 2008; 10(3):651-60.
149. Duarte MM, Rocha JB, Moresco RN, et al. Association between ischemia-modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia. *Clin Biochem*. 2009;42,666-671.
150. Valle Go MG, da Grunz IB, Duarte MM. et al. Association among metabolic syndrome, ischemia, inflammatory , oxidative and lipids biomarkars. *J clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(2):586-91.
151. Reinehr T, Sousa G, Andler W. Longitudinal analyses among overweight, insulin resistance, and cardiovascular risk factors in children. *Obes Res*. 2005;13:1824-1833.
152. Ferrannini E, Natali A, Bell P, et al. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest*. 1997; 100:1166–1173.
153. Boyd G.S, Koenigsberg J, Falkner B, et al. Effect of obesity and high blood pressure on plasma lipid levels in children and adolescents. *Pediatrics*. 2005;116:442-446.
154. Reinehr T, Kiess W, Kapellen T, et al. Insulin sensitivity among obese children and adolescents , according to degree of weight loss. *Pediatrics*.2004;114:1569-1573.

KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	: KAYSERİ 1 NOLU ETİK KURULU
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 çocuklarda serum koenzim Q 10 ve bazı oksidatif stres belirteçlerinin araştırılması						
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU								
	EUDRACT NUMARASI								
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ ÜNVANI/ADI/SOYADI		Prof Dr. Sabahattin Muhtaroglu						
	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								
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI		Kayseri 1 Nolu Etik Kurulu						
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ								
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ								
	UZMANLIK TEZİ/ AKADEMİK AMAÇLI		UZMANLIK TEZİ	☒ X	AKADEMİK AMAÇLI	☐			
	ARAŞTIRMA FAZİ VE TÜRÜ		FAZ 1	☐					
			FAZ 2	☐					
FAZ 3			☐						
FAZ 4			☐						
BE/BY			☐						
DİĞER			☐		DİĞER (se belirtiniz)				
		İLAÇ DIŞI AKADEMİK	☐	Belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEKMERKEZ	☒ X	ÇOKMERKEZ	☐	ULUSAL	☐	ULUSLARARASI	☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarih	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	BELGE ADI	Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	
	SİGORTA	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	
	İLAN	
	YILLIK BİLDİRİM	
	SONUÇ RAPORU	
	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ	
DİĞER		

Bahri YANCAR
Fakülte Şefi

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Selda ÖZKAN KOÇAK

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 17 ARALIK 1974, KAYSERİ

Medeni Durumu: Evli

Tel: +90 505 220 00 37

email: seldaozkankocak@gmailmail.com

Yazışma Adresi: Yenidoğan Mah. Toki Küme Evler C3:6 NO:43

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Akdeniz Ü. Fen Edebiyat Fakültesi	2005
Lise	Sümer Lisesi, Kayseri	1994

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2005- Halen	E.Ü. Hastaneleri Merkez Lab.	Biyolog

YABANCI DİL

İngilizce

ETİK KURUL KARARI
SKANNENRDE TARAT koyy
varsa tabiî ki

(özgeçmiş buna uyarla)