

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OBEZ ÇOCUKLARDA TİROİD İŞLEV BOZUKLUKLARI
VE OKSİDAN/ANTIOKSİDAN STATÜ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN METABOLİK RİSK ETMENLERİ İLE
BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzm. Ecz. Ali AŞCI

**Farmasötik Toksikoloji Programı
DOKTORA TEZİ**

**Ankara
2013**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OBEZ ÇOCUKLARDA TİROİD İŞLEV BOZUKLUKLARI VE
OKSİDAN/ANTİOKSİDAN STATÜ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
METABOLİK RİSK ETMENLERİ İLE BİRLİKTE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzm. Ecz. Ali AŞCI

**Farmasötik Toksikoloji Programı
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Belma KOÇER**

**Ankara
2013**

Anabilim Dalı : Farmasötik Toksikoloji
Program : Farmasötik Toksikoloji Doktora Programı
Tez Başlığı : Obez Çocuklarda Tiroid İşlev Bozuklukları ve Oksidan/Antioksidan Statü Arasındaki İlişkinin Metabolik Risk Etmenleri ile Birlikte Değerlendirilmesi
Öğrenci Adı-Soyadı : Ali Aşcı
Savunma Sınavı Tarihi : 22.11.2013

Bu çalışma jürimiz tarafından doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Gönül ŞAHİN
(Doğu Akdeniz Üniv. Eczacılık Fakültesi)



Tez danışmanı: Prof. Dr. Belma KOÇER
(Hacettepe Üniv. Eczacılık Fakültesi)



Üye: Prof. Dr. Nurşen BAŞARAN
(Hacettepe Üniv. Eczacılık Fakültesi)



Üye: Prof. Dr. Hilal ÖZGÜNEŞ
(Hacettepe Üniv. Eczacılık Fakültesi)



Üye: Prof. Dr. Aylin GÜRBAY
(Hacettepe Üniv. Eczacılık Fakültesi)



ONAY

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Ersin FADİLLİOĞLU

Enstitü Müdürü *Y.*

TEŞEKKÜR

Bilgi ve becerileri ile bu çalışmanın ortaya çıkmasında her türlü desteği veren kıymetli hocam ve tez danışmanım F.Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. Belma Koçer'e**,

Eğitimime katkıda bulunan **Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı'ndaki bütün Öğretim Üyelerine**

Örnek toplama aşamasındaki yardımlarından dolayı, “S.B. Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü” Başkanı sayın **Doç. Dr. Nesibe Andıran** ve **Uzm.Dr. Ayşe Derya Buluş'a**,

Deneyleerin yapılması ve tezimin hazırlanması sırasında emeği geçen **Doç. Dr. Pınar Erkekoğlu, Ecz. Ünzile Yaman** ve **Ecz. Aylin Balcı'ya**

Sağladıkları imkan ve olanaklardan ötürü **H.Ü. ÖYP Koordinatörlüğü** ve **Bilimsel Araştırmalar Birimi'ne**

Bana güç veren ve her zaman yanımda olan **Eşim** ve **Ailem'e**

Sabır ve anlayışından dolayı oğlum **Hüseyin'e**

Teşekkürü bir borç bilirim..

ÖZET

Ali, A. Obez çocuklarda tiroid işlev bozuklukları ve oksidan/antioksidan statü arasındaki ilişkinin metabolik risk etmenleri ile birlikte değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Programı Doktora Tezi, Ankara, 2013. Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "Sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi" olarak tanımlanmaktadır. Obezite hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde prevalansı artan, erişkinleri olduğu kadar, giderek çocukları da etkileyen kronik bir hastalıktır. Günümüzde obezitenin görülme sıklığı her yaş grubunda artmaktadır. Yetişkinlerde yapılmış çalışmalar artmış oksidatif stresin, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi obezite ile ilişkilendirilen komplikasyonların patogeneğinde önemli rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Çocukluk çağında gözlenen obezitede oksidatif stresin rolü, son yıllarda yapılan çalışmaların ilgi konusu olmuştur. Ancak çocuklarda oksidan/antioksidan statü parametrelerinin kapsamlı olarak değerlendirildiği çalışmalar yetişkinlere oranla sınırlıdır. Diğer taraftan, özellikle son yıllarda "obezite ve tiroid fonksiyon bozuklukları arasındaki ilişki" dikkatleri çekmeye başlamıştır. Bu bilgiler ışığında planlanan bu tez çalışmasında, yeni obezite tanısı konmuş çocuklarda (10-16 yaş), metabolik risk etmenleri [Lipit profili (HDL, LDL, kolesterol, trigliserit), glukoz metabolizması (açlık kan şekeri ve insülin), sistolik ve diyastolik kan basıncı] değerlendirilerek "yüksek metabolik risk taşıyan ve taşımayan obez çocuklar" olmak üzere oluşturulan iki grupta oksidan/ antioksidan statü değişiklikleri (plazma MDA ve idrar F2 isoprostan düzeyleri; plazma karbonil düzeyleri; eritrosit tiyol konsantrasyonları; eritrosit antioksidan enzim aktiviteleri- glutatyon peroksidaz 1 [GPx1], tiyoredoksin redüktaz [TrxR], süperoksit dismutaz [SOD], katalaz [CAT]) ve tiroid hormon parametreleri [TSH ve sT4]) tayin edilmiştir. Elde edilen bulgular, yüksek metabolik risk taşıyan, çocuklarda daha belirgin olmak üzere çocukluk çağı obezitesinde oksidan/ antioksidan dengenin bozulduğunu göstermekte ve oksidatif stres varlığına işaret etmektedir. Özellikle lipit peroksidasyonu göstergeleri ve katalaz aktivitesi ile lipit ve glukoz profili parametreleri arasında saptanan önemli korelasyonlar, oksidatif stres ve metabolik risk etmenleri arasındaki ilişkiyi vurgular niteliktedir. Obez çocuklarda, tiroid hormon statüsünde önemli değişikliklerin meydana geldiği belirlenmiştir. Bu değişiklikler obezitede harcanan enerji miktarını artırmaya yönelik adaptif bir yanıt olarak meydana gelebileceği gibi, obezitede gözlenen oksidatif stresin tiroid işlevlerinde saptanan bozukluğun altında yatan olası mekanizmalardan biri olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, tiroid hormon parametrelerindeki değişimin, metabolik risk etmenleri olan lipit ve glukoz profili ile kan basıncı değişimlerine katkıda bulunabileceği görüşünü destekleyen nitelikte önemli korelasyonlar saptanmıştır. Çocukluk çağı obezitesinin fizyopatolojisinin tanımlanmasına katkıda bulunan bulguların, ileri yaşlarda obeziteye bağlı olarak gelişebilecek kardiyovasküler hastalıklar gibi komplikasyonların önlenmesinde ve koruyucu yaklaşımların geliştirilmesinde önem taşıdığı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Obezite, antioksidan enzimler, lipit peroksidasyonu, protein oksidasyonu, tiroid hormonları

ABSTRACT

Ali, A. Evaluation of the relation between thyroid dysfunction and oxidant/ antioxidant status along with metabolic risk factors in obese children. Hacettepe University Institute of Health Sciences, Ph.D. Thesis in Pharmaceutic Toxicology, Ankara, 2013.

Obesity has been defined as “abnormal or excessive fat accumulation that may impair health” by World Health Organization. Obesity is a chronic illness the prevalence of which has increased in both developed and developing countries, affecting gradually children as well as adults. The prevalence of obesity has been increasing in all age groups. The studies performed on adults indicate that oxidative stress may play an important role in the pathogenesis of obesity-related complications, such as type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases. The role of oxidative stress in childhood obesity have been interest of subject in recent studies. However, in children, comprehensive studies evaluating parameters of oxidant/antioxidant status are limited compared to adults. On the other hand, particularly in recent years, the relation between obesity and thyroid disorders have been attracting substantial attention. This thesis was planned in the enlightenment of these data and changes in oxidant/ antioxidant status (plasma MDA and urine F2 isoprostane levels; plasma carbonyl and thiol levels; erythrocyte antioxidant enzyme activities including glutathione peroxidase 1 [GPx1], superoxide dismutase [SOD], catalase [CAT]) and thyroid hormone parameters (TSH, sT4) were measured in the newly diagnosed obese children who were divided into two groups as “high metabolic risk carriers and “low metabolic risk carriers” concerning their metabolic risk factors [lipid profile (HDL, LDL, cholesterol, triglyceride), glucose metabolism (fasting blood sugar and insulin), systolic and diastolic blood pressure. The results indicate that the equilibrium between oxidants and antioxidants is deteriorated in obese children, particularly in high metabolic risk carriers. The significant correlations between lipid peroxidation and CAT activity and in lipid and glucose profiles particularly accentuate the relationship between oxidative stress and metabolic risk factors. Important alterations in thyroid hormone status were also detected in obese children. These alterations might occur as an adaptive response to increase the energy expenditure in obesity or the oxidative stress observed in obesity might be a possible underlying mechanism in the disruption of thyroidal functions. Besides, significant correlations were determined indicating that the changes in thyroid hormone parameters may further contribute to the alterations in metabolic risk factors, namely lipid and glucose profiles and blood pressure. The findings that contribute to the definition of pathophysiology of childhood obesity may have marked importance in preventing cardiovascular diseases that might arise in older ages and in developing preventive approaches.

Keywords: Obesity, antioxidant enzymes, lipid peroxidation, protein oxidation, thyroid hormones

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vii
SİMGE ve KISALTMA DİZİNİ	xviii
ŞEKİL DİZİNİ	xxi
TABLO DİZİNİ	xxiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam	1
1.2. Amaç ve Varsayım	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Obezite	7
2.1.1. Obezitenin Tanımı	7
2.1.2. Dünya Geneline ve Ülkemizde Obezitenin Yaygınlığı	7
2.1.3. Obezitenin Saptanmasında Kullanılan Yöntemler	11
2.1.3.1. Antropometrik Ölçüme Dayalı Yöntemler	11
2.1.3.1.1. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	11
2.1.3.1.2. Bel/Kalça Oranı ve Bel Çevresi Ölçümü	13
2.1.3.1.3. Boya Göre Ağırlık (Relatif Vücut Ağırlığı) Ölçümü	14

2.1.3.1.4. Deri Kıvrım Kalınlığı Ölçümü	14
2.1.3.1.5. Broca İndeksi	14
2.1.3.2. Laboratuvar Ölçümlerine Dayalı Yöntemler	15
2.1.3.2.1. Vücut Dansitesi (Hidrostatik Ağırlık) Ölçümü	15
2.1.3.2.2. Biyoelektriksel İmpedans	15
2.1.3.2.3. Dual Enerjili X – Işını Absorbsiyometresi (DEXA)	15
2.1.3.2.4. Ultrasonografi Tekniği	15
2.1.3.2.5. Manyetik Rezonans Tekniği	15
2.1.3.2.6. Bilgisayarlı Tomografi	15
2.1.4. Obezitenin Altında Yatan Nedenler	16
2.1.4.1. Genetik Etmenler	16
2.1.4.2. Prenatal Etmenler	17
2.1.4.3. Çevresel Etmenler	17
2.1.4.4. Diyet	17
2.1.4.5. Fiziksel Aktivite	18
2.1.4.6. Diğer Etmenler	18
2.1.5. Obezitenin Neden Olduğu Hastalıklar	19
2.1.6. Metabolik Sendrom	19
2.1.6.1. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	21
2.1.7. İnsülin Direnci	22
2.1.8. Obezite Tedavisi	23

2.1.8.1. Diyet Tedavisi	23
2.1.8.2. Fiziksel Aktivite	23
2.1.8.3. Hayat Tarzı Değişikliği	24
2.1.8.4. İlaç Tedavisi	24
2.1.8.5. Cerrahi Tedavi	25
2.2. Tiroid Hormonları ve Tiroid İşlev Bozuklukları	25
2.2.1. Tiroid Hormonları	25
2.2.2. Tiroid Hormonlarının Biyosentezi ve Salgılanması	26
2.2.3. Tiroid Hormonlarının Taşınımı	27
2.2.4. Tiroid Hormonlarının Metabolizması	28
2.2.5. Tiroid İşlevlerinin Kontrolü	28
2.2.6. Tiroid Hormonlarının Biyolojik Etkileri	29
2.2.7. Tiroid İşlev Bozuklukları	30
2.3. Obezite ve Tiroid Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	32
2.3.1. Obez Çocuklarda Tiroid Hormon Statüsünde Gözlenen Değişiklikler	33
2.3.2. Obezitede Gözlenen Tiroid Hormonal Değişikliklerin Nedenleri	34
2.3.3. Tiroid ve Metabolik Sendrom	35
2.4. Oksidan/Antioksidan Statü	37
2.4.1. Reaktif Oksijen Bileşikleri	37
2.4.2. Reaktif Nitrojen Bileşikleri	39
2.4.3. Oksidatif Stres	39

2.4.4. Antioksidan Savunma Sistemi	40
2.4.4.1. Süperoksit Dismutaz	41
2.4.4.2. Katalaz	42
2.4.4.3. Glutasyon Peroksidaz	42
2.4.4.4. Tiyoller	43
2.4.4.4.1. Glutasyon	43
2.4.4.4.2. Tiyoredoksin Redüktazlar (TrxR'lar)	45
2.4.5. Lipit Peroksidasyonu	45
2.4.5.1. Malondialdehit	46
2.4.5.2. F2 isoprostan	47
2.4.5.2. Protein Oksidasyonu	48
2.4.5.2.1. Protein Oksidasyonunun Türleri	48
2.4.6. Obezite ve Oksidatif Stres İlişkisi	49
2.4.6.1. Obezitede Serbest Radikal Oluşum Mekanizmaları	50
2.4.6.1.1. Diyet	50
2.4.6.1.2. Metabolik Olaylar	50
2.4.6.1.3. Nitrik Oksit Sentetaz	51
2.4.6.1.4. Sitokin Üretimi	51
2.4.6.2. Çocuklarda Obezite- Oksidatif Stres İlişkisi Üzerine Yapılan Çalışmalar	51
3. GEREÇ VE YÖNTEM	53
3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler	53

3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler	55
3.3. Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanışı	57
3.3.1. Eritrosit Glutasyon Peroksidaz (GPx-1) Aktivitesi Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	57
3.3.2. Eritrosit CuZnSOD Aktivitesi Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	58
3.3.3. Eritrosit Katalaz Aktivitesinin Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	58
3.3.4. Plazma MDA Düzeylerinin Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	60
3.3.5. İdrar F2-isoprostan Düzeylerinin Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	61
3.3.6. Plazma Karbonil Düzeylerinin Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	62
3.3.7. Plazma Tiyol Düzeylerinin Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	63
3.3.8. Eritrosit Hemoglobin Tayininde Kullanılan Çözeltiler	63
3.3.9. Plazma Protein Tayininde Kullanılan Çözeltiler	63
3.4. Deneysel İşlemler ve Yöntemler	64
3.4.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	64
3.4.2. Biyolojik Örneklerin Alınması ve Hazırlanması	66
3.4.2.1. Kan Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması	66
3.4.2.2. İdrar Örneklerinin Toplanması ve Hazırlanması	66
3.4.3. Antropometrik Ölçümler	66
3.4.4. Lipit Profili Ölçümleri	67
3.4.5. Glukoz Metabolizması Ölçümleri	67
3.4.6. Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncı Ölçümü	67
3.4.7. Tiroid Hormon Parametrelerinin Tayini	67

3.4.7. Karaciğer Fonksiyon Parametrelerinin Tayini	67
3.4.8. Deneysel Yöntemler	68
3.4.8.1. Eritrosit Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Ölçümleri	68
3.4.8.1.1. CuZnSOD Aktivitesinin Ölçümü	68
3.4.8.1.1.1. Yöntemin Esası	68
3.4.8.1.1.2. Yöntemin Uygulanışı	68
3.4.8.1.1.3. SOD Aktivitesinin Hesaplanması	68
3.4.8.1.2. CAT Aktivitesinin Ölçümü	69
3.4.8.1.2.1. Yöntemin Esası	69
3.4.8.1.2.2. Yöntemin Uygulanışı	69
3.4.8.1.2.3. CAT Aktivitesinin Hesaplanması	70
3.4.8.1.3. GPx1 Aktivitesinin Ölçümü	70
3.4.8.1.3.1 Yöntemin Esası	70
3.4.8.1.3.2. Yöntemin Uygulanışı	71
3.4.8.1.3.3. GPx1 Aktivitenin Hesaplanması	71
3.4.8.2. Lipit Peroksidasyonunun Değerlendirilmesi	72
3.4.8.2.1. MDA Düzeyinin Ölçümü	72
3.4.8.2.1.1. Yöntemin Esası	72
3.4.8.2.1.2. Yöntemin Uygulanışı	72
3.4.8.2.1.3. MDA Düzeyinin Hesaplanması	72
3.4.8.2.2. F ₂ -isoprostan Düzeyinin Ölçümü	73

3.4.8.2.2.1. Yöntemin Esası	73
3.4.8.2.2.2. Yöntemin Uygulanışı	73
3.4.8.2.2.3. F ₂ -isoprostan Düzeyinin Hesaplanması	74
3.4.8.3. Karbonil Düzeyinin Ölçümü	74
3.4.8.3.1. Yöntemin Esası	74
3.4.8.3.2. Yöntemin Uygulanışı	74
3.4.8.3.3. Karbonil Düzeyinin Hesaplanması	75
3.4.8.4. Tiyol Düzeyinin Ölçülmesi	76
3.4.8.4.1. Yöntemin Esası	76
3.4.8.4.2. Yöntemin Uygulanışı	76
3.4.8.4.3. Tiyol Düzeyinin Hesaplanması	76
3.4.8.5. Eritrosit Hemoglobin Tayini	76
3.4.8.5.1. Yöntemin Esası	76
3.4.8.5.2. Yöntemin Uygulanışı	77
3.4.8.5.3. Hemoglobin Miktarının Hesaplanması	77
3.4.8.6. Protein Miktar Tayini	77
3.4.8.6.1. Yöntemin Esası	77
3.4.8.6.2. Yöntemin Uygulanışı	78
3.4.8.6.3. Protein Miktarının Hesaplanması	78
3.4.5.6. İstatistiksel Değerlendirme	78
4. BULGULAR	79

4.1. Çalışma Gruplarına Ait Demografik Bilgiler	79
4.2. Çalışma Gruplarına Ait Anket Bilgilerinin Değerlendirilmesi	81
4.2.1. Çalışmaya Katılan Çocukların Ebeveynlerinin Eğitim Durumu	81
4.2.2. Çalışmaya Katılan Çocukların Doğum Ağırlığı ve Doğumu Takiben Beslenme Alışkanlıkları	81
4.2.3. Çalışmaya Katılan Çocukların Ailelerindeki Obezite ve Hormonal Hastalık Bilgileri	83
4.2.4. Çalışmaya Katılan Çocukların Beslenme Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi	84
4.2.5. Çalışmaya Katılan Çocukların Fiziksel Aktivite Durumunun Değerlendirilmesi	86
4.3. Lipit Profili Ölçümleri	87
4.3.1. Total Kolesterol Düzeyleri	87
4.3.2. Trigliserit Düzeyleri	88
4.3.3. LDL Kolesterol Düzeyleri	89
4.3.4. HDL Kolesterol Düzeyleri	90
4.4. Glukoz Profili Ölçümleri	91
4.4.1. Açlık Kan Şekeri Düzeyleri	91
4.4.2. İnsülin Düzeyleri	92
4.4.3. HOMA-IR Değerleri	93
4.4.4. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)	94
4.5. Kan Basıncı Parametreleri	95
4.5.1. Sistolik Kan Basıncı Düzeyleri	95
4.5.2. Diyastolik Kan Basıncı Düzeyleri	97

4.6. Tiroid Hormon Parametreleri	98
4.6.1. TSH Düzeyleri	98
4.6.2. Serbest T ₄ Düzeyleri	99
4.7. Karaciğer Fonksiyon Parametreleri	100
4.7.1. ALT Düzeyleri	100
4.7.2. AST Düzeyleri	101
4.8. Oksidan/ Antioksidan Statü Parametreleri	102
4.8.1. Eritrosit Antioksidan Enzim Ölçümleri	102
4.8.1.1. Eritrosit Glutasyon Peroksidaz Aktivitesi	102
4.8.1.2. Eritrosit Süperoksit Dismutaz Aktivitesi	103
4.8.1.3. Eritrosit Katalaz Aktivitesi	104
4.8.2. Lipit Peroksidasyonu Ölçümleri	105
4.8.2.1. Plazma MDA Düzeyleri	105
4.8.2.2. İdrar F2 isoprostan Düzeyleri	106
4.8.3. Protein Oksidasyonu Ölçümleri	107
4.8.3.1. Plazma Karbonil Düzeyleri	107
4.8.4. Tiyol Düzeyleri	108
4.9. Parametreler Arası Korelasyonların Değerlendirilmesi	109
4.9.1. Obezite Tanı Kriterleri ile Ölçülen Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyonların Değerlendirilmesi	109
4.9.2. Tiroid Hormon Parametreleri ile Ölçülen Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyonların Değerlendirilmesi	109

4.9.3. Oksidan/Antioksidan Statü Parametreleri Arasındaki Korelasyonların Değerlendirilmesi	109
4.9.4. Oksidan/Antioksidan Statü Parametreleri ile Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri Arasındaki Korelasyonların Değerlendirilmesi	109
4.9.5. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri Arasındaki Korelasyonlar	115
4.9.6. Karaciğer Fonksiyon Parametreleri ile Ölçülen Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyonların Değerlendirilmesi	117
4.9.7. Tüm Obezite Grubunda tespit Edilen Korelasyonlar	118
5. TARTIŞMA	124
5.1. Çalışma Gruplarına Ait Demografik Bilgilerin ve Anket Bilgilerinin Değerlendirilmesi	124
5.1.1. Relatif vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi	124
5.1.2. Genetik Etmenler	125
5.1.3. Sosyoekonomik Etmenler ve Eğitim Düzeyinin Etkisi	126
5.1.4. Doğum Ağırlığı ve Doğumu Takiben Beslenme Alışkanlıklarının Etkisi	126
5.1.5. Beslenme Alışkanlıklarının Etkisi	127
5.1.6. Fiziksel Aktivitenin Etkisi	128
5.2. Çalışma Gruplarında Metabolik Risk Etmenlerinin Değerlendirilmesi	129
5.2.1. Lipit Profili Parametrelerinin Değerlendirilmesi	130
5.2.2. Glukoz Profili Parametrelerinin Değerlendirilmesi	131
5.2.3. Kan Basıncı Parametrelerinin Değerlendirilmesi	131
5.3. Tiroid Hormon Parametrelerinin Değerlendirilmesi	133
5.4. Karaciğer Fonksiyon Parametrelerinin Değerlendirilmesi	138
5.5. Oksidan/Antioksidan Statü Parametrelerinin Değerlendirilmesi	139
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	145

KAYNAKLAR	151
EKLER	184
1. Etik Kurul İzni	184
ÖZGEÇMİŞ	185

SİMGE ve KISALTMA DİZİNİ

1,1,3,3-tetraetoksi propan	TEP
2-tiyobarbitürik asit	TBARS
Açlık kan şekeri	AKŞ
Alanin aminotransferaz	ALT
Aspartat aminotransferaz	AST
Bakır-çinko süperoksit dismutaz	CuZnSOD
Bütillenmiş hidroksi toluen	BHT
Çok düşük dansiteli lipoprotein	VLDL
Diiyodo tirozin	DIT
Dünya Sağlık Örgütü	DSÖ
Düşük dansiteli lipoprotein	LDL
Düşük molekül ağırlıklı antioksidan	DMAA
Endoplazmik retikulum	ER
Glutasyon peroksidaz	GPx
Glutasyon S-transferaz	GST
Hidrojen peroksit	H ₂ O ₂
Hidroksil radikali	·OH
İndirgenmiş glutasyon	GSH
İnsülin direnci için denge modeli değerlendirmesi	HOMA-IR
İnterlökin	IL

İsoprostan	IsoP
Katalaz	CAT
Kemiluminesans enzim immunoassay	CLIA
Ksantin oksido redüktaz	XOR
Lipit peroksidasyonu	LP
Malondialdehit	MDA
Mangan süperoksit dismutaz	MnSOD
Monoiyodo tirozin	MIT
Nikotiamit adenin dinükleotit fosfat	NADPH
Nikotinamit adenin dinükleotit fosfat oksidaz	NOX
Nitrik oksit	NO [•]
Nitrik oksit sentetaz	NOS
Okside glutatyon	GSSG
Oral glukoz tolerans testi	OGTT
Peroksi nitrit radikali	ONOO ⁻
Potasyum siyanür	KCN
Reaktif oksijen bileşikleri	ROB
Reaktif nitrojen bileşikleri	RNB
Okside glutatyon (glutatyon disülfit)	GSSG
Serbest triiyodotironin	sT3
Serbest tiroksin	sT4

Süperoksit anyon radikali	O_2^-
Süperoksit dismutaz	SOD
Tiroit stimüle edici hormon	TSH
Tiroksin	T4
Tiroksin bağlayıcı globülin	TBG
Tirotropin saliverici hormon	TRH
Tiyobarbitürik asit	TBA
Tiyobarbitürik asit reaktif bileşikleri	TBARS
Tiyoredoksin	TRx
Tiyoredoksin redüktaz	TRxR
Triiyodotironin	T3
Trikloro asetik asit	TCA
Tümör nekroz edici faktör alfa	TNF- α
Vücut kitle indeksi	VKİ
Yüksek dansiteli lipoprotein	HDL
Yüksek metabolik risk taşımayan obesite grubu	MS-
Yüksek metabolik risk taşıyan obesite grubu	MS+
Yüksek performanslı sıvı kromatografisi	HPLC

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1. ABD’de 1960-2004 yılları arası 2-19 yaş arası kız ve erkeklerde gözlenen obezite prevalansı	8
Şekil 2.2. Vücut kitle indeksi kartı	13
Şekil 2.3. Tiroid hormonlarının kimyasal yapısı	26
Şekil 2.4. GSH’ın kimyasal yapısı	44
Şekil 2.5. GSSG’nin kimyasal yapısı	44
Şekil 2.6. Malondialdehit molekülünün kimyasal yapısı	47
Şekil 4.1. Çalışma gruplarında bulunan bireylerin relatif vücut ağırlıkları	80
Şekil 4.2. Çalışma grubunun % cinsiyet dağılımı	80
Şekil 4.3. Çalışma grubunun haftalık ortalama besin tüketimi	84
Şekil 4.4. Kontrol ve obez grubun günde üç öğün düzenli beslenme alışkanlığı	85
Şekil 4.5. Kontrol ve obez grubun okuldaki beslenme türü	86
Şekil 4.6. Çalışma gruplarının hareketsiz aktivite ile geçirdikleri süre	86
Şekil 4.7. Çalışma gruplarında serum total kolesterol düzeyleri	87
Şekil 4.8. Çalışma gruplarında serum trigliserit düzeyleri	88
Şekil 4.9. Çalışma gruplarında serum LDL kolesterol düzeyleri	89
Şekil 4.10. Çalışma gruplarında serum HDL kolesterol düzeyleri	90
Şekil 4.11. Çalışma gruplarında açlık kan şekeri düzeyleri	91
Şekil 4.12. Çalışma gruplarında serum insülin düzeyleri	92
Şekil 4.13. Çalışma gruplarında HOMA-IR Değerleri	93

Şekil 4.14. MS- ve MS+ gruplarında total insülin düzeyleri	94
Şekil 4.15. MS- ve MS+ gruplarında 120.dk'daki insülin düzeyleri	95
Şekil 4.16. Çalışma gruplarında sistolik kan basıncı	96
Şekil 4.17. Çalışma gruplarında diyastolik kan basıncı düzeyleri	97
Şekil 4.18. Çalışma gruplarında serum TSH düzeyleri	98
Şekil 4.19. Çalışma gruplarında serum sT ₄ düzeyleri	99
Şekil 4.20. Çalışma gruplarında serum ALT düzeyleri	100
Şekil 4.21. Çalışma gruplarında serum AST düzeyleri	101
Şekil 4.22. Çalışma gruplarında eritrosit GPx1 spesifik aktivitesi	102
Şekil 4.23. Çalışma gruplarında eritrosit CuZnSOD spesifik aktivitesi	103
Şekil 4.24. Çalışma gruplarında eritrosit CAT spesifik aktivitesi	104
Şekil 4.25. Çalışma gruplarında plazma MDA düzeyleri	105
Şekil 4.26. Çalışma gruplarında idrar F2-isoprostan düzeyleri	106
Şekil 4.27. Çalışma gruplarında plazma karbonil düzeyleri	107
Şekil 4.28. Çalışma gruplarında plazma tiyol düzeyleri	108

TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1. Çocuklarda gözlenen fazla kilo ve obezite prevalansına ilişkin bazı ülkelerde yapılan çalışmalar	10
Tablo 2.2. Yetişkinlerde VKİ'ye göre obezite sınıflandırılması	12
Tablo 2.3. Obezitenin neden olduğu patolojiler	20
Tablo 2.4. Uluslararası diyabet federasyonunun metabolik sendrom çocuk tanı kriterleri	21
Tablo 3.1. Plazma MDA tayini HPLC koşulları	73
Tablo 4.1. Çalışma gruplarına ait yaş, boy, kilo, VKİ ve relatif vücut ağırlık değerleri	79
Tablo 4.2. Çalışma grubundaki çocukların annelerinin eğitim düzeyi	81
Tablo 4.3. Çalışma grubundaki çocukların babalarının eğitim düzeyi	81
Tablo 4.4. Çalışma grubunda yer alan bireylerin doğum ağırlıkları	82
Tablo 4.5. Çalışma grubundaki çocukların ilk 4-6 ay'lık beslenme şekli	82
Tablo 4.6. Çalışmada yer alan çocukların aile yakınları arasındaki obezite bulguları	83
Tablo 4.7. Çalışma gruplarında serum total kolesterol düzeyleri	87
Tablo 4.8. Çalışma gruplarında serum trigliserit düzeyleri	88
Tablo 4.9. Çalışma gruplarında serum LDL kolesterol düzeyleri	89
Tablo 4.10. Çalışma gruplarında serum HDL kolesterol düzeyleri	90
Tablo 4.11. Çalışma gruplarında açlık kan şekeri düzeyleri	91
Tablo 4.12. Çalışma gruplarında serum insülin düzeyleri	92
Tablo 4.13. Çalışma gruplarında HOMA-IR	93
Tablo 4.14. MS- ve MS+ gruplarında total insülin düzeyleri	94
Tablo 4.15. MS- ve MS+ gruplarında 120.dk insülin düzeyleri	95
Tablo 4.16. Çalışma gruplarında sistolik kan basıncı	96
Tablo 4.17. Çalışma gruplarında diyastolik kan basıncı düzeyleri	97

Tablo 4.18. Çalışma gruplarında serum TSH düzeyleri	98
Tablo 4.19. Çalışma gruplarında serum sT4 düzeyleri	99
Tablo 4.20. Çalışma gruplarında serum ALT düzeyleri	100
Tablo 4.21. Çalışma gruplarında serum AST düzeyleri	101
Tablo 4.22. Çalışma gruplarında eritrosit GPx1 spesifik aktivitesi	102
Tablo 4.23. Çalışma gruplarında eritrosit CuZnSOD spesifik aktivitesi	103
Tablo 4.24. Çalışma gruplarında eritrosit CAT spesifik aktivitesi	104
Tablo 4.25. Çalışma gruplarında plazma MDA düzeyleri	105
Tablo 4.26. Çalışma gruplarında idrar F2-isoprostan düzeyleri	106
Tablo 4.27. Çalışma gruplarında plazma karbonil düzeyleri	107
Tablo 4.28. Çalışma gruplarında plazma tiyol düzeyleri	108
Tablo 4.29. Kontrol grubunda obezite tanısında kullanılan parametreler ile ölçümü yapılan diğer parametreler arasında tespit edilen korelasyonlar	110
Tablo 4.30. MS- ve MS+ gruplarında obezite tanısında kullanılan parametreler ile ilgili tespit edilen korelasyonlar	111
Tablo 4.31 Tiroid hormon parametreleri ile ilgili tespit edilen korelasyonlar	112
Tablo 4.32 Oksidan/antioksidan statü parametreleri arasında tespit edilen korelasyonlar	113
Tablo 4.33 Oksidan/antioksidan statü parametreleri ile metabolik sendrom tanı kriterleri arasındaki korelasyonlar	114
Tablo 4.34 Glukoz profili, lipit profili, kan basıncı parametreleri arasındaki korelasyonlar	115
Tablo 4.35 Karaciğer fonksiyon parametreleri ile ölçümü yapılan diğer parametreler arasındaki korelasyon	117

Tablo 4.36. Tüm obezite grubunda VKİ ile diğer parametreler arasında tespit edilen korelasyonlar.	119
Tablo 4.37. Tüm obezite grubunda relatif vücut ağırlığı ile diğer parametreler arasında tespit edilen korelasyonlar	120
Tablo 4.38. Tüm obezite grubunda TSH ve sT ₄ ile diğer parametreler arasında tespit edilen korelasyonlar	121
Tablo 4.39. Tüm Obezite Grubunda oksidan antioksidan statü parametreleri ile Ölçülen diğer Parametreler Arası Korelasyonlar	123
Tablo 5.1. MS- ve MS+ gruplarında ölçülen lipit profiline ait parametrelerin K grubuna ve birbirlerine göre değişimi	130
Tablo 5.2. MS- ve MS+ gruplarında ölçülen glukoz profiline ait parametrelerin K grubuna ve birbirlerine göre değişimi	132
Tablo 5.3. MS- ve MS+ gruplarında ölçülen kan basıncı parametrelerinin K grubuna ve birbirlerine göre değişimi	132
Tablo 5.4. MS- ve MS+ gruplarında ölçülen tiroid hormon parametrelerinin K grubuna ve birbirlerine göre değişimi	134
Tablo 5.5. MS- ve MS+ gruplarında ölçülen karaciğer fonksiyon parametrelerinin K grubuna ve birbirlerine göre değişimi	139
Tablo 5.6. MS- ve MS+ gruplarında ölçülen oksidan/ antioksidan parametrelerin K grubuna ve birbirlerine göre değişimi	144

1. Giriş

1.1. Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi" olarak tanımlanan obezite, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, diyabet, dejeneratif artrit, tromboflebit gibi birçok hastalık ile yakın ilişkisi bulunan karmaşık bir durumdur. Son derece ciddi sosyal ve psikolojik etkileriyle tüm yaş ve sosyo-ekonomik grupları ilgilendiren bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (1,2). Fazla kilo ve obezite dünya genelinde ölüm nedenleri arasında 5. sırada yer almaktadır. Her yıl en az 2,8 milyon insanın fazla kilo veya obeziteden dolayı öldüğü rapor edilmektedir. Obezitenin prevalansı son 20-30 yılda dünya genelinde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde hızlı bir artış göstermiştir. Hastalığın yaygınlığı yetişkinlerde olduğu kadar çocuklarda da yüksek bulunmuştur. Dünya genelinde obezite eğiliminin çocuklar ve adolesanlarda alarm verici düzeyde olduğu bildirilmekte, çocukluk çağı obezitesindeki yıllık artışın giderek büyüdüğü rapor edilmektedir. 1980'den günümüze kadar olan süreçte, dünya genelinde obez nüfus sayısı yaklaşık iki katına çıkmıştır. DSÖ verilerine göre 2008'de dünyada 20 yaş ve üzeri 1,4 milyarın üzerinde fazla kilolu birey bulunmaktadır. Bu grup içinde 200 milyondan fazla erkeğin ve yaklaşık 300 milyon kadının obez olduğu bildirilmiştir (2,3). Yine DSÖ'ye göre 2011 yılında 5 yaşın altında 40 milyondan fazla çocuğun fazla kilolu olduğu belirtilmektedir. İlk başlarda yüksek gelirli ülkelerin problemi olarak tanımlanan obezite, günümüzde düşük ve orta gelirli ülkelerde özellikle de şehirleşmiş bölgelerde artmaktadır (3). Son 30 yılda Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de çocukluk çağında görülen obezitenin 3 kattan fazla bir artış gösterdiği rapor edilmiştir (4). ABD'de 1960-2004 yılları arasında yapılan "Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması" (NHANES) sonuçlarından elde edilen verilere göre obezite prevalansında incelenen tüm yaş gruplarında bir artış görülmektedir (5).

Ülkemizde yetişkinlerde yapılan çalışmaların sonuçları, obezitenin Türkiye için de önemli bir sağlık sorunu olduğunu gösterir niteliktedir. 2004 yılında Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından 7 coğrafik bölgeden seçilen 7 ilde 14 sağlık ocağında 30 yaş üstü 15.468 bireyde yapılan "Sağlıklı Beslenelim, Kalbimizi Koruyalım" çalışmasına göre, erkeklerde obezite sıklığı

% 21,2 iken; kadınlarda % 41,5 olarak bulunmuştur. Vücut kitle indeksi (VKİ) değeri 40-69 yaş arasında doğrusal olarak artmakta ve 70 yaşından sonra düşmektedir (6). 2006 yılında Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı- Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü tarafından yapılan beyana dayalı Ulusal Hanehalkı Araştırması sonuçları incelendiğinde ise ülkemizde 18 yaş ve üzeri bireylerde fazla kilolu olanların sıklığı % 31,35, obezite sıklığı % 12,02 olarak bulunmuştur. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadınların % 28,93'ünün fazla kilolu, % 14,59'unun obez, erkeklerin ise % 33,64'ünün fazla kilolu ve % 9,70'inin obez olduğu belirlenmiştir(7).

Ülkemizdeki obezite verilerine ilişkin daha yeni bir çalışma, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı ve Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün DSÖ danışmanlığında 1997-1998 yılları ile 2010 yılında yürütmüş oldukları, Türkiye diyabet, obezite ve hipertansiyon epidemiyolojisi çalışmasıdır ve bu çalışma ülkemizde obezitenin artışını gösteren çarpıcı sonuçlara sahiptir. 5 farklı bölgede, 20 yaş üstü yaklaşık 26000 kişide gerçekleştirilen çalışmada, 12 yıllık süreçte gözlenen obezite prevalansının kadınlarda % 34, erkeklerde % 107 oranında artış gösterdiği belirlenmiştir. 2010 yılında özellikle kadınlarda gözlenen obezite prevalansı 45-60 yaş aralığında % 60'lara ulaşmaktadır; erkeklerde bu oran % 35'ler düzeyindedir (8).

Erişkin obezlerin büyük bir çoğunluğunda bu durumun başlangıcının çocukluk çağı yaşlarına uzandığı bilinmektedir. Bu nedenle, çocukluk yaşlarında ortaya çıkan obezite günümüzde önemli bir sağlık sorunu olarak ele alınmaktadır ve prevalansının dünya genelinde her geçen gün kararlı ve dramatik olarak artış gösterdiği bildirilmektedir. Çocuklarda gözlenen obezite artışındaki en önemli neden olarak; beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler ve çocukları fiziksel aktiviteden uzaklaştıran, televizyon ve bilgisayar oyunları gösterilmektedir. Çocukluk yaşlarında başlayan ve ileri yaşlarda da devam eden obezite; morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkilemesinin yanısıra, son derece ciddi sosyal ve ekonomik boyutları da olan bir sorundur (9,10). Çocuk ve adolesanlarda obezite sıklığını araştıran ulusal düzeyde yapılmış bir çalışma mevcut olmamakla birlikte, lokal ve bölgesel düzeyde yapılan çalışmalar ülkemizde çocukluk döneminde gözlenen obezitenin de arttığını göstermektedir (11).

Obezitenin indüklediği oksidatif stres varlığına ilişkin yetişkinlerde son yıllarda yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır (12-14). Obezite vakalarında artan oksidatif stresin, obezitenin neden olduğu düşünülen kardiyovasküler hastalıklar ve Tip 2 diyabet gibi uzun süreli komplikasyonların patogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Oksidatif stres, reaktif oksijen bileşikleri (ROB)'nin oluşumu ve bu ürünlerin antioksidan savunma sistemi tarafından etkisizleştirilmesi arasındaki dengenin bozulması sonucunda meydana gelir ve inflamasyon, endotelial işlev bozukluğu ve aterosklerotik damar hastalıkları dahil pek çok hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynar (15). Obezitede oksidatif stresin rolü konusu yetişkinlerde yapılan pek çok çalışmada incelenmiştir. Çocukluk çağında gözlenen obezitede oksidan/antioksidan statü değişikliklerinin rolü, özellikle son yıllarda yapılan çalışmaların ilgi konusu olmuştur. Ancak yetişkinlere oranlara tüm oksidan/antioksidan statü parametrelerinin kapsamlı olarak değerlendirildiği çalışmalar sınırlıdır (16-24). Obezite ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin erken yaşlarda da mevcut olup olmadığı ve çocukluk döneminde de benzer eğilimlerinin varlığı tam olarak bilinmemektedir. Bulgular, oksidatif stres biyogöstergelerinin prognostik önemi olabileceğine işaret etmektedir. Oksidatif stres ve inflamasyonun, obezitenin başlangıcında henüz eşlik eden hastalığı (ko-morbiditesi) olmayan çocuklarda gözlendiği bildirilmekte, dolayısıyla obez çocuklarda gözlenen kronik inflamasyon ve oksidatif stresin azaltılması ile yetişkin dönemde artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile birlikte metabolik bozuklukların önlenilebileceği rapor edilmektedir (16).

Adipoz doku, ROB'nin oluşumu için ana kaynaklardan biridir ve vücutta yağ birikimi nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz aktivasyonu yoluyla artmış oksidatif stres ile yakından ilişkilidir. Akümüle olan yağda ROB'nin artışının, tümör nekroz alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), adiponektin ve adipositokinlerin oluşumunda bozulmaya ve karaciğer, iskelet kası, aort dahil diğer organların katılımıyla sistemik oksidatif stres artışına yol açtığı bildirilmektedir (25-30).

Obez olgularda metabolik risk etmenlerinin varlığı ile gözlenen hiperglisemi, hipertansiyon ve hiperkolesteroleminin de artmış oksidatif stresin olası kaynakları olduğu rapor edilmektedir.

Epidemiyolojik çalışmalar santral obezitenin erkek ve kadınlarda metabolik sendromun en önemli özelliklerinden biri olduğunu göstermektedir. Günümüzde metabolik sendromun tanısı obezite, dislipidemi, hipertansiyon, glukoz intoleransının bulunması ile konulmaktadır. Metabolik sendrom daha çok erişkinlerin sorunu olarak bilinirken, son yıllarda çocukluk, özellikle de adolesan döneminde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Çocuklarda da metabolik sendrom sıklığındaki artış obezite sıklığındaki artışa paraleldir. Metabolik sendromun temelinde insülin direnci vardır ve bu vakaların önemli bir bölümünde tip 2 diyabet gelişmektedir (31).

Obezitenin pek çok metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonların gelişimiyle ilişkisine dair çalışmaların yanı sıra, özellikle son yıllarda ‘obezite ve tiroid fonksiyon bozuklukları’ arasındaki ilişki dikkatleri çekmeye başlamıştır. Tiroid bozuklukları, obezitenin en genel endokrin sebeplerinden biri olarak düşünülmekle birlikte, obez çocuklarda tek başına tiroid stimüle edici hormon (TSH) artışı olduğuna işaret eden çalışmalar bulunmaktadır (32-36). Triiyodotironin (T3)’ün metabolik ve enerji homeostazını kontrol etmesi ve vücut ağırlığı, termogenez, lipoliz ve kolesterol metabolizmasını etkilemesi; TSH’ın yağ dokusundaki almaçları aracılığıyla preadipositlerin adipositlere farklılaşmasını ve adipoz dokunun genişlemesini sağlaması nedeniyle, obez yetişkinlerde tiroid işlevlerdeki değişiklikleri irdeleyen çalışmalar yapılmıştır (37-49). Ancak obez çocuklardaki çalışmalar sınırlıdır. Mevcut çalışmaların bir kısmında gözlenen orta düzeyde artmış TSH düzeyleri ile birlikte normal veya hafif düzeyde artmış tiroksin (T4) ve/veya T3 düzeyleri, enerji tüketimini arttırmak üzere bir adaptasyon sürecini düşündürmektedir. Bazı çalışmalarda, kilo verilmesinin ardından artmış TSH düzeyleri normale dönerken, bazı çalışmalarda bu değişim gözlenmemiştir. TSH düzeyleri ile VKİ arasında bir korelasyon olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (44).

Obezite ve tiroid hormonlarındaki değişiklikler arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. İyot eksikliğinin neden olduğu subklinik hipotiroidi, otoimmün tiroidit, TSH almaç genindeki mutasyonlar dahil olmak üzere hipertirotropinemiye yolaçan bir çok mekanizma ileri sürülmüştür. Adipoz doku ve insülin rezistansının rolü üzerinde durulmuştur. Periferik tiroid

hormon deiyodinaz aktivitesindeki değişkenlikler ve mitokondri işlevlerinde bozulmalar diğer olası mekanizmalar arasında yer almıştır (45-48).

Tedavi edilmemiş hipotiroidi hastalarında artmış oksidatif stres varlığı, obez çocuklarda oksidatif stres gözleendiğine işaret eden çalışmalar ve bu yaş grubunda kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonlar ile bozulan oksidan/ antioksidan denge arasındaki ilişki, oksidatif stresin obez çocuklarda söz konusu hipertirotropinemi ve tiroid işlev bozuklukları ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte, prepubertal dönemde obez çocuklarda gözlenen tiroid hormon statüsündeki değişikliklerde oksidatif stresin rolünü değerlendiren tek bir çalışmaya rastlanmıştır (49). D'Adamo ve ark.'ları tarafından yapılan bu çalışmada, 80 obez prepubertal çocukta tiroid hormon parametreleri ile birlikte oksidatif stres biyogöstergesi olarak sadece F2 isoprostan (F2-IsoP) düzeyleri değerlendirilmiştir. Obez çocuklarda artan TSH düzeyleri, VKİ ve F2-IsoP düzeyleri ile korelasyon gösterdiği belirlenmiş ve artmış oksidatif stresin TSH düzeylerinin düzenlenmesinde anahtar rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (49).

1.2. Amaç ve Varsayım

Bu bilgiler ışığında planlanan ve sunulan bu çalışmada, **obezite tanısı yeni konmuş çocuklarda**

- Metabolik risk etmenleri [Lipit profili (HDL, LDL, kolesterol, trigliserit), glukoz profili (açlık kan şekeri ve insülin direnci), sistolik ve diyastolik kan basıncı] değerlendirilerek

'Yüksek metabolik risk taşıyan ve taşımayan obez çocuklar' olmak üzere oluşturulan iki grupta

- oksidan/ antioksidan statü değişikliklerinin (lipit peroksidasyonu-MDA ve F2 isoprostan; protein oksidasyonu-karbonil ve tiyol düzeyleri; antioksidan enzim aktiviteleri- GPx1, SOD, CAT) ve
- Tiroid hormon parametrelerinin (TSH, T4)

lipit profili, glukoz profili ve kan basıncı parametreleri ile birlikte tayin edilmesi planlanmıştır. Elde edilecek bulguların sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi ve parametreler arası olası korelasyonların incelenmesi ile

Cocukluk çağı obezitesinde

- Tiroid hormon statusündeki değişikliklerin metabolik risk etmenleri ile ilişkisinin incelenmesi,
- Oksidan/ antioksidan statüdeki değişikliklerin kapsamlı olarak değerlendirilmesi ve metabolik risk etmenleri ile ilişkisinin ortaya konması,
- Tiroid hormon sisteminde gözlenmesi olası bozukluklarda oksidatif stresin rolünün metabolik risk etmenleri de göz önüne alınarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

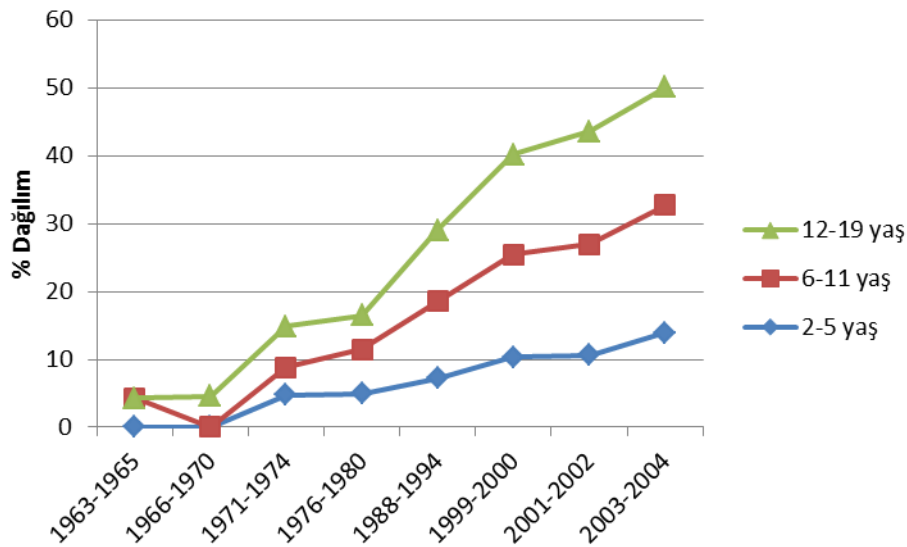
2.1.1. Obezitenin Tanımı

Eskiden güç, refah ve sağlık simgesi olarak kullanılan obezite, günümüzde insan sağlığını tehdit eden ciddi bir patoloji olarak değerlendirilmektedir. İnsanlarda ve diğer memelilerde yağ dokusu olarak depolanan enerji kaynağının çeşitli sağlık problemlerine ve mortaliteye neden olabilecek şekilde aşırı artışı obezite olarak adlandırılmaktadır. DSÖ tarafından da, sağlığı olumsuz yönde etkileyecek şekilde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi olarak tanımlanır (1-3). Yetişkinlerde obezite, hastaların kilogram vücut ağırlıklarının, boy uzunluklarının metre karesine bölünmesiyle hesaplanan, VKİ olarak adlandırılan bir indeks yardımıyla tespit edilmektedir. VKİ, 30 ya da üzerinde olan bireyler 'obez' olarak tanımlanmıştır. Obezite, enerji alımı ve enerji harcanması arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan kompleks bir hastalıktır. Alınan enerjinin artması veya harcanan enerjinin azalması zaman içerisinde vücut ağırlığında bir artışa neden olur. Genetik, çevresel, biyolojik, sosyokültürel ve davranışsal etmenler obezitenin oluşmasında rol oynamaktadır. Geçmişte aşırı miktarda yüksek kalorili besin tüketiminin obezitenin patogenezinde yer alan birincil etmen olduğu düşünülmekteyken, günümüzde fiziksel aktivitenin azalmasının da önemli bir etmen olduğu bildirilmektedir (1).

2.1.2. Dünya Geneline ve Ülkemizde Obezitenin Yaygınlığı

Fazla kilo ve obezite dünya genelinde ölüm nedenleri arasında 5. sırada yer almaktadır. Her yıl en az 2,8 milyon insanın fazla kilo veya obeziteden dolayı öldüğü rapor edilmektedir. Obezitenin prevalansı son 20-30 yılda dünya genelinde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde hızlı bir artış göstermiştir. Hastalığın yaygınlığı yetişkinlerde olduğu kadar çocuklarda da yüksek bulunmuştur. 1980'den günümüze kadar olan süreçte, dünya genelinde obez nüfus sayısı yaklaşık iki katına çıkmıştır. DSÖ verilerine göre 2008'de dünyada 20 yaş ve üzeri 1,4 milyarın üzerinde fazla kilolu birey bulunmaktadır. Bu grup içinde 200 milyondan fazla erkeğin ve yaklaşık 300 milyon kadının obez olduğu bildirilmiştir. Yine DSÖ'ye göre 2011 yılında 5 yaşın altında 40 milyondan fazla çocuğun fazla kilolu olduğu belirtilmektedir. İlk başlarda yüksek gelirli ülkelerin problemi olarak tanımlanan

obezite, günümüzde düşük ve orta gelirli ülkelerde özellikle de şehirleşmiş bölgelerde artmaktadır (2,3). Son 30 yılda Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de çocukluk çağında görülen obezitenin 3 kattan fazla bir artış gösterdiği rapor edilmiştir (4). ABD'de 1960-2004 yılları arasında yapılan "Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması" (NHANES) sonuçlarından elde edilen verilere göre obezite prevalansında incelenen tüm yaş gruplarında bir artış görülmektedir (**Şekil 2.1.**) (5).



Şekil 2.1. ABD'de 1960-2004 yılları arası 2-19 yaş arası kız ve erkeklerde gözlenen obezite prevalansı

Amerika'da yetişkinlerin yaklaşık % 70'inin aşırı kilolu, % 35'inin obez; çocukların ise % 25'inin aşırı kilolu % 11'inin obez olduğu tespit edilmiştir (50,51). 2011-2012 eğitim yılında İngiltere'de okula ilk defa alınan 4-5 yaşındaki çocuklar ile 6-10 yaş aralığındaki çocuklarda obezite prevalansı incelendiğinde, okula yeni başlayan çocukların % 22,6'sının obez veya aşırı kilolu olduğu tespit edilmiştir. Üstelik bu oranın 6-10 yaş aralığındaki çocuklarda % 33,9'a çıktığı görülmüştür. 6-10 yaş aralığındaki obez çocukların yüzdesi (% 19,2), 4-5 yaşındaki obez çocukların yüzdesinin iki katından daha fazla bulunmuştur (% 9,5) (52). İngiltere'de 25-34 yaş aralığındaki kadınlarda obezite prevalansı 1993-2002 yılları arasında %12'den % 24'e çıkarak % 100'lük bir artış göstermiştir (498). Portekiz'de Padez ve ark.'ları (2002-2003) tarafından yapılan 7-9 yaş aralığındaki 4511 çocuk üzerinde yapılan kapsamlı bir araştırmada fazla kilolu veya obez olanların prevalansı

kız ve erkeklerde sırasıyla % 36,3 ve % 28,7 olarak bulunmuştur (53). Çocuklarda obezite prevalansına ilişkin diğer bazı ülkelerde yapılan çalışmalar **Tablo 2.1**'de özetlenmiştir.

Ülkemizde yapılan araştırmalarda obezite sıklığı değişen oranlarda bildirilmektedir. 2004 yılında Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından 7 coğrafik bölgeden seçilen 7 ilde, 14 sağlık ocağında 30 yaş üstü 15.468 bireyde yapılan "Sağlıklı Beslenelim, Kalbimizi Koruyalım" çalışmasına göre, erkeklerde obezite sıklığı % 21,2 iken; kadınlarda % 41,5 olarak bulunmuştur. VKİ değerinin 40-69 yaş arasında doğrusal olarak arttığı, 70 yaşından sonra ise düştüğü belirlenmiştir (6). 2006 yılında Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı- Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü tarafından yapılan beyana dayalı Ulusal Hanehalkı Araştırması sonuçları incelendiğinde ise ülkemizde 18 yaş ve üzeri bireylerde fazla kilolu olanların sıklığı % 31,35, obezite sıklığı % 12,02 olarak bulunmuştur. Cinsiyete göre yapılan değerlendirmede, kadınların % 28,93'ünün fazla kilolu, % 14,59'unun obez, erkeklerin ise % 33.64'ünün fazla kilolu ve % 9,70'inin obez olduğu belirlenmiştir (7).

Ülkemizdeki obezite verilerine ilişkin daha yeni bir çalışma, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı ve Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün DSÖ danışmanlığında 1997-1998 yılları ile 2010 yılında yürütmüş oldukları, Türkiye diyabet, obezite ve hipertansiyon epidemiyolojisi çalışmasıdır ve bu çalışma ülkemizde obezitenin artışını gösteren çarpıcı sonuçlara sahiptir. 5 farklı bölgede, 20 yaş üstü yaklaşık 26000 kişide gerçekleştirilen çalışmada, 12 yıllık süreçte gözlenen obezite prevalansının kadınlarda % 34, erkeklerde % 107 oranında artış gösterdiği belirlenmiştir. 2010 yılında özellikle kadınlarda gözlenen obezite prevalansı 45-60 yaş aralığında % 60'lara ulaşmaktadır; erkeklerde bu oran % 35'ler düzeyindedir (8).

Ülkemizde çocuk ve adolesanlarda obezite sıklığını araştıran ulusal düzeyde yapılmış bir çalışma mevcut olmamakla birlikte, lokal ve bölgesel düzeyde yapılan çalışmalardan bazıları aşağıda sunulmuştur. Balkan Obezite Çalışma Grubu'nun Selanik ve Kayseri'de yaşları 6-18 arasında değişen çocuk ve adolesanlarda yapmış

Tablo 2.1. Çocuklarda gözlenen fazla kilo ve obezite prevalansına ilişkin bazı ülkelerde yapılan çalışmalar (53).

Referans	Ülke	Yaş (yıl)	% PREVALANS					
			Fazla Kilolu		Obezite		Obez+Fazla Kilolu	
			Erkek	Kız	Erkek	Kız	Erkek	Kız
Rolland-Cachera ve ark.'ları (2002)	Fransa	7-9	14,7	14,3	3,6	3,8	18,3	18,1
Erye ve Heinrich (2003)	Doğu Almanya	8-10	19,9	22,3	6,9	4,2	26,8	26,5
Krassas ve ark (2001)	Yunanistan	6-10	26,6	25	6,5	5	33,1	33
Celi ve ark.'ları (2003)	İtalya	3-17,5	20,9	18,9	6,7	6,2	27,6	25,1
Malecka-Tendera ve ark.'ları (2003)	Polonya	7-9	6,6	8,4	3,1	2,8	9,7	11,2
Margarey ve ark.'ları (2001)	Avustralya	2-18	15	15,8	4,5	5,3	19,5	21,1
Tremblay ve Willms (2000)	Kanada	7-13	28,8	23,6	13,5	11,8	42,3	35,4
Matsushita ve ark.'ları (2004)	Japonya	6-14	15,3	14,6	4,6	4,6	19,6	19,2

oldukları çalışmada fazla kilolu ve obez çocukların prevalansı Kayseri’de (n= 3703) sırasıyla % 10,6 ve % 1,6; Selanik’te ise % 22,2 ve % 4,1 olarak tespit edilmiştir. Fazla kilolu ve obez çocukların toplam yüzdeleri Yunanistan’da % 26,3, ülkemizde % 12,2 olarak hesaplanmıştır (54). Sur ve ark.’ları (2005) tarafından üç büyük ilde (İstanbul, Ankara ve İzmir) yürütülen ve 12-13 yaş aralığındaki 1044 çocuğun yer aldığı kardiyak risk etmenleri ile obezite arasındaki ilişkinin incelendiği bir diğer çalışmada, çocukların % 12’si zayıf, % 12’si fazla kilolu ve % 2’si obez olarak saptanmıştır (55). 2008 yılında Karadeniz Bölgesi’nde yapılan geniş kapsamlı bir araştırmada (n= 6924, 6-17 yaş) ise çocukların % 10,5’inin aşırı kilolu, % 6,2’sinin de obez olduğu saptanmıştır. Kız ve erkek çocuklar arasındaki obezite prevalansı sırasıyla % 7 ve % 5,4 olarak tespit edilmiş olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yerleşim merkezine göre değerlendirildiği zaman obezite prevalansı, kırsalda yaşayanlara göre şehir merkezinde yaşayanlarda daha yüksek bulunmuştur (% 7,7 ve % 3,9) (56).

Ülkemizin farklı bölgelerinde gerçekleştirilen çalışmalardan elde edilen bulgular, zaman içinde Türkiye’de VKİ’nin artma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Ancak bölgeler arasında obezite prevalansları farklıdır. Bölgesel farklılıkların yanında obezite ile yaş, eğitim durumu, medeni durum, sigara ve alkol kullanımı, meslek ve egzersiz arasındaki ilişki birçok çalışmada bildirilmiştir (57).

2.1.3. Obezitenin Saptanmasında Kullanılan Yöntemler

Obezitenin erken zamanda teşhis edilerek tedavi edilmesi özellikle çocuklarda sağlığın başarılı bir şekilde devam ettirilebilmesi için önemlidir. VKİ, obezite tanısı için en çok kullanılan gösterge olmakla birlikte, obezite değerlendirmesinde kullanılan diğer yöntemler aşağıda sıralanmıştır.

2.1.3.1. Antropometrik Ölçüme Dayalı Yöntemler

2.1.3.1.1. Vücut kitle indeksi (VKİ): Obezite tanısı konması için en sık kullanılan parametredir. VKİ, bireylerin kilogram ağırlıklarının, boy uzunluğunun metre karesine bölünmesiyle (kg/m^2) hesaplanır. DSÖ’ye göre VKİ, 25 ya da üzerinde olan kişiler “fazla kilolu”; 30 ya da üzerinde olan bireyler ise “obez” olarak tanımlanmıştır (**Tablo 2.2**). (3,58).

$$\text{VKİ} = \text{Ağırlık (kg)} / \text{boy uzunluğunun karesi (m}^2\text{)}$$

VKİ, yukarıda yer alan eşitlikten hesaplanabildiği gibi ağırlık ve uzunluğa göre hazırlanmış kart veya tablolar yardımıyla da kolaylıkla hesaplanabilir (**Şekil 1.2**).

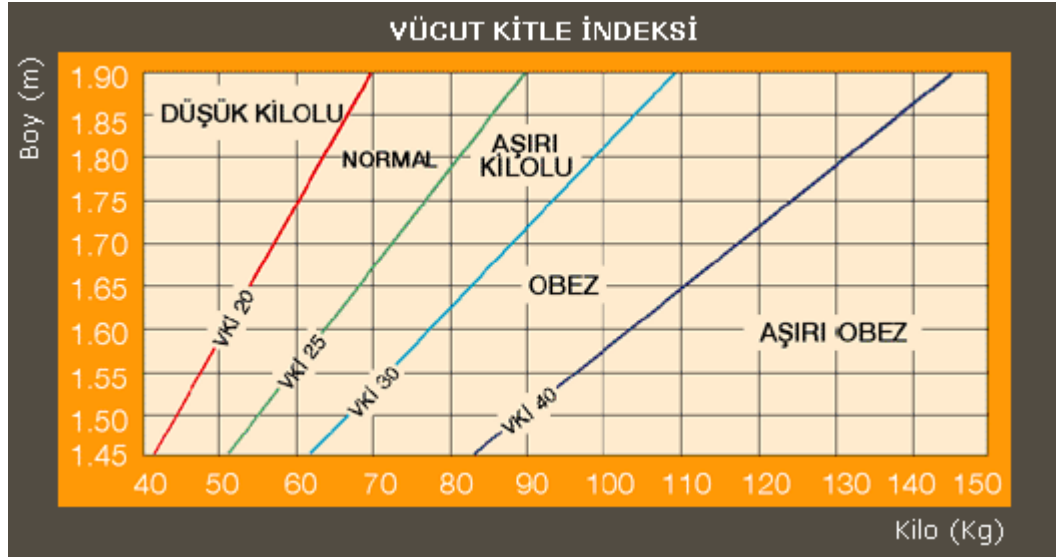
Tablo 2.2. Yetişkinlerde VKİ'ye göre obezite sınıflandırılması (58).

Obezite Sınıfı	VKİ (kg/m ²)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zayıf <ul style="list-style-type: none"> ○ Aşırı ○ Orta ○ Hafif 	<p><18.50</p> <p><16,0</p> <p>16,0-16,99</p> <p>17,0-18,49</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Normal Kilolu 	18,50-24,99
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fazla Kilolu 	25,0-29,99
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Obez <ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Derece obezite ○ 2. Derece obezite ○ 3. Derece obezite 	<p>≥30,00</p> <p>30,0-34,99</p> <p>35,0-39,99</p> <p>≥40</p>

VKİ, vücuttaki yağ miktarını doğrudan ölçmemekle birlikte doğrudan vücut yağ miktarını ölçen yöntemlerle iyi bir korelasyon göstermektedir. VKİ ölçümünün ucuz ve kolay olması, vücut yağ miktarının belirlenmesinde kullanılan alternatif bir yöntem olmasına neden olmuştur (59).

Genellikle VKİ değeri 30 ya da üzerinde olan bireylerin vücudunda aşırı yağ biriktiği kabul edilmekle birlikte, bu değer kas ağırlığı ile yağ ağırlığı arasındaki farkı ayırt edememektedir. Bu nedenle, VKİ ve vücut yağ içeriği arasındaki ilişki vücut yapısı ve vücuttaki kas kitlesi ile yağ dokusu arasındaki orana göre değişmektedir. Dolayısıyla, aynı VKİ değerine sahip farklı bireylerin ve

popülasyonların vücut yağ oranları aynı olmayabilir. Ayrıca, vücuttaki yağ miktarı yaş ve cinsiyetten etkilenmektedir. Vücut yağ oranı kadınlarda erkeklere göre daha fazla olmakla birlikte, her iki cinsiyette de yaş ile birlikte artmaktadır. Bu nedenle, vücut yağ miktarının değerlendirilmesinde VKİ 'nin bu parametrelerden etkilendiği unutulmamalıdır (60).



Şekil 2.2. Vücut kitle indeksi kartı

VKİ değeri çocuklarda, yetişkinlerde olduğu gibi hesaplanır, ancak eşik değerler yerine cinsiyet ve yaş aralığına göre hazırlanmış VKİ eğrileri kullanılarak değerlendirilir. Çünkü çocuklarda VKİ yaklaşık 6-7 yaştan itibaren başlayarak 17 yaşa kadar artmaktadır. Boy ve kilo popülasyonlar arası farklılık gösterdiği için her ülkenin yaş ve cinsiyete göre hazırlanmış VKİ eğrilerinin olması gereklidir (56). Bu eğrilerden yararlanılarak 20 yaşın altındaki kişiler için, 5. yüzdelikten daha küçük bir VKİ değerine sahip olan insanlar zayıf olarak tanımlanırken 95. yüzdelikten daha büyük VKİ değeri olanlar obez olarak teşhis edilmektedir. VKİ değeri 85. ve 95. yüzdelik arasında bulunan insanlar ise fazla kilolu olarak adlandırılmaktadır (58).

2.1.3.1.2. Bel/Kalça Oranı ve Bel Çevresi Ölçümü: VKİ, vücut yağ dağılımı hakkında bir bilgi vermez. Bel/kalça oranı ve bel çevresi ölçümü vücut yağ dağılımını yansıtan göstergelerdendir ve bu göstergelerin obezitenin komplikasyonları ve obezite sonucu görülen mortalite oranı ile yakın ilişkisi vardır.

Bel çevresinin erkeklerde 102, kadınlarda 88 cm'nin üzerinde olması obezitenin komplikasyonları ile ilgili risklerin arttığını gösterir. Erkek için bel/kalça oranı 0,9, kadın için ise 0,8'den fazla ise obezite olarak kabul edilmektedir (61,62).

2.1.3.1.3. Boya Göre Ağırlık (Relatif vücut ağırlığı) Ölçümü: Çocukların obezite değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan kriterlerden biridir. Yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve ağırlık değerlerinin yer aldığı tablolar yardımıyla çocuğun boy yaşına (boyunun 50. yüzdeliğinde olduğu yaş) göre olması gereken vücut ağırlığı (ideal ağırlık) bulunur. Aşağıdaki eşitlik yardımıyla "Relatif ağırlık" hesaplanır.

$$\text{Relatif Vücut Ağırlığı} = \frac{\text{Vücut ağırlığı (kg)}}{\text{İdeal ağırlık (kg)}} \times 100$$

Bir kişiye ait relatif vücut ağırlığı, % 110- 120 arasında ise fazla kilolu, % 120'nin üstünde ise obez olarak kabul edilir (63).

2.1.3.1.4. Deri Kıvrım Kalınlığı Ölçümü: Vücutta biriken yağın büyük kısmı deri altında toplandığı için biceps, triceps gibi belirli vücut bölgelerindeki deri kıvrım kalınlığının ölçümü iyi bir obezite tanı kriteridir. Yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş tablolara bakılarak 85. yüzdeliğin üzeri fazla kilolu, 95. yüzdeliğin üzeri ise obezite olarak tanımlanır. Yapılan çalışmalarda deri kıvrım kalınlığının vücut yağ oranı ile % 70-80 oranında ilişkili olduğu gösterilmiştir (64,65).

2.1.3.1.5. Broca İndeksi: 1824-1880 yılları arasında yaşamış Fransız bir cerrah olan Paul Broca tarafından geliştirilmiştir. Bir kişinin ideal kilosunun hesaplanması için kullanılır. Aşağıdaki eşitlik sayesinde kolayca hesaplanır (66).

$$\text{Broca indeksi: Boy uzunluğu (cm) - 100}$$

2.1.3.2. Laboratuvar Ölçümlerine Dayalı Yöntemler

2.1.3.2.1. Vücut Dansitesi (Hidrostatik Ağırlık) Ölçümü: Vücut kompozisyonunun en hassas ölçümlerinden birisidir. Bu yöntemle vücut yağ miktarı % 1'in altında hata ile tespit edilebilir. Geçerliliği ve güvenilirliği yüksektir, ancak rutin uygulamalarda kullanmak mümkün değildir (67).

2.1.3.2.2. Biyoelektriksel impedans: Yağsız doku ile yağ dokusunun elektrik geçirgenliğinin farklı olmasına dayalı bir yöntemdir. Çok düşük voltajlı elektrik akımı gönderilerek yağ dokusunun rezistansının ölçülmesiyle vücut yağı hesaplanır (61). İmpedans ile vücut sıvı kitlesi ters orantılıdır. Bu yöntemle ölçülen total vücut suyu % 5 kadar bir yanılma payı taşır (68).

2.1.3.2.3. Dual Enerjili X – Işını Absorbsiyometresi (DEXA): Aslında kemik mineral içeriğinin saptanması için tasarlanmış bir yöntemdir. Farklı dokuların farklı absorpsiyon ya da ışığı soğurma güçlerine dayanarak yapılan ölçümler sayesinde yağ dokusu, kas kitlesi ve kemik mineral düzeyi saptanabilmektedir. Vücut bileşimi saptanmasında en güvenilir yöntemlerden biridir (67). Çok pahalı olması 150 kg'dan fazla olan kişilere uygulanamaması dezavantajlarından (68).

2.1.3.2.4. Ultrasonografi Tekniği: Vücuda gönderilen yüksek frekanslı ses dalgalarının, farklı doku yüzeylerindeki yansımalarının saptanarak değerlendirildiği bir yöntemdir. Maliyetinin düşük olması, yan etkisinin az olması yöntemin en önemli avantajlarıdır. Ancak yöntemi kullanacak kişinin özel eğitilmiş olması gerekmektedir (67).

2.1.3.2.5. Manyetik Rezonans Tekniği: Yüksek maliyet gerektiren bir yöntemdir. Analiz süresinin uzun olması ve yüksek düzeyde radyasyona maruz kalınması nedeniyle fazla tercih edilmez (67).

2.1.3.2.6. Bilgisayarlı Tomografi: Yağ dokusunun organ ve kas dokusundan daha farklı görüntü vermesi özelliğinden yararlanır. Bu yöntemle yağ dokusu, yağsız doku ve kemik dokusu birbirinden tam olarak ayırt edilebilmektedir. Düşük düzeyde

de olsa radyasyona maruz kaldıkları için hamilelerde ve çocuklarda kullanılması çok uygun değildir (68).

2.1.4. Obezitenin Altında Yatan Nedenler

Obezitenin altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, birden fazla etmenin rol oynadığı düşünülmektedir. Genetik etmenler, hayat tarzı ve kültürel çevre, dünya genelinde obezite prevalansının artmasında önemli rol oynayan etmenlerdir. Nadir olmakla birlikte, obezitenin hipotiroidizm ve büyüme hormonu eksikliği gibi patolojik nedenlerden veya steroidler gibi bazı ilaçların yan etkisinden kaynaklanabileceği de belirtilmiştir. Genel olarak aşırı kilo ve obezite kalorili ve yağlı yemek tüketiminin artmasının bir sonucu olarak kabul edilmektedir. Meşrubat v.b. içeceklerle aşırı şeker alımı, yemek porsiyonlarının büyümesi ve fiziksel aktivitenin azalması dünya genelinde obez nüfusun artmasında rol oynadığı kabul edilen etmenlerdir (68-70).

2.1.4.1. Genetik Etmenler: Bazı ailelerde obezitenin daha sık görülmesi günümüzde moleküler genetik bilgileri ve çalışmaları ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Moleküler genetik çalışmaları, ileri derece obezitenin melanokortin-4-almaç mutasyonları ile ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu durumun, VKİ değeri 40'ın üzerinde olan ve obez vakaların % 3-5'ini oluşturan morbid obezler için doğru olduğu bildirilmektedir. Ancak, melanokortin-4-almaç gen mutasyonu olan tüm insanların obez olmaması, obezitenin diğer genlerdeki genetik varyasyonlara da bağlı olabileceğini destekler niteliktedir. Olguların genelinde de enerji harcanması, enerji alımı ve vücut yağlanmasını etkileyen proseslerde yer alan çok sayıda genin rol oynadığı kabul edilmektedir (69). Son yıllarda yayınlanan raporlarda obez kişilerin ailelerinde bulunan diğer bireylerde obezite prevalansının iki kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (69). Obez ailelerin çocukları, çocukluk çağında veya yetişkinlik döneminde obezite açısından yüksek risk taşımaktadır. Bu riskin ebeveynlerin ikisinin de obez olması durumunda daha da arttığı rapor edilmiştir (70). Normal kilolu ve obez çocukların ebeveynlerinin % ideal ağırlıklarının karşılaştırıldığı bir çalışmada da, obez çocukların anne-babalarının % ideal ağırlıklarının, normal kilolu

çocukların anne ve babaların % ideal ağırlıklarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir (71).

2.1.4.2. Prenatal Etmenler: Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde doğumdan itibaren uygulanan katı yüksek kalorili diyetin veya kötü beslenmenin çocuklukta veya daha sonraki dönemlerde obezite riskini artırdığı tespit edilmiştir. Yüksek doğum ağırlıklı bebekler ile obezite arasında da anlamlı ölçüde yüksek bir ilişkinin bulunduğu rapor edilmektedir. Ayrıca, kilolarını kontrol altına alsalar bile tip 1 diyabetli annelerin çocuklarında obezite görülme riski fazladır (69). Gebelikte annenin sigara içmesi ile çocukluk obezitesi arasında da bir ilişki tespit edilmiştir (72,73).

2.1.4.3. Çevresel Etmenler: Obezite gelişiminde çevresel etmenler olarak sıralanabilecek pek çok etmenin de rol oynayabileceği bildirilmektedir. Sosyokültürel etmenler, eğitim durumu, psikolojik sorunların yanı sıra, son yıllarda endokrin bozucular olarak adlandırılan ve çevresel kontaminasyon olarak büyük ölçüde maruziyetin söz konusu olduğu kimyasal maddelerin obezite ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır (11,74,75). Çocuklarda görülen obezite ile ailenin eğitim ve gelir düzeyi arasında ters bir ilişki bulunmuştur. Araştırmalar eğitim düzeyi düştükçe annede ve çocukta obezite görülme sıklığının arttığını göstermektedir (76).

2.1.4.4. Diyet: Yüksek kalorili ve yağlı yiyeceklerin hem ucuz hem de kolay ulaşılabilir olması günlük kalori alımını artırmaktadır. Günümüzde marketlerde satılan ürünlerin çoğu uzun ömürlü, işlenmiş ve tüketime hazır gıdalardır. Hazırlanması kolay ve ucuz olan bu yüksek kalorili ürünler günümüzün hızlı yaşam tarzı ile mücadele etmek isteyen milyonlarca kişi tarafından yoğun bir şekilde tüketilmektedir. Üstelik bu ürünler çocuklar tarafından da sıklıkla tüketilmektedir (51). Bir çocuğun yaklaşık 785 kilo kalorilik bir hazır gıda (fast food) şeklindeki öğünü harcamak için 1-2 saatlik yoğun bir aktivite yapması gerekir. Sıklıkla bu şekilde beslenmek normal bir çocuk veya adolesan tarafından güçlükle tolere edilebilir (50). Anne sütünün obeziteyi önleyici etkisi bilindiği için çocuğun bebeklik dönemindeki beslenme şekli önemlidir. 5-6 yaş aralığındaki 9206 okul çocuğundan elde edilen verilere göre obezite prevalansının hiç anne sütü almamış

çocuklarda % 60 daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca obezite prevalansı ile emzirme süresi arasında da bir ilişki bulunmuştur. 2 ay anne sütü ile beslenen çocuklarda obezite prevalansı % 3,8 iken 12 ay anne sütü alanlarda bu oran % 0,8 bulunmuştur (77).

2.1.4.5. Fiziksel Aktivite: Dünya genelinde gözlenen obezite prevalansındaki artışa tüm yaş gruplarında fiziksel aktivitenin giderek sürekli olarak azalmasının neden olduğu ileri sürülmektedir. Tek yumurta ikizlerinde yapılan bir çalışmada, fiziksel aktivitenin kilo almayı önemli bir şekilde etkilediği bildirilmiştir. Çok sayıda çalışmada televizyon seyretmek, internette dolaşmak, bilgisayar oyunları oynamak gibi hareketsiz yapılan aktivitelerle geçirilen süre ile obezite arasında anlamlı ilişki olduğu belirtilmiştir. Üstelik ebeveynlerin de çocuklarının tek başına dışarıda oynaması yerine evde televizyon seyretmesini tercih ettikleri tespit edilmiştir. Teknoloji ilerledikçe hayatımız kolaylaşmakta, ancak diğer taraftan günlük harcanan kalori miktarı da azalmaktadır (50,78,79).

2.1.4.6. Diğer Etmenler: Yukarıda sıralananlar haricinde obeziteye neden olabilen diğer etmenler aşağıda sıralanmaktadır: (51,67)

- İlaçlar (psikotropik ilaçlar, streroidler, kontraseptifler v.b.)
- Yaş (yaş ilerledikçe obezite görülme sıklığı artmaktadır)
- Cinsiyet (Obesite insidansı kadınlarda daha fazladır)
- Medeni durum (Evlilik sonrası dönemde obezite sıklığı artmaktadır)
- Uykusuzluk
- Sigara (Genellikle sigarayı bırakanlarda kilo artışı olmaktadır)
- Endokrin bozucular (diklorodifeniltriokroetan, bazı poliklorlu bifenoller ve bazı alkilfenoller)
- Gebelik yaşının ilerlemesi
- Enfeksiyonlar (Adenovirüs-36)
- Sosyal çevre
- Gıda politikaları

2.1.5. Obezitenin Neden Olduğu Hastalıklar

Çocukluk obezitesi ile ileri yaşta obezite gelişme riski arasında kuvvetli bir ilişki bulunmuştur. Günümüzde obezite çocuklarda ergenlik öncesinde görülmeyen hipertansiyon, tip 2 diyabet, kolesterol gibi ciddi hastalıklara neden olmaktadır. Obez çocuklar, kardiyovasküler, pulmoner, endokrin ve gastrointestinal sistemi etkileyen hastalıklar başta olmak üzere pek çok hastalık yönünden yüksek risk taşımaktadır (68). Obezitenin neden olabileceği en önemli olumsuzluklar **Tablo 1.3**'de belirtilmiştir (61,68,80-85).

2.1.6. Metabolik Sendrom

Yaklaşık 30 yıl önce Reaven tarafından Sendrom X olarak tanımlanan metabolik sendrom, bir arada olması halinde kardiyovasküler hastalık, felç ve tip 2 diyabet riskini artıran bir grup hastalığa verilen addır. Örneğin hipertansiyon tek başına ciddi bir durumdur. Ancak hipertansiyon ile birlikte yüksek kan şekerinin olması kardiyovasküler sağlık sorunlarının gelişmesi riskini daha da artırmaktadır. Obezite ve fazla kilolu olma, metabolik sendromun altında yatan en önemli nedenlerdir. Fiziksel aktivitenin olmayışı ve genetik etmenler metabolik sendromun diğer nedenleri olarak belirlenmiştir (84,85).

439 obez adolesanın yer aldığı bir çalışmada orta derecede obez olanların (VKİ> 95.yüzdalık) % 39'unda; ileri derece obez olanların (VKİ> 97.yüzdalık) ise % 50'sinde metabolik sendrom tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, VKİ z skorunda, 5 birimlik artışın metabolik sendrom riskini 1,55 kat artırdığı saptanmıştır (85).

Tablo 2.3. Obezitenin neden olduğu patolojiler (61,68,80-85)

<p>→ Endokrin sistem hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • İnsülin direnci • Hiperinsülinemi • Bozulmuş glukoz intoleransı • Tip 2 diyabet 	<p>→ Kanser</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meme • Kolon • Dişi üreme sistemi (serviks, endometrium, over kanseri) • Safra kesesi • Böbrek • Prostat
<p>→ Kardiyovasküler sistem hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serebrovasküler hastalık • Konjestif kalp yetersizliği • Koroner kalp hastalığı • Tromboembolik hastalık • Hipertansiyon • Hiperkolesterolemi • Dislipidemi 	<p>→ Reprodüktif sistem hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dişi üreme sistemi <ul style="list-style-type: none"> ○ Menstrüel siklus bozuklukları ○ Azalmış doğurganlık ○ Düşük riskinde artış • Erkek üreme sistemi <ul style="list-style-type: none"> ○ Sperm kalitesinde azalma ○ Total serum testosteron düzeyinde azalma
<p>→ Deri hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktozis nigrikans • Ter döküntüleri 	<p>→ İmmün sistem hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kronik inflamasyon • İmmün sistem aktivasyonu
<p>→ Gastrointestinal sistem hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kolelitiazis • Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması 	<p>→ Sinir sistemi hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adiposis dolorosa • Psödötümör serebri
<p>→ Pulmoner sistem hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obezite-hipoventilasyon sendromu • Uyku apnesi • Astım 	<p>→ Göz hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Katarakt • Glukom • Yaşla ilişkili maküler dejenerasyon • Diyabetik retinopati

2.1.6.1. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III) Tanı Kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı konabilmesi için aşağıda belirtilen 5 kriterden 3'ünün olması yeterlidir. Modifiye NCE-ATP III kriterlerinde bel çevresi yerine, $VKİ \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ kabul edilmiştir (86,87).

- Abdominal Obezite; bel çevresi kadınlarda $> 88 \text{ cm}$, erkeklerde $> 102 \text{ cm}$.
- Hipertrigliseridemi; açlık trigliserit düzeyi $\geq 150 \text{ mg/dl}$.
- Düşük HDL-Kolesterol; HDL- Kolesterol kadınlarda $< 50 \text{ mg/dl}$, erkeklerde $< 40 \text{ mg/dl}$.
- Hiperglisemi; açlık kan şekeri (AKŞ) $\geq 110 \text{ mg/dl}$.
- Hipertansiyon; kan basıncı $\geq 135/85 \text{ mm/Hg}$

Çocuklarda metabolik sendrom tanısı için Uluslararası Diyabet Federasyonunun kriterleri kullanılmaktadır. Buna göre, metabolik sendrom tanısı için, abdominal yağlanma ile birlikte, aşağıdaki tabloda belirtilen kriterlerden en az ikisinin bulunması gerekmektedir (88).

Tablo 2.4. Uluslararası diyabet federasyonunun metabolik sendrom çocuk tanı kriterleri (88).

Yaş Grubu	Trigliserit	HDL- Kolesterol	Kan Basıncı	Glukoz
10-16	$\geq 150 \text{ mg/dl}$	$< 40 \text{ mg/dl}$	SKB ≥ 130 DKB ≥ 85 /HT tedavisi Alanlar	AKŞ ≥ 100 mg/dl /Tip2 DM
≥ 16	$\geq 150 \text{ mg/dl}$	$< 40 \text{ mg/dl}$ ♂ $< 50 \text{ mg/dl}$ ♀	SKB ≥ 130 DKB ≥ 85 /HT tedavisi Alanlar	AKŞ ≥ 100 mg/dl / Tip2 DM

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus.

2.1.7. İnsülin Direnci

Obezitenin endokrin sistem üzerindeki önemli göstergelerinden bir tanesi insülin direnci ve hiperinsülinemidir. Pankreastaki insülin salgısının artması, karaciğerden atılımı ve almaç düzeyinde bağlanmasının azalması gibi nedenlerden dolayı kanda insülin düzeyleri artmaktadır. Obezitenin şiddeti ile insülin düzeyleri arasında bir ilişki bulunmuştur. Hiperinsülinemi lipoprotein lipaz aktivasyonu ve lipoliz inhibisyonu ile obeziteye neden olur (80-94).

İnsülin direnci, normal serum insülin düzeylerinde periferik glukoz kullanımının, hepatik glukoz yapımının bozulması ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) çıkışının baskılanamaması olarak tanımlanmaktadır (95). İnsülin rezistansı ve glukoz intoleransı obez çocuk ve yetişkinlerde yaygın olarak görülmekte ve tip 2 diyabet başta olmak üzere hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. İnsülin üretiminin artmasına yol açan insülin duyarlılığının azalması tip 2 diyabet gelişimini indüklemektedir. Bu durum aynı zamanda ateroskleroz, obezite, akontozis, hipertansiyon, dislipidemi, yağlı karaciğer ve polikistik over sendromu gibi pek çok metabolik hastalığa yatkınlığa da neden olmaktadır. Önceleri ileri yaş grubunun problemi olarak kabul edilen obezite ve insülin direnci, günümüzde pediatrik yaş grubunda da önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir. Bu nedenle insülin direncinin erken yaşlarda tespit edilmesi, neden olduğu komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. İnsülin duyarlılığının tespit edilmesi için çeşitli metodlar geliştirilmiştir. Bunlardan öglisemik klemp ve modifiye minimal model altın standart olarak kabul edilirler. Ancak bu yöntemler karmaşık ve invazif testler olduğu için sadece araştırma amacıyla kullanılmaktadır. Oral glukoz tolerans testi (OGGT) insülin duyarlılığının tespit edilmesinde güvenilir bir yöntemdir. Ancak geniş popülasyonlara uygulanabilirliği kısıtlıdır. Bu nedenle insülin rezistansının tespit edilmesinde sıklıkla HOMA-IR (Homeostasis model assessment for insülin resistance) değeri kullanılmaktadır. Yetişkinlerde HOMA-IR'nin üst limiti 2,5 olarak kabul edilmesine rağmen ergenlik dönemindeki çocuklarda ve adolesanlardaki değeri insülin rezistansının ırk ve cinsiyete göre değişmesinden dolayı farklıdır. Kurtoğlu ve ark.'larının (96) ülkemizde yapmış olduğu çalışmada ergenlik dönemindeki erkek ve kız çocuklarında HOMA-IR üst değerlerini sırasıyla 5,22 ve 3,82 olarak tespit etmişlerdir (89-91, 96).

2.1.8. Obezite Tedavisi

Çocukluk ve adolesan döneminde oluşan obezite, hayatın ilerleyen dönemleri için bir risk etmenidir. Bu nedenle obezite ile mücadeleye çocukluk yaşlarında başlamak önemlidir. Tedavi çocuğun normal fizyolojik büyümesini engellememeli ve kalıcı olmalıdır. Çalışmalar kilo vermiş çocuklardan % 80'inin ilerleyen süreçte tekrar eski ağırlıklarına geri göndüklerini göstermiştir (97,98). Tedavide amaç, gerçekçi bir vücut ağırlığı kaybı hedeflenerek, obezite ile ilişkili morbidite ve mortalite risklerini azaltmak, bireye yeterli ve dengeli beslenme alışkanlığı kazandırmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir (99).

Obezitede tedavi yaklaşımları 5 grup altında toplanabilir (100):

- Diyet tedavisi
- Fiziksel aktivite
- Hayat tarzı değişikliği
- İlaç tedavisi
- Cerrahi tedavi

2.1.8.1. Diyet Tedavisi: Diyet tedavisinde amaç enerji alımının azaltılması ve protein, mineral ve vitamin açısından esansiyel besin komponentlerini içeren dengeli bir diyet ile beslenmenin sağlanmasıdır. Diyet tedavisinde ilk hedef ideal vücut ağırlığına ulaşılması değil tedavinin ilk altı ayı içinde vücut ağırlığının % 10'unun kaybedilmesidir. Vücut ağırlığında % 10 kadar bir azalma obezite ile ilgili risk etmenlerinde önemli ölçüde düşüş sağlamaktadır (61,68).

2.1.8.2. Fiziksel Aktivite: Tek başına uygulandığında kilo verilmesi konusunda yetersiz olmakla birlikte diğer tedavi yaklaşımlarına yardımcı önemli bir yöntemdir. Obezitede genellikle kapsamlı bir egzersiz programından ziyade aktif yaşam tarzının benimsenmesi önerilmektedir. Fiziksel aktivitenin artması vücut yağının azalması yanında kilo kaybı sırasında kas kütlelerinin azalmasını önlenmesinde de yararlıdır. Egzersiz tedavisinin temel ilkeleri aşağıda belirtilmiştir (101):

- Egzersizin Türü: Yürüyüş, günlük yaşam aktivitelerinde artış, düzenli ve programlı yapılabilen tüm kuvvet ve esneklik egzersizleri
- Egzersizin Sıklığı: Her gün veya en az 5 gün/hafta

- Egzersizin Süresi: 40-60 dk/günde 1 kez veya 20-30 dk/günde 2 kez
- Egzersizin şiddeti: % 50-70 arasında hedef kalp atım hızında maksimum oksijen tüketimi olacak şekilde düzenlenmelidir.

Obez bireylerde, egzersiz programının uygulanmasında dikkat edilmesi gereken en önemli husus, enerji harcamasını artırırken yaralanma riskinin en düşük düzeyde tutulmasıdır. Önerilen egzersiz programı, bireye özgü olmalı, eğlenceli, uygulanabilir ve bireyin günlük yaşam alışkanlıkları ile uyumlu olmalıdır.

2.1.8.3. Hayat Tarzı Değişikliği: obez bireylerde fazla ağırlık kazanımına neden olan beslenme ve fiziksel aktivite ile ilgili olumsuz davranış şekillerini olumlu davranışlar ile değiştirmeyi veya azaltmayı, olumlu davranışları ise pekiştirerek hayat tarzı haline getirmeyi amaçlayan bir tedavi şeklidir (102).

2.1.8.4. İlaç Tedavisi

Obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar hafif ve orta derecede kilo fazlalığı olan bireyler için uygun değildir. Kullanılan ilaçların, sağlık yönünden güvenilirliğinin saptanmış olması, obeziteye neden olan etiyolojiye uygun seçilmesi, kısa ve uzun dönemde önemli yan etkisinin olmaması ve bağımlılık yapmaması büyük önem taşımaktadır. Bu tür ilaçlar mutlaka hekim tavsiyesi ve kontrolünde kullanılmalıdır.

Obezitede ilaç tedavisini gerektiren durumlar aşağıda belirtilmiştir(103):

- VKİ'nin > 30 kg/m² olması (obezite ile ilgili başka risk etmeni olmadığı durumda)
- VKİ'nin > 27kg/m² olması ve kalp-damar hastalıkları, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, uyku apnesi gibi obezite ile ilişkili risk etmenlerinden/ komplikasyonlarından en az birinin olması
- Tıbbi beslenme ve egzersizi içeren hayat tarzı değişikliği tedavisine yanıt alamama

Obezite tedavisinin başarılı olması için hastanın ilaç tedavisinin yanı sıra tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz tedavisini sürdürmeyi kabul etmesi ve düzenli olarak kontrollerini yaptırması gerekmektedir.

2.1.8.5. Cerrahi Tedavi

Obezite tedavisinde uygulanan cerrahi yaklaşım yöntemleri bariyatrik cerrahi ve rekonstrüktif cerrahi olmak üzere ikiye ayrılır. Bariyatrik cerrahide amaç besinlerin gastrointestinal sistemden absorpsiyonunu azaltmaktır. Gastrik baypas, gastroplastisi, gastrik bantlama, gastrik balon en sık uygulanan bariyatrik yöntemlerdendir. Rekonstrüktif cerrahide ise amaç, vücudun çeşitli bölgelerinde lokalize olmuş mevcut yağ dokularının uzaklaştırılmasıdır. Bu tedavide eğer hasta obezite tedavisinin gereklerini yerine getirmezse yağ birikimi tekrar gerçekleşmektedir (104).

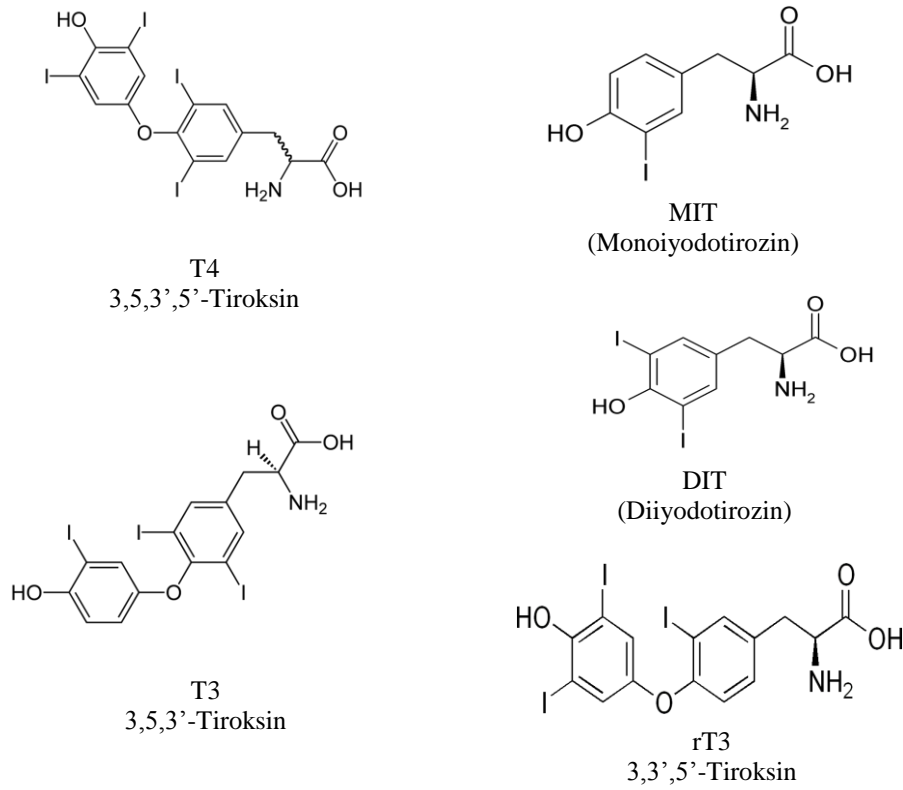
2.2. Tiroid Hormonları ve Tiroid İşlev Bozuklukları

2.2.1. Tiroid Hormonları

Yaklaşık 25-30 g ağırlığında olan tiroid bezi, boyunda larinksin hemen altında, trakeanın önünde ve iki yanına yerleşmiş olarak bulunan bir endokrin bezdir. Kan akımı bilateral süperior ve inferior tiroid arterler tarafından sağlanır (105). Tiroid bezinin işlevsel birimlerini, folikül hücreleri tarafından çevrelenmiş içi kolloid ile dolu olan 15-500 µm çapındaki küresel foliküller oluşturmaktadır. Folikül hücrelerinden T3 ve T4 adında yapı ve nitelikleri birbirine benzeyen ancak aralarında etkinlikleri bakımından fark bulunan iki hormon salgılanır. Bunların dışında monoiyodotirozin (MIT), diiyodotirozin (DIT), revers T3 gibi biyolojik aktivite göstermeyen birtakım iyotlu bileşiklerde salgılanmaktadır (**Şekil 2.3**). Salgılanan hormonun % 90 kadarı T4, %10'u ise T3'dür. T4'ün önemli bir bölümü kanda ve periferik dokularda T3'e çevrilir. T3, T4'den yaklaşık olarak dört kat daha güçlüdür. Fakat kanda bulunan miktarı daha az olduğu gibi kanda T4'den daha kısa süre kalmaktadır (106-109).

Tiroid hormonları gelişimsel süreçte hücre farklılaşmasında kritik rol oynarlar, ayrıca yetişkin bireyde termojenik ve metabolik dengenin sürdürülmesine yardımcı olurlar. Organların normal büyümesi, gelişmesi ve işlevleri açısından gerekli hormonlardır. Bu hormonlar hepatositlerin de dahil olduğu tüm hücrelerin bazal metabolik oranını düzenler ve dolayısıyla hepatik işlevleri modüle ederler

(106-109). Protein yapımını ve yıkımını, ayrıca yapı, enzim, membran ve organel proteinlerinin konsantrasyonlarını da düzenlerler (106).



Şekil 2.3. Tiroid hormonlarının kimyasal yapısı

2.2.2. Tiroid Hormonlarının Biyosentezi ve Salgılanması

İyot tiroid hormon sentezi için gerekli anahtar moleküldür. Vücuda alınan organik veya element halindeki iyot, sindirim ve absorpsiyon sırasında iyodüre indirgenerek kan dolaşımı aracılığı ile tiroid bezine gelir. Buradan tiroid bezinin epitel hücrelerinde yer alan sodyum-iyodür simporteri (NIS) aracılığında aktif transport yoluyla hücre içine alınır. Tiroid bezi, iyot pompası da denilen bu aktif transport mekanizmasıyla büyük bir elektrokimyasal gradyana karşı, plazmadakinin 20-30 katı oranında iyodu konsantre etme kapasitesine sahiptir. Bu olay “İyot Tutulması” olarak adlandırılır. İyot tutulması birtakım endojen veya eksojen maddeler tarafından etkilenebilir. Bunlardan en önemlisi iyot tutulumunu artıran TSH'dır. İyot eksikliği iyot transportunu stimüle ederken fazla iyot, iyot alımını

inhibe etmektedir. Tiyosiyanat ve perklorat iyot tutulmasını inhibe eden bileşiklere örnek olarak verilebilir.

Tiroid epitel hücrelerine alınan iyodür iyonları, tiroperoksidaz enzimi aracılığıyla ve hidrojen peroksit (H_2O_2) varlığında “aktif iyoda” oksitlenir. Aktive olan iyot, yine H_2O_2 varlığında ve tiroperoksidaz aracılığında tiroglobülin polipeptid zincirindeki tirozillerin 3 veya 3 ve 5. konumlarından bağlanarak, sırasıyla MIT ve DIT’leri oluşturur. Bu basamak “İyodun Organikleşmesi” olarak adlandırılır (108-110). Propiltiourasil ve metimazol gibi tiyokarbamidler iyotun tutulmasını inhibe etmeksizin bu işlemi organifikasyonu durdurur.

Bu aşamadan sonra oluşan iyodotirozin yapıları birleşerek T3 ve T4 hormonlarını oluştururlar. 2 tane DIT birleşerek T4’ü, veya bir DIT ile bir MIT birleşmek suretiyle T3’ü oluşturur. Sentezlenen tiroid hormonları, tiroglobüline bağlanarak folikül içinde kolloid halinde depolanabilir ve bu depo organizmanın 1-3 aylık hormon gereksinimini karşılamaya yeterlidir. Tiroglobülinin lizozomal proteoliziyle T4 ve T3 hormonları serbestleşir ve lizozomlardan dışarı difüze olup hücrenin bazal membranından kan dolaşımına geçer. Tiroglobülinin yapısında bulunan eşleşmemiş MIT ve DIT molekülleri de aynı zamanda serbestleşir, ancak hızlı bir şekilde deiyonide edilerek dolaşıma çıkmaları engellenir. Bu esnada açığa çıkan iyot tiroid bezi tarafından tekrar geri kazanılır (109,111-113).

2.2.3. Tiroid Hormonlarının Taşınımı

Tiroid hormonlarının % 99’undan fazlası plazmada proteinlere bağlı olarak bulunur. Bağlı hormon aktivite göstermez, ancak depo görevi yapar. T3 ve T4 dolaşımında 3 çeşit taşıyıcı proteine bağlanır. Tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) bunlardan en önemlisidir. Dolaşımdaki T3 ve T4’ün % 70’ini bağlar. Tiroksin bağlayan prealbümin daha çok T4’e afinite gösterir ve dolaşımdaki T4’ün yaklaşık %10’unu bağlayabilir. Dolaşımda çok miktarda bulunan albümin ise T3 ve T4’ün yaklaşık % 15’ini taşır.

Kan TBG düzeylerindeki değişiklikler dolaylı olarak tiroid hormon regülasyonunun negatif geri besleme mekanizmasını etkiler. TBG düzeyi artarsa serbest tiroid hormon düzeyleri azalır. Bu durum TSH salgılanmasının artmasına ve sonuçta tiroid hormon statüsünün normale dönmesine neden olur (107,108).

2.2.4. Tiroid Hormonlarının Metabolizması

Normal bireylerde, tiroid bezi her gün 110 nmol T₄ ve 10 nmol T₃ salgılar. T₃, T₄'e göre çekirdek almaçına 10 kat daha fazla afiniteye ve etkiye sahiptir, dolayısıyla her ne kadar T₄ miktarca daha yüksek düzeylerde salgılansa da biyolojik olarak aktif hale gelebilmesi için deiyodinasyona ve T₃'e dönüşümüne gerek vardır. Bu yüzden T₄ bir pro-hormon vazifesi görür (108). T₄'ün aktif hormon T₃'e dönüşümünde, selenoenzim yapısında olan deiyodinaz enzimi rol oynar. Katalitik merkezinde selenosistein içeren selenodeiyodinazların Tip I 5'-deiyodinaz, Tip II 5'-deiyodinaz ve Tip III 5'-deiyodinaz olarak adlandırılan 3 izozimi bulunmaktadır.

- **Tip I 5'-deiyodinaz**, esas olarak karaciğer, böbrek ve tiroidde bulunur ve ekstratiroidal T₃ oluşumunun %30-40'ından sorumludur.
- **Tip II 5'-deiyodinaz** izozimi, santral sinir sistemi, hipofiz ve iskelet kasında bulunur ve ekstratiroidal T₃ oluşumunun %60-70'inden sorumludur.
- **Tip III 5'-deiyodinaz** ise karaciğer, cilt ve santral sinir sisteminde bulunur. Ayrıca plasentada da bulunan Tip III 5'-deiyodinaz fetusu maternal tiroid hormonlarından korur (114,115).

Serbest T₄ ve T₃ almaçlarına bağlanarak biyolojik etkinliklerini gösterdikten sonra ard arda gelişin bir dizi deiyodinasyon reaksiyonuyla degrade olarak inaktif hale dönüşürler. Tiroid hormonlarının büyük bir kısmı bu yol ile iyodin ara ürünler ve tirozine dönüşür. Bunun dışında bir kısmı dekarboksilasyon ve oksidatif deaminasyon reaksiyonları ile metabolize edilir. Az miktarda serbest T₄ vücuttan safra ve idrar yolu ile de uzaklaştırılabilir (116).

2.2.5. Tiroid İşlevlerinin Kontrolü

Tiroid döngüsü ve işlevlerinin düzenlenmesinde "Hipotalamus- Hipofiz Tiroid Aksı" olarak adlandırılan, tiroid hormon sekresyonunu kontrol eden ve düzenleyen, endokrin ve nöroendokrin organlardan oluşan bir sistem rol oynamaktadır. Bu sistemde rol oynayan en önemli hipotalamik etki, tirotropin salıverici hormon (TRH) tarafından yapılır. Hipotalamusta sentezlenen bu enzim, hipofiz ön lobu hücrelerini uyarak TSH yapımını artırır. TSH, ön hipofizdeki

tiotrop hücrelerce salgılanır ve tiroid döngüsünde esas rol oynar. Tiroid döngüsü endokrin geri besleme mekanizmasına klasik bir örnektir. Hipotalamik TRH, hipofizi TSH üretmek üzere uyarır, TSH da sırasıyla tiroid hormon sentez ve salgılanmasını uyarır. Diğer taraftan, tiroid hormonlarının kan düzeylerinin artması TSH üretimini inhibe eder, azalması ise TSH sekresyonunu artırır (106,107). Tiroid hormonlarının bu doğrudan etkilerinin yanı sıra, dolaylı etkileri de söz konusudur. Tiroid hormon düzeyleri kritik düzeylerin altına düştüğünde, hipofiz ön lobunda TSH salgılayan hücreler TRH'ya duyarlı hale gelir ve TSH salgılanması artar. Tiroid hormon düzeylerinin aşırı derecede arttığı durumlarda bu hücreler üzerindeki TRH almaçları sayısı ve TSH üretimi azalır (117,118).

TSH ve TRH'ın dışında tiroid işlevlerini kontrol eden sekonder etmenler de vardır. Bunlardan en önemlisi iyottur. Tiroid hızlı ve yüksek dozlarda iyota maruz kalırsa tiroid hormonlarının oluşum ve salgılanması inhibe olur. Bu olay "Wolf-Chaikoff Etkisi" olarak bilinmektedir. Eğer tiroid artan konsantrasyonlarda iyota temas etmeye devam ederse Wolf-Chaikoff Etkisi bilinmeyen bir düzenekle bir süre sonra sona erer (113).

2.2.6. Tiroid Hormonlarının Biyolojik Etkileri

Tiroid hormonlarının en önemli işlevleri metabolizma hızını normal düzeyde tutmak ve çocuklarda büyüme ve gelişmeyi stimüle etmektir. Tiroid hormonları beyin, retina, dalak, testis akciğer gibi önemli bazı dokular hariç tüm dokularda metabolizma hızını artırır. Tiroid hormonu yetersizliğinde ise bazal metabolizma hızı azalmaktadır.

Tiroid hormonları hücre farklılaşması, büyümesi ve olgunlaşmasında önemli rol oynar. Bu nedenle fetal hayatta ve doğum sonrası ilk yıllarda sinir sisteminin gelişmesinde çok önemli etkileri vardır. İnsanlarda tiroid hormonlarının plasentadan fetusa geçişi, fetal tiroid sentezinin henüz oluşmadığı ilk 12 haftalık süreçte beyin gelişimi açısından büyük önem taşımaktadır.

Tiroid hormonlarının büyümeye etkisi gelişme çağındaki çocuklarda da görülür. Hipotiroidide önemli ölçüde büyüme ve gelişme geriliği vardır.

Tiroid hormonunun diğer etkileri aşağıda maddeler halinde özetlenmiştir (113,119,120) .

- Protein sentezi ile birlikte katabolizmasını artırır.
- Karbonhidrat metabolizmasının her aşamasını stimüle eder. Hücrelerin glukozu almasını, glikolizi ve glikoneojenezi hızlandırır. Glukoz absorpsiyonunu ve insülin sekresyonunu artırır.
- Yağ dokusunda lipolizi uyarır. Tiroid hormonlarının artması ile, kanda kolesterol, fosfolipit ve trigliserit miktarı azalırken, tiroid hormonlarının azalması ile etki tersine döner.
- Aşırı salgılanması vitaminlere gereksinimi artırır.
- Tiroid hormonları miyokardı etkileyerek taşikardi ve kontraktilite artışına neden olurlar.
- Beyin dalak ve testisler hariç, tüm dokularda oksijen tüketimini artırır.
- Merkezi sinir sisteminde adrenerjik aktivite ve duyarlılığın artmasına neden olur.
- Hipotiroidide kas sertliği ve kramplar gözlenir. Hipertiroidide ise kaslarda zayıflık ve titreme olur.
- Sindirim sekresyonları ve barsak motilitesinde artışa neden olur. Eksikliğinde ise konstipasyon görülür.

2.2.7. Tiroid İşlev Bozuklukları

Guatr, tiroid bezi büyümesi, genişlemesine verilen genel bir addır. Tiroid işlev bozukluğu göstermeyen guatrların "Basit Guatr" veya "Ötiroid Guatr" adıyla adlandırılıp, guatr ile birlikte seyreden diğer tiroid hastalıklarından ayrılması gerekir. Dolayısıyla ötiroid guatrın tam tanımı "tiroid işlev bozukluğu göstermeyen, tümör ve inflamasyon içermeyen tiroid hiperplazisi ve hipertrofisi ile seyreden tiroid bezi büyümesi" şeklinde yapılmaktadır (121). Endemik guatr ise herhangi bir bölgedeki popülasyonun % 10' undan fazlasında guatr bulunması anlamına gelir ve genellikle iyot eksikliğine bağlı guatrın sinonimi olarak kullanılmaktadır. Bu terim "Endemik Kolloid Guatr" olarak da kullanılabilir (121,122). Guatr'ın gelişmesinin altında yatan neden iyot eksikliğinden dolayı tiroid hormon sentezinin inhibe olması ve tiroid hormonlarının azalması sonucu hipofiz ön lobundan salgılanan TSH

miktarının artmasıdır. TSH'nin tiroid hücrelerinde aşırı miktarda kolloid ve dolayısıyla tiroglobulin salgılanmasına sebep olması bezin büyümesine yol açar. Tedavi edilmeyip eskiyen guatr olgularında sıklıkla nodülleşme görülür (nodüler guatr) (123).

Hipotiroidi, tiroidal T4 ve T3 üretiminin azalması ve serum T4 ve T3 konsantrasyonlarının düşük olması sonucu gelişen klinik ve biyokimyasal bir sendrom olarak tanımlanır. Hipotiroidizm dokulara yeterli düzeyde tiroid hormonu temin edilememesi halinde gelişen bir klinik haldir ve tedavisi oral tiroid hormonlarının kullanımı ile yapılır (117,122).

Dolaşımdaki tiroid hormonları düzeylerinin artışının neden olduğu klinik sendroma ise "**Hipertiroidi**" denir (118). Hipertiroidili hastalarda tiroid bezinin tümü genellikle hiperplastiktir. Bez normalin 1-3 katı büyüdüğü gibi, folikülleri çevreleyen hücrelerin sayısı bezin büyümesinden birkaç kez daha fazla artar. Hücrelerin sekresyon hızı da normalin birkaç kat üstündedir ve normalin 5-15 katı tiroid hormon salgılanması olabilmektedir. Kan TSH düzeyleri, hipertiroidinin aracılık ettiği nadir olgular dışındaki tüm formlarında düşüktür, serbest T4 (sT4) ise artar. Bu iki bulgu hipertiroidi tanısı için genellikle yeterlidir. Ayrıca T3 düzeyleri erken dönemden başlayarak yükselir. Hipertiroidizmin tedavisi, aşırı işlev gösteren tiroid dokusunun cerrahi yolla veya radyoaktif iyot tedavisi ile elimine edilmesi ya da tiroid bloke edici ilaçlar ile hormon oluşumunun önlenmesi şeklinde yapılır (117,118).

Graves hastalığında patogenezi, tiroid hücrelerindeki TSH almaçlarına bağlanıp tiroid hormon üretim ve salınımını stimule eden antikorlardan kaynaklanan karmaşık bir otoimmün mekanizmaya bağlanmaktadır (109,125). Toksik multinodüler guatr ise hipertiroidizmin sık rastlanan nedenlerinden biridir ve genellikle önceden nodüler guatrı olan hastalarda görülür.

Tiroidit, tiroid bezinin inflamasyonunu tanımlamakta kullanılan genel bir terimdir. Hipo/hipertiroidi veya guatr ile sonuçlanabilir. En sık görülen tipi Hashimoto tiroidit'dir (109).

Tiroid kanseri relatif olarak nadir görülen bir kanser tipidir ve genç kadınlarda yüksek insidans gösterir. Guatr ve tiroid nodülü varlığı iyi huylu (benign) bir tiroid hikayesi, tiroidit veya hipertirodizm tiroid kanseri için risk etmenleri olarak düşünülmektedir. Endemik guatr bölgeleri veya iyot alımının yüksek olduğu alanlar dahil, iyot dengesizliği olan bölgelerde, zayıf beslenme koşullarının olduğu bölgelerde, özellikle baş ve boyun bölgesine iyonize radyasyona maruz kalmış kişilerde tiroid kanserine daha sık rastlanır. Birçok epidemiyolojik çalışmanın sonuçları, tiroid kanserinde iyot eksikliğinin “promoter” etkisine işaret eden kanıtlar ortaya koymaktadır (109,126).

2.3. Obezite ve Tiroid Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Tiroid hormonlarının vücutta metabolik ve enerji homeostazını kontrol etmeleri; vücut ağırlığı, termogenez, lipoliz ve kolesterol metabolizması üzerindeki etkileri; ayrıca TSH'ın yağ dokusundaki almaçları aracılığı ile preadipositlerin adipositlere dönüşümünü ve adipoz dokunun büyümesini (adipogenez) indüklemesi nedeniyle obez yetişkinlerde tiroid fonksiyonları kapsamlı olarak incelenmiştir. Ancak, pediatrik obez popülasyonda yapılan çalışmalar kısıtlıdır (127).

Normal sınırlarda tiroid hormon düzeyleri ile birlikte seyreden TSH düzeylerindeki hafif artış ile tanımlanan subklinik hipotiroidi, obezlerde görülen yaygın bir bulgudur. Çok sayıda kesitsel saha çalışmasında, serum TSH düzeyleri ile VKİ arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Kilo alımı ile birlikte TSH düzeylerinin de arttığı gözlenmiştir. Bu nedenle tiroid fonksiyonları normal sınırdan olsa bile TSH düzeylerindeki artışın obeziteye katkı sağlayan etmenlerden biri olabileceği ifade edilmiştir (128,129). Diğer taraftan, obezitenin kendisinin tiroid fonksiyonlarında değişikliğe neden olabileceğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır. Obez çocuklarda gözlenen TSH düzeylerindeki artışın enerji harcanmasını artırmaya yönelik bir adaptasyon prosesi olabileceği öne sürülmüştür. Önemli ölçüde kilo kaybından sonra TSH düzeylerinin normale döndüğünü gösteren çalışmalar da bu hipotezi desteklemektedir. Fakat bu konuda yapılan bütün çalışmalarda bir fikir birliği sağlanmış değildir (130,131).

2.3.1. Obez Çocuklarda Tiroid Hormon Statüsünde Gözlenen Değişiklikler

Obez çocuklarda tiroid hormon parametrelerinin incelendiği pek çok çalışmada kilo düzeyleri ile TSH arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (132-143). Bu çalışmalarda obez çocukların önemli bir kısmında TSH düzeylerinde orta derecede bir artış ile birlikte, T4 ve/veya T3 düzeyleri hafif yüksek ya da normal sınırlar içerisinde tespit edilmiştir. 290 obez, 280 sağlıklı kişinin yer aldığı bir diğer çalışmada obez çocuklarda artmış TSH (>4 U/ml) prevalansı kontrole göre daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda obez çocukların T3 düzeyleri normal sınırlar içinde olmakla birlikte, kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. İki grubun T4 düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (132). ABD’de yapılan çalışmalarda da (135,142) TSH düzeyi 4 U/ml’nin üzerinde olan kişi sayısının obez grupta daha fazla olduğu bildirilmiştir.

Reinehr ve ark.’ları tarafından yapılan bir çalışmada obez çocuklardaki ortalama T3, T4 ve TSH düzeylerinin, normal kilolu çocukların ortalamasının üzerinde olduğunu ve kilo kaybının TSH düzeylerine etki etmemekle birlikte tiroid hormon düzeylerini düşürdüğü tespit edilmiştir (133). Reinehr ve ark.’larının, 2008 yılında yaptığı anoreksiya nervroza’lı ve obez adolesanların yer aldığı bir başka çalışmada (135) tedavi öncesi ve sonrası tiroid hormon düzeyleri ölçülmüştür. Tedavi öncesinde kontrole kıyasla obez adolesanlarda daha yüksek, anoreksiya nervroza’lılarda ise daha düşük bulunan TSH ve T3 düzeyleri tedavi sonrasında kilo veren obez grupta ve kilo alan anoreksiya nervroza grubunda normale dönmüştür. Bu durum tiroid hormon göstergelerindeki kilo durumu ile ilgili değişikliklerin geri dönüşümlü olduğunu düşündürmektedir. Ancak Aeberli ve ark.’ları TSH düzeylerindeki değişiklikler ile vücut ağırlığı ve vücut kompozisyonundaki değişiklikler arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (140). Çocuklarda kilo kaybı ile tiroid fonksiyonlarının değerlendirildiği bir başka çalışmada ise 6 ayın sonunda çalışmayı sürdüren kişilerin % 62,8’inde tiroid fonksiyonlarının normale döndüğü, % 13,9’unda bir iyileşme olduğu, % 7’sinde ise değişmediği saptanmıştır (141).

2.3.2. Obezitede Gözlenen Tiroid Hormonal Değişikliklerin Nedenleri

Obezitede, tiroid hormon parametrelerinde gözlenen değişikliklerin altında yatan nedenler tam olarak aydınlatılmış değildir. Bu konuda öne sürülen mekanizmalar aşağıda sıralanmıştır.

1. **Otoimmünite:** Yapılan çalışmalarda obezitenin düşük dereceli inflamasyon durumu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Obezitede adipoz dokudan sitokin ve diğer inflamatuvar bileşiklerin salındığı bilinmektedir. TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin insan ve sıçan tiroid hücrelerinde sodyum iyot simporter mRNA ekspresyonunu inhibe ettikleri gösterilmiştir. Bu durumu kompanse etmek için TSH düzeylerinin artabileceği belirtilmiştir (131,144,145).
2. **TSH-R Gen Mutasyonları:** TSH etkisini tiroid folikül hücre membranında yer alan TSH-R almaçları aracılığı ile gösterir. TSH-R geninde meydana gelebilecek bazı mutasyonların konjenital hipotiroidizm veya subklinik hipotiroidizme neden olabileceği bildirilmiştir. TSH-R gen mutasyonlarının incelendiği 38 pediyatrik subklinik hipotiroidi hastasının yer aldığı bir çalışmada 11 farklı mutasyon tespit edilmiştir. Ancak TSH-R geninde oluşan tüm mutasyonların TSH-R inaktivasyonuna neden olmadığı görülmüştür. TSH bağlama kapasitesini azaltan iki mutasyonun TSH'ın biyolojik aktivitesini etkilememesi TSH'ın biyolojik etkinliğinde başka genlerin de rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca TSH-R ekspresyonunu azaltan tiroid transkripsiyon etmenleri veya TSH-R sinyal yolağında rol alan cAMP-spesifik fosfodiesterazları kodlayan fosfodiesteraz 8 B geninde oluşabilecek mutasyon veya polimorfizimler de TSH düzeylerini etkileyebilir (146-148).
3. **Leptin:** Leptin, bir obez gen ürünüdür ve primer olarak adipositlerde ifade (eksprese) edilir. Bu proteinin santral sinir sisteminde enerji depoları hakkında geri beslemeli inhibisyon yaptığı düşünülmektedir (149,150). Bu nedenle gıda alımı, enerji harcanması ve vücut ağırlığı homeostazının kontrol edilmesinde rol oynamaktadır. Obez çocuk ve yetişkinlerde serum TSH ve leptin düzeyleri arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bunların çoğunda hipotalamustaki TSH üretiminin leptin tarafından düzenlendiği ileri sürülmüştür. İnsan, sıçan ve farelerde anterior hipofiz bezinde leptin

saptanmıştır. Ayrıca fare ve sıçanlarda hipofiz hücrelerin leptin salgıladığı ve leptin almaçlarının bulunduğu tespit edilmiştir. TSH üretimi, aynı zamanda nöropeptid Y, alfa-melanosit-stimüle edici hormon gibi vücut ağırlığı ve doygunluğu etkileyen nörotransmitter ve hormonlar tarafından da kontrol edilmektedir. Bu hormon ve nörotransmitterler de leptinden etkilenmektedir (151,152). Diğer taraftan, adipositlerden üretilen leptin adipoz dokuda bulunan TSH almaçları ile veya doğrudan TSH tarafından stimüle edilmesi, TSH ve leptin arasındaki çapraz ilişkiyi desteklemektedir (153).

4. **Tiroid Hormon Rezistansı:** Obezite de gözlenen tiroid bozukluklarının nedenleri arasında yer alan hipotezlerden bir tanesi de tiroid hormonlarına karşı rezistans gelişmesi sonucu hipofiz negatif inhibisyonun bozulmasıdır. Ancak bu hipoteze dayalı yapılan çalışma sonuçları birbiri ile tutarlı bulunmamıştır (132,154).
5. **Mitokondriyal Disfonksiyon:** TSH düzeylerinin arttığı, bazal oksijen tüketiminin azaldığı tespit edilen obezlerde periferik monositlerde mitokondri kütlelerinin ve mitokondriyal membran potansiyelinin azaldığı saptanmıştır. Bu durum tiroid hormonlarına mitokondriyal yanıtın azalmasına, sonuçta da TSH düzeylerinin artması neden olabilir (155).
6. **Harcanan Enerji Miktarını Artırmaya Yönelik Adaptasyon Prosesi:** Bazal metabolik hız ve harcanan total enerji miktarının serum T3 miktarı ile pozitif korelasyon gösterdiği bilinmektedir. T3 düzeyindeki hafif bir artış harcanan enerji miktarını artırarak depolanan yağ miktarını azaltmaktadır. Bu nedenle obezitede gözlenen tiroid hormon parametrelerindeki değişikliklerin vücut ağırlığında meydana gelen artışı azaltmaya yönelik bir adaptif yanıt olduğu düşünülmektedir (130,133,134).

2.3.3. Tiroid ve Metabolik Sendrom

Hipotiroidizmde görülen yüksek LDL kolesterol ve apolipoprotein B ile karakterize olan hiperkolesterolemi, karaciğer hücre yüzeyindeki LDL almaçlarının azalması sonucu LDL katabolizmasının bozulmasından kaynaklanmaktadır. Bu

proses T3'ün kontrolü altındadır. Hepatik trigliserit lipaz aktivitesinin azalması sonucu plazma trigliseritlerinin kandan uzaklaştırılması azalır. Bu nedenle, hipotiroidizmde trigliserit düzeyleri artmıştır (156,157).

T3 vasküler çizgili kas hücrelerini etkileyerek gevşemelerini sağlar. Aynı zamanda termogenez ve metabolik aktiviteyi artırarak sistemik vasküler rezistansı azaltır. Bu nedenle ciddi hipotiroidizm, hipertansiyon için bir risk etmenidir. Bazı çalışmalarda subklinik hipotiroidili kişilerde de hipertansiyon riskinin arttığı bildirilmiştir (158,159).

Yetişkinlerde subklinik hipotiroidi ve lipit profili arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalar ile değişik sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda lipit metabolizmasındaki değişiklikler ile subklinik hipotiroidi arasında bir ilişki bulunmazken, bazı çalışmalarda ötiroid kontrole kıyasla subklinik hipotiroidili yetişkin hastalarda total kolesterol ve LDL kolesterolün arttığı bildirilmiştir (160,161-164). Üstelik TSH düzeylerinde görülen normal sınırlar içindeki artış ile total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit arasında pozitif bir ilişki, HDL kolesterol ile negatif bir ilişki saptanmıştır. Birbirine zıt sonuçların elde edilmesi bireylerin yaş, cinsiyet ve ırkından kaynaklanabileceği gibi subklinik hipotiroidi nedeni, tiroid fonksiyon bozukluğunun süresi veya TSH düzeylerinden de kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Pediyatrik popülasyonda tiroid fonksiyonları ile lipit profili arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar kısıtlıdır (165-167).

Tiroid hormonları glukoz homeostazının önemli belirleyicilerindedir. Plazma tiroid hormon düzeylerinin artması, insülinin hepatik glukoz üretimini baskılama özelliğini olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca kaslara glukoz alımını da artırmaktadır (168,169). Normal kilolu ötiroid bireylerde serum TSH ve T4 düzeyi AKŞ ile pozitif, insülin duyarlılığı ile negatif ilişkili bulunmuştur. Üstelik klinik hipotiroidili bireylerde gözlenen insülin rezistansının subklinik hipotiroidizmde de görülebileceği bildirilmiştir. Hipo/hipertiroidi gözlenmeyen ötiroid çocuklarda yapılan az sayıda çalışmada, yüksek TSH ve azalmış T4 düzeylerinin insülin direncinin göstergelerindeki artış ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (170). Son zamanlarda obez çocuklarda yapılan bir çalışmada kilo kaybı ile birlikte TSH düzeylerindeki azalmanın AKŞ ve insülin rezistansındaki iyileşmenin bir göstergesi olduğu belirtilmiştir (140). Obez çocuklarda yapılan bir başka çalışmada ise kilo

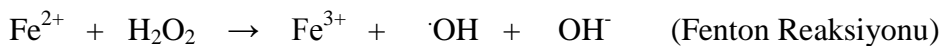
kaybı sonucu TSH düzeylerinin azalması ile insülin duyarlılığı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ancak çalışmaya katılan çocukların % 20'sinde kilo kaybının anlamlı düzeyde olduğu bildirilmiştir (134).

2.4. Oksidan/Antioksidan Statü

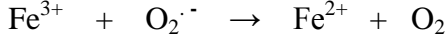
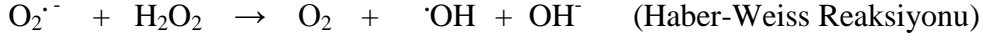
2.4.1. Reaktif Oksijen Bileşikleri

Oksijenden türeyen radikaller canlı sistemlerdeki radikal türlerinin en önemlilerini oluşturur. Moleküler oksijen (dioksijen, O₂) eşsiz bir elektronik konfigürasyona sahiptir ve kendisi de bir radikaldir. Dioksijene bir elektron ilave edilmesi sonucu süperoksit anyon radikali (O₂^{·-}) oluşur. Hem metabolik prosesler sonucu oluşan hem de fiziksel radyasyon aktivasyonu sonucu oluşan **süperoksit anyonu** primer ROB olarak kabul edilir. Süperoksit anyonu diğer moleküllerle doğrudan ya da enzim veya metallerin katalizlediği reaksiyonlar ile etkileşerek sekonder ROB'ni oluşturur (171,172). Süperoksit üretimi en çok hücrelerin mitokondrisinde gerçekleşir. Mitokondriyal elektron taşıma sistemi memeli hücrelerinde yaşam için vazgeçilmez olan ATP üretiminin ana yeridir. Enerji üretimi sırasında az sayıda elektron oksijen ile birleşerek pek çok hastalığın patofizyolojisinde yer alan O₂^{·-} radikalini oluştururlar (173-175). Submitokondriyal partiküllerin ölçülmesi taşıma sistemindeki tüm elektronların %1-3'ünün oksijenin suya indirgenmesi reaksiyonu yerine O₂^{·-} oluşumuna katıldığını göstermiştir.

Hidroksil radikali ([·]OH), yarı ömrü çok kısa olan (yaklaşık 10⁻⁹ sn) ve aşırı reaktif olması nedeniyle çok tehlikeli olduğu bilinen bir ROB'dir. Hücrenin redoks statüsü büyük oranda demir ve bakır redoks çifti ile ilişkilidir ve dar bir fizyolojik aralıkta devam ettirilmektedir. Vücutta bulunan demir regülasyonu sayesinde intraselüler ortamda demir serbest halde bulunmamaktadır. Ancak stres altında aşırı miktarda üretilen O₂^{·-} radikali demir içeren moleküllerden demir iyonu açığa çıkartır. Serbest hale geçen Fe²⁺ iyonu, reaktif [·]OH oluşumuna neden olan "Fenton reaksiyonu"na katılmaktadır.



Süperoksit radikali fenton reaksiyonu ile birleşen “Haber-Weiss” reaksiyonu ile Fe^{3+} 'nin, Fe^{2+} ve O_2 'ye redüksiyonunu sağlayan reaksiyona katılmaktadır (172,176,177).



Canlılarda oksijenden oluşabilecek bir başka radikal ise **peroksil radikalidir** ($ROO\cdot$). En basit peroksil radikali süperoksitin protonlanmış hali olan hidroperoksil veya perhidroksil diye adlandırılan $HOO\cdot$ 'dir. Hidroperoksil radikallerinin, yağ asidi-hidroperoksit bağımlı [(LOOH)-bağımlı] veya yağ asidi-hidroperoksit bağımsız [(LOOH)-bağımsız] olmak üzere birbirine paralel iki yolakla yağ asitlerinin peroksidasyonunu başlattığı gösterilmiştir. Perhidroksil radikalinin başlattığı LOOH-bağımlı yolağın, LP'nun altında yatan mekanizmalardan biri olabileceği belirtilmiştir (178,179).

Ksantin oksidaz ve ksantin dehidrogenaz, ksantin oksidoredüktaz (XOR) diye bilinen aynı enzimin birbirine dönüşebilen formlarıdır. Pürin katabolizmasında XOR, hipoksantin önce ksantine sonra da ürik asite dönüşümünü katalizlemektedir. Ürik asit güçlü bir antioksidan ve radikal süpürücü olarak etki göstermektedir. Bu nedenle XOR oksidatif strese karşı hücrel koruyucu enzim olarak önemli fonksiyonları vardır. Her iki formu ile de olmakla birlikte özellikle ksantin oksidaz formu ile çeşitli ROB ve Reaktif nitrojen bileşikleri (RNB) sentezlenmektedir. Hem antioksidan hem de oksidan bileşikler üretmeleri nedeniyle XOR hücre redoks potansiyelinin önemli düzenleyicilerindedir (180).

Hücre içersinde oksijen tüketiminin en çok olduğu yerlerden birisi olan peroksizomlar oksijenin kullanıldığı çok sayıda metabolik olaylara katılırlar. Peroksizomlarda oksijen tüketimi pek çok molekülü okside etmek için kullanılan H_2O_2 üretimine neden olmaktadır. Peroksizomlar aynı zamanda H_2O_2 'yi dekompoze ederek birikmesini önleyen katalaz (CAT) enzimi içerirler. Peroksizomlar hasar gördüğü zaman veya H_2O_2 'i parçalayan enzimleri baskılanırsa ciddi ölçüde oksidatif strese neden olan H_2O_2 sitozole salınır.

Vücuda dışarıdan giren yabancı maddeleri ayırt edebilme özelliğine sahip olan fagositik hücreler bir uyarana ile karşılaştığında oksidatif patlama veya solunum patlaması denilen bir dizi reaksiyonu başlatır. Nötrofillerde bulunan nikotin adenin dinükleotid fosfat (NAD(P)H) oksidaz vücuda giren yabancı maddeyi yok etmek için $O_2^{\cdot -}$ radikali üretir. Fagositik olmayan hücrelerde yer alan NAD(P)H oksidazlar ise nötrofillerde ürettikleri $O_2^{\cdot -}$ miktarının % 1-10'u kadarını ürettikleri tespit edilmiştir. Bu hücrelerde üretilen ROB'nin hücre içi haberleşme yollarında rol oynadığı düşünülmektedir (181).

2.4.2. Reaktif Nitrojen Bileşikleri

Nitrik oksit (NO \cdot) dış yörüngesinde bir tane eşlenmemiş elektron bulunan bir radikaldir. Spesifik nitrik oksit sentetazlar tarafından arjinin metabolizması sırasında üretilir. Nitrik oksit immün regülasyon, düz kasların gevşemesi, savunma mekanizmaları, kan basıncının düzenlenmesi, nörotransmisyon gibi birbirinden farklı çok çeşitli fizyolojik işlevlerde rol oynayan önemli bir oksidatif sinyal molekülüdür. RNB'nin aşırı üretilmesi sonucu, nitrolizasyon reaksiyonları ile proteinlerin yapısında değişikliklere neden olan ve onların fonksiyonlarını inhibe eden nitrozatif stres adı verilen bir durum ortaya çıkar (182-184).

İmmün sistem hücreleri oksidatif patlama reaksiyonları sırasında $O_2^{\cdot -}$ ile birlikte nitrik oksit de üretilir. İki radikal birleşerek DNA fragmentasyonu ve LP'na neden olabilen çok güçlü bir oksidan molekül olan **peroksinitrit radikalini (ONOO \cdot)** oluştururlar (184).



2.4.3. Oksidatif Stres

Reaktif oksijen bileşikleri ve RNB, metallerin katalizlediği reaksiyonlarda, immün sistem aktivasyonu sonucunda, peroksizomal oksidasyonda, mitokondride katalizlenen elektron transport reaksiyonları, mikrozomal sitokrom P450 metabolizması, ksantin oksidaz ve aldehit oksidaz gibi çeşitli enzimlerin katalitik etkisi ile hücre içinde endojen olarak üretilmektedir. Bunun dışında, eksojen olarak X, gama ve UV ışınların neden olduğu radyasyon sonucu üretilir;

atmosferde kirlilik olarak da bulunabilir. Çevresel kirleticiler, barbitüratlar, klorlu bileşikler gibi ksenobiyotikler, bazı metal iyonları ve sigara diğer eksojen kaynaklarıdır (185-190). Serbest radikaller organizmada hem yararlı hem de zararlı etkiler gösterebildiği için biyolojik sistemlerde iki yönlü rol oynadıkları bilinmektedir. Serbest radikallerin faydalı etkilerine örnek olarak, enfeksiyon ajanlarına karşı immün sistem savunmasında ve hücre içi iletişim yollarında oynadığı roller verilebilir. Ayrıca düşük konsantrasyonlarda mitojenik yanıtı da indüklemektedir. Buna karşılık, yüksek konsantrasyonlarda yağlar, proteinler ve nükleik asitler gibi hücre yapılarında hasara neden olmaktadır (185-188). ROB'nin zararlı etkileri enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar tarafından kontrol altında tutulmaktadır. Antioksidan savunma sistemine rağmen ROB'nin üretiminin aşırı artması veya antioksidan savunma sistemi kapasitesinin azalması gibi nedenlerden dolayı ROB'nin vücutta birikmesi, oksidatif stres olarak bilinen oksidatif hasara neden olmaktadır. Oksidatif stresin kanser başta olmak üzere ateroskleroz, artrit, nörodejeneratif bozukluklar ve diğer pek çok hastalığın ortaya çıkmasında önemli rol oynadığı bilinmektedir (189,190).

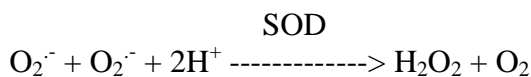
2.4.4. Antioksidan Savunma Sistemi

Organizmanın artmış ROB'nin neden olduğu oksidatif stresin üstesinden gelebilmek için kullandığı en önemli yöntemlerden biri olan antioksidan savunma sistemi, enzimler ve küçük moleküllerden oluşur. Süperoksit dismutaz (SOD), CAT ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimler, ROB'nin detoksifiye edilmesinde doğrudan rol alırken, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz ve ksantin oksidaz gibi enzimler yardımcı olarak rol oynamaktadır (188,189). Düşük molekül ağırlıklı antioksidan (DMAA) bileşikler ROB ile doğrudan veya dolaylı olarak etkileşerek hücreleri oksidatif hasara karşı korumaktadırlar. Dolaylı olarak etki gösteren moleküller geçiş metallerini şelate ederek bu metallerin Haber-Weiss reaksiyonlarına katılmasına engel olur. Doğrudan etki eden moleküller, elektron vererek serbest radikalleri kararlı hale getirir. Böylece, biyolojik moleküllere saldırmasını önler (199). DMAA bileşiklerin enzimatik antioksidanlardan bazı üstünlükleri vardır. Küçük moleküller olduğu için hücre membranına penetre olabilir ve hedef moleküllerin çok yakınlarında lokalize olabilir. Ayrıca, çok çeşitli ROB'ne karşı

geniş spektrumlu bir antioksidan aktivite gösterirler. DMAA bileşikler, endojen veya eksojen kaynaklı olmak üzere iki çeşittir. Histidin dipeptidleri, GSH, ürik asit, lipoik asit ve bilirubin gibi endojen kaynaklı olanlar hücrede biyosentetik süreçler veya metabolik olaylar sonucu oluşurken, alfa tokoferol, askorbit asit, karotenoidler, flavonoidler ve mineraller gibi eksojen kaynaklı olanlar vücuda diyet ile dışarıdan alınmaktadır (197-199). Antioksidanlar, etki mekanizmalarına göre “önleyici antioksidanlar” ve “zincir kırıcı antioksidanlar” olarak sınıflandırılabilir (188,189).

2.4.4.1. Süperoksit Dismutaz

Süperoksit dismutaz (EC 1.15.1.1), oldukça reaktif $O_2^{\cdot-}$ radikalinin, H_2O_2 ve oksijene dismutasyonunu katalizleyen bir antioksidan enzimdir. İlk olarak 1969 yılında McCord ve Fridovich tarafından insan eritrositlerinde “eritrokuprein” olarak tanımlanmıştır. İnsanlarda sitozolik bakır-çinko süperoksit dismutaz (CuZn-SOD), mitokondrial mangan süperoksit dismutaz (Mn-SOD) ve ekstraselüler süperoksit dismutaz (EC-SOD) olmak üzere üç tip SOD mevcuttur (194). SOD, oldukça yüksek hızlı Ping Pong tipi bir mekanizma ile, aktif bölgesinde bulunan geçiş metal iyonunun oksidasyon ve redüksiyonu sayesinde $O_2^{\cdot-}$ radikalinin ortadan kaldırılmasını sağlar (200). SOD izozimlerinin, H_2O_2 ve potasyum siyanür (KCN)’e karşı hassasiyetleri değişmektedir. CuZn-SOD, siyanür tarafından tamamen inhibe edilir (200).

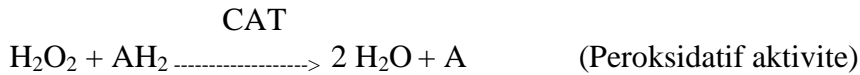
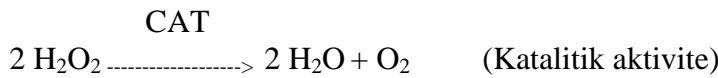


Mn-SOD, alt birimlerinde Mn atomu içeren, 96 kDa ağırlığında bir homotetramerdir (194). CuZn-SOD, yaklaşık 32 kDa ağırlığında birbirine benzer iki alt birimden oluşmaktadır. Histamin kalıntıları ile birbirine bağlanmış her bir alt birim aktif bölgesinde Cu ve Zn atomu içermektedir. CuZn-SOD’nin antioksidan savunma sisteminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Cu ve Zn suplementasyonu yapılmış deney hayvanlarında, güçlü immün yanıt ve yüksek SOD aktivitesi gözlenmiştir (189,200). EC-SOD, Cu ve Zn içeren tetramerik bir glikoproteindir. Plazma, lenf ve sinoviyal sıvıdaki SOD aktivitesinin büyük

kısından sorumlu olan EC-SOD, dokuların interstisyel boşluklarında ve ekstraselüler sıvıda bulunur (201).

2.4.4.2. Katalaz

Hücre içi H_2O_2 düzeyi pek çok enzim tarafından kontrol edilmektedir. Bunların en önemlileri CAT ve peroksidazlardır. CAT (EC 1.11.1.6), aktif bölgesinde ferriprotoporfirin içeren, her biri yaklaşık 60 kDa ağırlığında birbirine benzeyen dört üniteden oluşmuş tetramerik bir enzimdir (200,203). CAT, hem katalitik hem de peroksidatif aktiviteye sahiptir. Katalitik aktivitesi sayesinde H_2O_2 'nin, H_2O ve O_2 'e dönüşümünü sağlarken, peroksidatif aktivitesi sayesinde metanol, etanol, formaldehit, formik asit veya fenoller gibi hidrojen donörlerinin, H_2O_2 tarafından oksidasyonunu katalizler. Peroksidaz aktivitesi, katalitik aktivitesine göre oldukça yavaştır. CAT, 1 dk.'da 40 milyon H_2O_2 molekülünün su ve oksijene dekompozisyonunu katalizleyebilir (203).

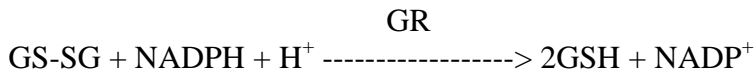
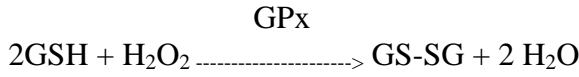


İnsanlarda karaciğer, böbrek ve eritrositlerde yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Bakır gibi ağır metallerin yarışmalı olmayan bir şekilde, siyanürün ise yarışmalı olarak CAT'ı inhibe edebileceği bildirilmiştir.

2.4.4.3. Glutatyon Peroksidaz

Glutatyon peroksidaz, H_2O_2 dahil hidroperoksitlerin GSH, tarafından redüksiyonunu katalizleyerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Monomerik yapılu fosfolipit hidroperoksit GPx hariç, bütün GPx enzimleri birbirine benzeyen dört birimden oluşan tetramerik bir yapıya sahiptirler. Her birim aktif bölgesinde substratın indirgenmesinde doğrudan rol oynayan selonosistein içermektedir. Bu nedenle GPx'in antioksidan özelliği büyük ölçüde selenyuma bağlıdır. Enzim

indirgenmiş selonosisteinin rejenerasyonu için nihai elektron donörü olarak GSH'ü kullanmaktadır.



Memelilerde GPx'in 5 izozimi bulunmaktadır. Pek çok yerde ifade (eksprese) edilmelerine rağmen, her birinin konsantrasyonu buldukları doku türüne göre değişmektedir (192,194). Sitozolik ve mitokondriyal GPx (cGPx veya GPx-1), yağ asidi hidroperoksitlerini ve GSH'ü kullanarak H₂O₂'i indirgerler. GPx-1 ve fosfolipit hidroperoksit GPx (PHGPx veya GPx-4), pek çok dokuda bulunur. GPx-4, hem sitozol hem de membran fraksiyonunda bulunur. GPx-4, peroksidede olmuş membranlar ve okside lipoproteinler tarafından üretilen fosfolipit hidroperoksitlerini, yağ asidi hidroperoksitlerini ve kolesterol hidroperoksitlerini doğrudan indirgeyebilmektedir. GPx-1 en çok eritrositler, böbrek ve karaciğerde GPx-4 ise renal epitel hücreler ve testislerde bulunmaktadır. Sitozolik GPx-2 ve ekstraselüler GPx-3 gastrointestinal kanal ve böbrekler haricindeki dokularda çok nadir bulunur. Son zamanlarda spesifik olarak farelerin epididimisinde selenyumdan bağımsız yeni bir GPx olan GPx-5 tespit edilmiştir (199,200). GPx, CAT ile aynı substratı (H₂O₂'yi) paylaşmasına rağmen tek başına etkin olarak lipit ve diğer organik hidroperoksitleri detoksifiye ederek düşük düzeydeki oksidatif strese karşı organizmanın en önemli koruma sistemini teşkil etmektedir (200).

2.4.4.4. Tiyoller

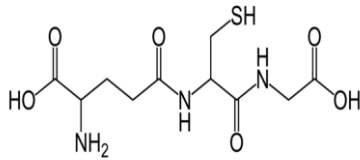
Tiyoller memelilerde redükleyici ajanlar olarak bulunan bileşiklerdir. En önemli tiyoller glutatyon (GSH), tiyoredoksin (Trx), asetamid ve asetil CoA'dır.

2.4.4.4.1. Glutatyon

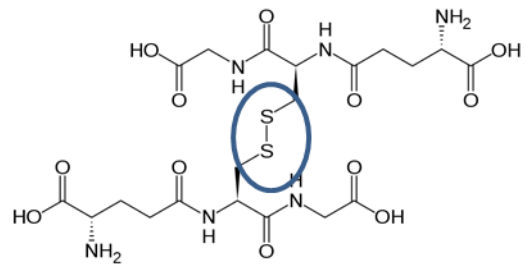
GSH, γ -L-glutamil-L-sisteinil glisin yapısında atipik bir tripeptiddir. Atipik olmasının nedeni sisteinin amin grubuyla glutamatın yan zincirindeki karboksil

grubu arasındaki γ bağıdır. GSH, vücutta L-sistein, L-glutamik asit ve glisinden sentezlenir. Hücrede redoks dengesinin sağlanmasında ve oksidatif strese karşı cevap verilmesinde temel role sahip bir tiyoldür (207,208).

İnsan plazması Trx1'e göre çok daha yüksek konsantrasyonlarda GSH içerir (1 μ M) ve diğer redüklenmiş plazma proteinlerinin de ek tiyol tamponlama kapasitesi vardır. Hayvan hücrelerinde GSH konsantrasyonu ortalama 5 mM'dır ve hücrelerdeki tiyol konsantrasyonunun çok büyük bir kısmını GSH oluşturur. GSH, özellikle de karaciğer hücrelerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur (209-211).



Şekil 2.4. GSH'in kimyasal yapısı



Şekil 2.5. GSSG'nin kimyasal yapısı

Vücutta redükte (GSH) ve okside (GSSG) halde bulunabilir. GSH ve GSSG'nin yapıları **Şekil 2.4** ve **Şekil 2.5**'de verilmiştir. GSH'daki sisteinin tiyol grubu ROB gibi stabil olmayan molekülleri redükleyebilir. Bu durumda kendisi de reaktif hale gelir ve iki reaktif GSH ile birleşerek glutatyon disülfiti (GSSG) oluştururlar. GSSG daha sonra glutatyon redüktaz ile tekrar GSH'a dönüşür. Sağlıklı hücre ve dokularda GSH havuzunun %90'ından fazlasını GSH oluşturur. Ciddi oksidan stres altında hücrenin GSSG'yi GSH'a indirgeme özelliği azalır ve böylece GSSG hücrede birikir. Artmış GSSG/2GSH oranı oksidatif stresin göstergesidir. Glutatyon sitozol, mikrozom ve mitokondride glutatyon S-transferaz (GST)larla katalizlenen çok sayıda konjugasyon ve redüksiyon reaksiyonunda substrat olarak görev alır (212).

Glutatyonun görevleri kısaca şöyle sıralanabilir (213-216):

- a. Serbest radikallerin ve ROB'nin uzaklaştırılması.
- b. Eksojen antioksidanların (Örneğin vitamin C, vitamin E) redükte formlarının sağlanması.
- c. Nitrik oksit siklusunun düzenlenmesi.
- d. DNA sentez ve onarımında, protein sentezinde, prostoglandin sentezinde, amino asit transportunda ve enzim aktivasyonunda gerçekleşen metabolik ve biyokimyasal olayların idamesi.
- e. Demir metabolizmasının doğru idamesi.

2.4.4.4.2. Tiyoredoksin Redüktazlar

Tiyoredoksin redüktaz (TrxR), Trx'leri redüklediği bilinen tek enzimdir (217). TrxR'lar hücre proliferasyonu ve apoptoz dahil birçok biyolojik olayı regüle eden Trx'i redükleyebilen bilinen yegane enzimler oldukları için büyük biyolojik öneme sahiptirler. Trx'le beraber H₂O₂'nin oluşturduğu hasardan organizmayı korurlar ve oluşabilecek hasarın onarılmasında görev alırlar (218,219). Bu durumda TrxR'lerin hücre büyümesini regüle ettikleri söylenebilir (218-220). Bu etkilerinin dışında seleniti redükleyen enzimler olarak selenyum fizyolojisinde önemli role sahiptirler (219). TrxR aktivitesinin normal fizyolojik düzeylerin altına inmesi veya inhibe edilmesi hücre büyümesinin inhibisyonuna neden olur Ayrıca TrxR aktivitesinin romatoid artrit, Sjögren sendromu, kazanılmış bağışıklık eksikliği sendromu (AIDS) ve çeşitli kanserlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (218,220,221).

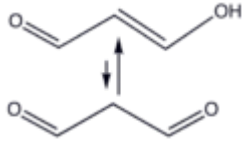
2.4.5. Lipit Peroksidasyonu

Lipit peroksidasyonu (LP), kısaca membran lipitlerinin oksidatif hasarla bozulması olayı olarak tanımlanabilir. LP'nun biyolojik membranlardaki sonuçları, membran akışkanlığının değişmesi, membran potansiyelinin düşürülmesi, H⁺ ve diğer iyonlara permeabilitesinin artması ve membranın yırtılarak hücre içeriğinin ve lizozomal hidrolitik enzimlerin dışarıya salınması şeklinde görülür. Çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest ve ester formlarının ve kolesterolün in vivo olarak lipit peroksidasyon için iyi birer substrat olduğu belirtilmiştir ve bu maddeler birçok enzimatik veya non-enzimatik mekanizmayla okside olarak çok geniş yelpazede

ürünlerin oluşmasına neden olur (222). LP sonucu oluşan malondialdehit (MDA) başta olmak üzere 4-hidroksialkanellerin de toksik etkilere sahip oldukları gösterilmiştir (223). Her ne kadar lipit peroksidasyon ürünleri sitotoksositeye neden olsa da subletal konsantrasyonlarının selüler adaptif cevapları indüklediği ve belirli antioksidan bileşik ve enzimlerinin indüksiyonu ile oluşabilecek oksidatif strese karşı toleransı artırabilecekleri de belirtilmiştir. Bu adaptif cevap hem kimyasal olarak reaktif 4-hidroksi-2-nonenal ve 15-deoksi-delta-12,14-prostaglandin J2 gibi α,β -doymamış karbonil bileşikleri; hem de kimyasal olarak stabil hidroksotadekadienoik asit, hidroksilkolesterol, ve lisofosfatidilkolin bileşikleri ile de gözlenilebilmektedir (224,225). Aynı zamanda lipit peroksidasyon ürünlerinin redoks sinyalleşme molekülleri olarak davrandıkları belirlenmiştir (226). LP ve reaktif oksijen ve azot bileşiklerinin gen ekspresyonunu regülasyonunda ve hücrel sinyalleşme yollarında haberci olarak görev aldıkları da bilinmektedir (227). LP'nun bu ikili fonksiyonu lipit peroksidasyon ve de daha genel olarak bakıldığında oksidatif stresin in vivo olarak hem zararlı, hem de faydalı etkilerinin olabileceğini göstermektedir (228,229).

2.4.5.1. Malondialdehit

Tiyobarbitürik asit reaktif bileşikleri (TBARS) ve malondialdehit (MDA) 30 yıldan daha uzun bir süredir LP'nun göstergesi olarak kullanılmaktadır. Ölçümleri basit ve ucuzdur. Yapısı **Şekil 2.6.**'da görülen MDA okside lipitlerin dekompozisyon ürünü olarak oluşan bir aldehittir. MDA'nın enolat iyon formunun fizyolojik pH'larda reaktivitesi düşüktür; ancak proteinler, RNA ve DNA gibi hücrel makromoleküller ile reaksiyona girebilir (230,231). Birçok araştırmada MDA'nın proteinleri modifiye ettiği ve DNA ile reaksiyona girerek deoksiguanozin ve deoksiadenin ile katım ürünleri oluşturduğu gösterilmiştir (232-234). Günümüzde MDA, lipitlerin oksidatif hasarının geçerli bir biyogöstergesidir ve ölçümü spektrofotometrik, spektrofotometrik veya kromatografik yöntemlerle yapılabilmektedir. Saklama koşulları TBARS düzeylerini etkilebileceği için örnek alımı sonrası koşullara dikkat edilmelidir. Spektrofotometrik olarak ölçülen TBARS'dır. Bu analizde tiyoarbitürik aside reaktivite gösteren diğer bazı bileşiklerin de ölçümü yapılmaktadır; ancak bulunan TBARS düzeyleri MDA düzeyleri ile her zaman paraleldir (235).



Şekil 2.6. Malondialdehit molekülünün kimyasal yapısı

2.4.5.2. F2-isoprostan

F2-isoprostanlar, insanlarda *in vivo* olarak oluşan lipit peroksidasyon ürünlerinin bir çeşidini oluşturmaktadır. IsoP, çoklu doymamış yağ asiti olan araşidonik asitin peroksidasyonu sonucu oluşan prostaglandin benzeri moleküllerdir. Siklooksijenaz enzimleri ile oluşan prostaglandinlerin aksine F2-IsoP serbest radikallerin etkisi ile araşidonik asitten enzimatik olmayan bir yolak ile oluşur. Araşidonik asitin oksidasyonu sonucu toplam 64 farklı F2-IsoP izomeri oluşabilir. F2-IsoP, oksidatif stres statüsünün değerlendirilmesinde kullanılan en güvenilir göstergelerden biridir. F2-IsoP, ilk olarak fosfolipitlerde esterleri halinde oluşturulur. Daha sonra fosfolipazlar tarafından serbest hale getirilerek salınır. F2-IsoP, esterleri halinde bütün normal biyolojik dokularda ve serbest halde bütün normal biyolojik sıvılarda bulunmaktadır. Bu nedenle sağlıklı insanlardaki F2-IsoP düzeyleri, oksidatif stresin fizyolojik düzeylerini göstermektedir (224). F2-IsoP ölçümünün, oksidatif stresin diğer biyogöstergelerinden birtakım üstünlükleri vardır. Bunlar (124,224): 1) Kimyasal olarak stabildirler 2) LP'nun spesifik ürünleridir 3) *In vivo* olarak oluşmaktadırlar 4) Oksidan hasarın oluşturulduğu deney hayvanlarında, F2-IsoP düzeylerinin belirgin bir şekilde arttığı gösterilmiştir 5) F2-IsoP diyetdeki lipit içeriğinden etkilenmemektedir 6) Girişimsel olmayan bir yöntem ile alınan idrar ve dışarıya verilen hava örneklerinde de tespit edilebilmektedir.

Oksidatif stresin biyogöstergesi olan F2-IsoP'ların aynı zamanda çeşitli biyolojik etkileri de vardır. F2-IsoPs'ın biyolojik etkileri hakkındaki bilgilerin çoğu güçlü bir vazokonstrüktör olan 15-F_{2t}-isoprostan ile ilgilidir. Sıçanlarda F2-IsoP'ların glomerüler filtrasyon hızı ve renal kan akımını %40-45 oranında azalttığı ve retinal vasküler endotel hücre ölümünü indüklediği bildirilmiştir (124,199).

F2-IsoP'ların düzeylerinin belirlenmesi için çok çeşitli ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında gaz kromatografisi negatif kimyasal iyonizasyon kütle spektrometrisi (GC/NCI-MS), gaz kromatografisi kütle spektrometrisi (GC/MS)

gibi kütle spektrometrik yöntemler yüksek hassasiyet ve duyarlılık gösteren yöntemler olmasına rağmen ön işlemleri fazla ve pahalıdır. İmmünolojik esasa dayalı alternatif yöntemler de geliştirilmiştir. Bu sayede ticari olarak satılan immüno-assay kitler ile F2-IsoP düzeyleri kolaylıkla tespit edilebilmektedir (124,199).

2.4.5.2. Protein Oksidasyonu

Protein oksidasyonu, ROB ile doğrudan veya oksidatif stresin sekonder ürünleri ile reaksiyonu sonucu dolaylı olarak indüklenen, proteinlerin kovalent modifikasyonu olarak tanımlanmaktadır (226). ROB'nin üretimine neden olan tüm reaksiyonlar ve ajanlar protein oksidasyonuna yol açabilmektedir. Oksidatif protein modifikasyonları almaçlar, sinyal ileti mekanizmaları, taşıma sistemleri ve enzimler dahil proteinlerin rol oynadığı birçok hücrel fonksiyonları etkileyebilir (227). Oksidatif proteinlerin yaşlanma ile birlikte arttığı görülmüştür. Bu konuda yapılan çalışmalar protein karbonil miktarının, okside metiyoninin, protein hidrofobisitesinin, çapraz bağlı protein ve glukozillenmiş protein miktarının yaşa bağlı olarak arttığını ortaya çıkartmıştır. Buna karşılık, protein oksidasyonunu yavaşlatan etmenlerin canlıların yaşam sürelerini uzattıkları bilinmektedir (228).

2.4.5.2.1. Protein Oksidasyonunun Türleri

Proteinler birçok farklı mekanizma ile okside olabildiklerinden birden fazla protein oksidasyon türü vardır (236). Proteinlerin oksidatif modifikasyonları, oksitlenen rezidünün ve oluşan ürünün özelliğine göre iki gruba ayrılır (237):

1. Global Modifikasyon: Birden çok rezidünün değişmesiyle oluşur. Bu reaksiyonlar sonucunda birden çok ürün oluşur. Örneğin; karbonil gruplarının oluşumu global modifikasyondur.

2. Spesifik Modifikasyon: Hem oksitlenen rezidünün, hem de oluşan ürünün oldukça spesifik olduğu modifikasyonlardır. Ditirozin oluşumu bu tip modifikasyona örnektir.

Proteinlerin oksidatif modifikasyonunun pek çok farklı tipi olduğundan, protein oksidasyonu için tek evrensel biyomarkör yoktur (236). ROB'nin proteinlerle etkileşimi sonucunda histidin, prolin, arjinin, ve lizin gibi çok sayıda aminoasit kalıntısında ve/veya peptid omurgasında meydana gelen hasar sonucunda çeşitli

protein oksidasyon ürünleri meydana gelir. Ancak, protein oksidasyonunun en yaygın olarak ölçülen ürünü protein karbonilleridir (236,238-240). Bunun nedenleri arasında protein karbonil gruplarının birçok farklı mekanizma ile ortaya çıkabilmesi, stabil olması, basit ama duyarlı yöntemlerle ölçülebilir olması sayılabilir (241). Karbonil düzeylerinin saptanması, oksidatif protein hasarını belirlemede duyarlı bir yöntem olmasına rağmen belirli bir aminoasit için spesifik değildir (242).

2.4.6. Obezite ve Oksidatif Stres İlişkisi

Obezite vakalarında artan oksidatif stresin, obezitenin neden olduğu düşünülen kardiyovasküler hastalıklar ve Tip 2 diyabet gibi uzun süreli komplikasyonların patogeneğinde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Obezitede oksidatif stres biyogöstergeleri ile VKİ, vücut yağ yüzdesi, LDL oksidasyonu ve trigliserit düzeyleri arasında ilişki bulunmuştur. Antioksidan savunma sisteminin kapasitesi vücuttaki yağ yüzdesi düzeyine göre azalmaktadır. Yağ ve karbonhidrat içeriği yüksek diyetin obezlerde önemli düzeyde oksidatif stres ve inflamasyonu indüklediği gösterilmiştir (243). ROB'nin pankreasta bulunan β -hücrelerden insülin sekresyonu ve iskelet dokusu ve adipoz dokudaki glukoz transportunu bozarak obezitede karşılaşılan yaygın bir durum olan insülin rezistansına neden olabileceği belirtilmiştir (244,245). Azalmış insülin hassasiyeti metabolik sendromun altında yatan ana nedenlerden birisidir (246,247). Obez farelerde yapılan çalışmalarda oksidatif stresin metabolik sendrom gelişimini erken dönemde tetikleyen etmenlerden biri olabileceği gösterilmiştir (244). Oksidatif stres ile indüklenen kontrolsüz adipokin üretimi metabolik sendrom gelişimine katkı yapan mekanizmalardan biridir. Obeziteden bağımsız olarak metabolik sendrom da tek başına oksidatif stresi indüklemektedir (248). Metabolik sendrom ise kardiyovasküler kalp hastalık riskini önemli ölçüde artırmaktadır (249).

Obezitenin indüklediği oksidatif stres varlığına ilişkin yetişkinlerde son yıllarda yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır (12-14). Çocukluk çağında gözlenen obezitede de oksidan/ antioksidan statü değişiklikleri ve bu değişikliklerin obeziteyle ilişkili komplikasyonların gelişiminde olası rolü, özellikle son yıllarda yapılan çalışmaların ilgi konusu olmuştur. Ancak yetişkinlere oranlara tüm

oksidan/antioksidan statü parametrelerinin kapsamlı olarak değerlendirildiği çalışmalar sınırlıdır (16-24).

2.4.6.1. Obezitede Serbest Radikal Oluşum Mekanizmaları

2.4.6.1.1. Diyet: Kalori alımı enerji sarfiyatını aştığı zaman Kreb's döngüsü aktivitesi artar ve buna bağlı olarak aşırı ROB oluşumu söz konusu olur. Bu nedenle yağlı ve karbonhidrat içeriği yüksek besin öğelerinin fazla miktarda tüketilmesi, ROB oluşumunu indüklemektedir. 75 g glukoz alımının lökositlerde oluşan $O_2^{\cdot-}$ miktarını ve buna bağlı olarak ekstraselüler ortama geçen ROB'ni artırdığı gösterilmiştir. Krema gibi doymuş yağların da buna benzer etki gösterdiği bildirilmiştir (250-252). Üstelik yağlı ve karbonhidratlı besin öğeleri tüketimi sonucu oluşan oksidatif stresin obezlerde, normal kilolu insanlara göre daha şiddetli ve daha uzun etki oluşturduğu tespit edilmiştir (253).

2.4.6.1.2. Metabolik Olaylar: ROB'nin oluşum mekanizması nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz (NOX) sistemi gibi özgün metabolik sistemleri ve lipoksijenaz ve ksantinoksidaz gibi diğer oksidazların etkilerini içermektedir. Adipositlerde artmış NOX aracılıklı ROB üretiminin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Hipoksi, TNF- α gibi inflamatuvar sitokinler ve endoplazmik retikulum (ER) stresinin, NOX4 mRNA upregülasyonunu indüklediği gösterilmiştir. Bu nedenle hem NOX4 ekspresyonunun hem de NOX4'ün substratı NADPH'ın artması adipoz dokuda oluşan $O_2^{\cdot-}$ 'nin artmasına katkı sağladığı bildirilmiştir (254-256).

Mitokondriyal solunumda yer alan elektron transport sistemi hücre içinde üretilen ROB'nin ana kaynağıdır. ROB oluşmasına neden olan, oksijene eşlenmemiş elektron transferi normal fizyolojik şartlarda bile olmaktadır. Aşırı miktarda serbest yağ asitleri mitokondride eşlenmemiş elektron içeren bileşiklerin oluşumuna neden olduğu için obezite, adiposit mitokondrisi düzeyinde artmış oksidatif stres ile ilişkilendirilmektedir (257-261).

Peroksizomlar fazla miktarda CAT içermelerine rağmen yağ asitlerinin metabolizması sırasında, peroksizomlarda yan ürün olarak oluşan H_2O_2 bazı patolojik durumlarda oksidatif strese neden olabilir (262).

Endoplazmik retikulum protein sentezinden sorumludur. Ayrıca lipit ve protein metabolizmasında da görevleri vardır. Enerji bağımlı olan bu olaylar sırasında hücre içinde ER lümenin redoks statüsüne bağlı olarak ROB oluşmaktadır. Obezitede görülen aşırı yağ depolanması, ER'un aktivitesini artırarak hücre içinde oluşan ROB'nin miktarının artmasına neden olabileceği tespit edilmiştir (263).

2.4.6.1.3. Nitrik oksit sentetaz: Nitrik oksit (NO), L-arjinin'den nitrik oksit sentetaz (NOS) aracılığıyla üretilir. Endotelyal NOS, nöronal NOS ve indüklenebilir NOS olmak üzere üç farklı NOS izoformu tanımlanmıştır. Diğerlerinin aksine indüklenebilir NOS adipositler dahil pek çok hücre türünde inflamatuvar sinyallerle indüklenebilir. Adipositlerde oluşan fazla miktarda NO, O₂⁻ ile birleşerek peroksinitrit ve ·OH radikallerinin oluşmasına neden olmaktadır (264).

2.4.6.1.4. Sitokin Üretimi: Adiposit ve preadipositlerin, TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri ürettikleri gösterilmiştir. Bu sitokinler monosit ve makrofajlar tarafından üretilen ROB ve RNB'nin potent stimülatörleridir. Bu nedenle sitokin konsantrasyonunun artması ROB'nin üretimini artırarak oksidatif strese neden olabilir (265).

2.4.6.2. Çocuklarda Obezite- Oksidatif Stres İlişkisi Üzerine Yapılan Çalışmalar

Geçmiş yıllarda yetişkinlerde obezitenin indüklediği oksidatif stresle ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır (12-14). Ancak obez çocukların oksidan/ antioksidan statü değişikliklerini değerlendiren çalışmalara ilgi son yıllarda artış göstermiştir. Bu çalışmaların çoğu oksidan/ antioksidan statünün farklı komponentlerinin değerlendirildiği obez ve normal çocukların karşılaştırıldığı kesitsel çalışmalardır. Erdeve ve ark.'ları, obez çocuklarda CuZn-SOD aktivitesinde sağlıklı çocuklara göre anlamlı bir artış tespit etmişlerdir (16). Çocukluk çağında görülen obezitenin neden olduğu oksidatif strese ilişkin ilk çalışma olduğu belirtilen bu araştırmada sadece CuZn-SOD aktivitesi ölçülmüş ve glukoz ve lipit profilleri ile birlikte değerlendirilmiştir. 24 obez ve 24 sağlıklı çocukta yapılan başka bir çalışmada, obez çocuklarda peroksil radikal oluşumunun da arttığı bildirilmiştir (17). Aynı araştırmacı grubu 2006 yılında, oksidan aracılıklı protein hasarının bir göstergesi olan ileri

oksidasyon protein ürünlerinin (AOPP) obez çocuklarda kontrole göre anlamlı düzeyde yüksek bulunduğunu rapor etmişlerdir (266). Yaşları 10-18 arasında değişen 512 obez çocukta yapılan bir diğer çalışmada, LP göstergesi olarak MDA ve konjuge dien düzeyleri değerlendirilmiş; sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı artış olduğu belirlenmiştir (267). Oksidatif hasar parametreleri ile birlikte antioksidan savunma sistemi değişkenlerini birlikte değerlendiren çalışmalar da bulunmaktadır. Zhu ve ark'ları aşırı kilolu ve obez çocuklarda vitamin C ve vitamin E gibi antioksidan vitamin düzeylerini, SOD ve CAT aktivitesini, ayrıca MDA düzeylerini tayin etmişlerdir. Sonuç olarak aşırı kilolu ve obez çocukların antioksidan vitamin ve enzim düzeyleri kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı olarak düşük, MDA düzeyleri ise anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (268). Eşlik eden hastalığı (komorbidite) olmayan obez çocuklarda yapılan ve diğer çalışmalara oranla daha kapsamlı bir çalışma niteliğinde olan bir diğer araştırmada, obez çocuklarda MDA, karbonil grubu, GPx aktivitesi, GSH düzeyi, α -tokoferol ve β -karoten düzeyleri tayin edilmiştir. Sonuçlar, VKİ z-skoru arttıkça oksidatif stresin de arttığına işaret etmektedir. Araştırmacılar vücutta adipoz doku birikiminin, artmış oksidatif stresin ana sorumlusu olabileceğini rapor etmişlerdir (18). Diğer taraftan, obez çocuklarla yapılan farklı çalışmalarda antioksidan enzim aktivitelerinde azalma yönünde sonuçlar da elde edilmiştir (269). Çocukluk dönemi obezitesinde GSH düzeyleriyle ilgili kısıtlı sayıda veri bulunmaktadır, mevcut veriler GSH düzeylerinin azaldığını göstermektedir (18). Oksidatif stres parametreleri ile metabolik risk etmenleri arasındaki korelasyonların da incelendiği çalışmalar sınırlıdır. F2-IsoP düzeyleri ile sistolik kan basıncı arasında pozitif bir ilişki; MDA düzeyleri ile HDL-kolesterol düzeyleri arasında negatif bir korelasyon; AOPP'nin düzeyleri ile trigliserit düzeyleri arasında pozitif ve HDL-kolesterol düzeyleri arasında negatif bir ilişkinin varlığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (18,21,270).

Çocukluk obezitesi-oksidatif stres arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmalar oksidan/ antioksidan statünün tüm parametrelerini kapsayacak düzeyde kapsamlı olmamakla birlikte, obezitenin neden olduğu düşünülen kardiyovasküler hastalıklar ve Tip 2 diyabet gibi uzun süreli komplikasyonların patogenezinde oksidatif stresin rol oynayabileceği düşündürür niteliktedir ve mevcut bulgular, oksidatif stres biyogöstergelerinin prognostik önemi olabileceğine işaret etmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

1,1,3,3-tetraetoksiopropan (TEP)	Sigma-Aldrich
2-tiyobarbitürik asit (TBA)	Sigma-Aldrich
Beckman Counter Kiti	Beckman Counter
Butillenmiş hidroksi tolüen (BHT)	Sigma-Aldrich
Disodyum etilendiamintetraasetik asit	Sigma-Aldrich
Glutasyon redüktaz	Sigma-Aldrich
Glutasyon, indirgenmiş form	Sigma-Aldrich
Hidroklorik asit (HCl)	Merck
İdrar 8-epi-prostaglandin F _{2α} enzim immunoassay kiti (ELISA)	Bioxytech
Katalaz kiti	Cayman
Liaison kiti	Diasorin Liaison
Metanol	Sigma-Aldrich
n-butanol, % 99	Merck
Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat, indirgenmiş form (NADPH)	Sigma-Aldrich

Potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4)	Sigma-Aldrich
Potasyum ferrisiyanür [$\text{K}_3(\text{FeCN}_6)$]	Merck
Potasyum hidroksit	Sigma
Potasyum siyanür (KCN)	Merck
Protein karbonil kiti	Cayman
Protein miktar tayini kiti (BCA kiti)	Sigma
Sodyum Hidroksit (NaOH)	Sigma
Sodyum azid	Sigma-Aldrich
Sodyum bikarbonat	Sigma
Süperoksit dismutaz kiti	Cayman
t-butil hidroperoksit	Aldrich
Tiyol kiti	Cayman
Trikloro asetik asit (TCA)	Merck
Tris (hidroksimetil) aminometan	Merck

3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

Coulter Analyzer AU680 Series	Beckman Coulter
Buz makinesi	Scotsman AF- 100
Buzdolabı	Arçelik
CLIA Analyzer	Diasorin Liaison
Deiyonize su cihazı	Barnstead EASYpure UV
Derin dondurucu (-20 C°)	Arçelik, AEG-1350S
Derin dondurucu (-80 C°)	Revco ULT1386-5-V36 Molecular Devices
ELISA	SPECTRAMax M2, DENLEY Inst.
ELISA karıştırıcısı	Tecan
Ependorf tüpü	Kapaklı, 1,5 ml
Etüv	Dedeoğlu
Hassas terazi	Mettler
Hassas terazi	AND GR- 202
Kapaklı polipropilen tüp	16 x100 mm
Kapaklı cam tüp	16 x100 mm
Kolon (Oktadodesil silikajel C18, 25 cm X 4,6 mm, partikül büyüklüğü 5 µm)	Hichrom

Koruyucu kolon (Oktadodesil silikajel C18, 1 cm)	Hichrom
Manyetik karıştırıcı	Stuart Scientific
Mikro pipet 10, 20, 100, 200, 1000 µl	Eppendorf, Mettler, Finnpipette
Mikrosantrifüj cihazı	Hettich
pH metre	NEL, pH 890
pH metre elektrodu	Hanna, HI 1131
Santrifüj cihazı	Hettich Universal 30RF, Barnstead, SIGMA 3K30
Spektriflorometre	Molecular Devices SPECTRAMax M2
Spektrofotometre	UV-1601 Shimadzu BioRad Smart
Spektrofotometre küveti	1 ml, plastik, quartz
Su banyosu	Kotterman Labortechnik
Terazi	Schimadzu Libror EB- 330D
Ultrasonik banyo	Ellma Transsonic 460/H
Vorteks	Janke & Kunkel VF 2
Yatay çalkalayıcı	Heidolph Rotamax 120 Instruments
Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) cihazı	Agilent 1100 series

3.3. Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanışı

3.3.1. Eritrosit Glutatyon Peroksidaz Aktivitesi Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler

Tris-EDTA-Sodyum azid tamponu (pH 7,6): 50 mM Tris, 1 mM disodyum EDTA ve 4 mM sodyum azid içerir. 3,029 g tris (hidroksimetil) aminometan, 186,1 mg disodyum EDTA ve 130 mg sodyum azid tartılır. Balon joje içerisinde deiyonize su ile çözülerek hacmi 500 ml'ye tamamlanır. pH değeri 7,6'ya ayarlanır. Çözelti 4 °C'de 2 ay dayanıklıdır.

Redükte glutatyon çözeltisi (150 mM): 46,1 mg GSH, 1 ml Tris-EDTA-Sodyum Azid tamponunda çözülür. Her deney günü taze hazırlanır.

NADPH çözeltisi (8,4 mM): 7 mg NADPH tartılarak, 1 ml Tris-EDTA-Sodyum azid tamponunda çözülür. Her deney günü taze hazırlanır.

Glutatyon redüktaz çözeltisi (200 U/ml): Glutatyon redüktaz çözeltisinden (168 U/mg protein, 2,7 mg protein/ml) 220,75 µl alınarak Tris-EDTA-Sodyum azid tamponuyla 500 µl'ye tamamlanır. Her deney günü taze hazırlanır.

t-butil hidroperoksit çözeltisi (30 mM): 100 µl %70 (h/h) t-butil hidroperoksit alınarak deiyonize su ile 25 ml'ye tamamlanır. Her deney günü taze hazırlanır.

Drabkin I çözeltisi (Double Drabkin): 1,6 mM KCN, 1,2 mM $K_3[Fe(CN)_6]$ ve 23,8 mM $NaHCO_3$ içerir. 0,052 g KCN, 0,197 g $K_3[Fe(CN)_6]$ ve 0,999 g $NaHCO_3$ tartılarak 0,5 L deiyonize su içerisinde çözülür. Çözelti ışıktan korunarak saklanmalıdır. Oda ısısında 4 hafta dayanıklıdır.

3.3.2. Eritrosit CuZnSOD Aktivitesi Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler

Eritrosit CuZnSOD aktivitesi ticari olarak satın alınan “Süperoksit Dismutaz Kiti” kullanılarak tayin edilmiştir. Aşağıda kitin içinde bulunan çözeltiler ile ilgili bilgi verilmiştir.

Yöntem tamponu: 0,1 M dietilen triamin pentaasetik asit (DTPA) ve 0,1 M hipoksantin içeren 50 mM Tris-HCl tamponudur (pH 8,0). 3 ml yöntem tamponu 27 ml deiyonize su ile dilüe edilerek kullanılmıştır. 4 °C’de 6 ay dayanıklıdır.

Örnek tamponu: 50 mM Tris-HCl (pH 8,0) tamponudur. Ticari kit içinde bulunan tampo çözeltiden 2 ml alınıp, 20 ml’ye deiyonize su ile dilüe edilmiştir. SOD standartlarının hazırlanmasında, ksantin oksidaz ve eritrosit örneklerinin dilüsyonunda kullanılmıştır. 4 °C’de 6 ay dayanıklıdır.

Radikal Dedektörü: Tetrazolyum tuzu çözeltisidir. Kit içinde bulunan radikal dedektöründen 50 µl alınarak, 20 ml’ye yöntem tamponu ile tamamlanmıştır. Işıktan korunarak 2 saat içerisinde kullanılmalıdır.

SOD stok ve standart çözeltileri (125 U/ml): Kit içinde bulunan sığır eritrosit SOD stok çözeltisinden (125 U/ml) 20 µl alınarak örnek tamponu ile 2 ml’ye seyreltilmiştir. Hazırlanan bu ara stok çözeltisinden (1,25 U/ml) hesaplanan miktarlarda alınıp, örnek tamponu ile 1 ml’ye tamamlanmış ve 0,025, 0,05, 0,1, 0,15, 0,2 ve 0,25 U/ml SOD aktivitesi içeren bir dizi standart çözeltisi hazırlanmıştır. Standart çözeltiler taze olarak hazırlanmalıdır.

Ksantin Oksidaz: Kit içinde bulunan ksantin oksidaz çözünmüş ve 50 µl enzim üzerine 1,95 ml örnek tamponu eklenerek hazırlanmıştır. Dilüe enzim bir saat dayanıklıdır. Buzda bekletilmeli ve çözünen enzim tekrar dondurulmamalıdır.

3.3.3. Eritrosit Katalaz Aktivitesinin Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler

Eritrosit CAT aktivitesi ticari olarak satın alınan “Katalaz Kiti” kullanılarak tayin edilmiştir. Aşağıda kitin içinde bulunan çözeltiler ile ilgili bilgi verilmiştir.

Yöntem tamponu: 100 mM potasyum fosfat (pH 7,0) tamponudur. Kit içinde bulunan tampondan 2 ml alınıp, 18 ml deiyonize su eklenerek hazırlanmıştır. 4 °C'de 2 ay dayanıklıdır.

Örnek tamponu: 1 mM EDTA ve % 0,1 sığır serum albumin içeren 25 mM potasyum fosfat (pH 7,5) tamponudur. Kit içinde bulunan tampon çözeltisinden 5 ml alınıp, 45 ml deiyonize su eklenerek hazırlanmıştır. Örneklerin dilüsyonunda ve formaldehit standartları ile CAT pozitif kontrol çözeltisinin hazırlanmasında kullanılmıştır. 4 °C'de 2 ay dayanıklıdır.

Formaldehit stok ve standart çözeltileri: kit içinde bulunan formaldehit stok çözeltisinden 10 µl alınıp, 9,99 ml örnek tamponu eklenerek 4,25 mM'lık ara stok çözeltisi hazırlanmıştır. Stok çözeltisinden gerekli miktarlarda alınıp örnek tamponu ile 1 ml'ye tamamlanarak 5, 15, 30, 45, 60 ve 75 µM konsantrasyonunda bir seri standart çözeltisi hazırlanmıştır.

Pozitif Kontrol: Sığır karaciğerinden elde edilmiş liyofilize toz halinde bulunan CAT enzimi pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Kit içinde bulunan vial içeriği, 2 ml örnek tamponu ile çözülmüş, 100 µl alınarak, 1,9 ml örnek tamponu ile seyreltilmiş ve kullanıma hazırlanmıştır. Kit protokolüne göre uygulandığı zaman hazırlanan bu çözeltinin absorbans değeri yaklaşık 0,29 bulunması gereklidir. Dilüe edilmiş enzim buzda bekletilmeli ve 30 dk içinde çalışılmalıdır. Kullanılmayan kısım . -20 °C'de 1 ay dayanıklıdır.

Potasyum hidroksit (10 M): Vial içerisinde bulunan KOH pelletleri 4 ml soğuk deiyonize su ile çözümlenerek hazırlanmıştır. 4 °C'de 3 ay dayanıklıdır.

Hidrojen peroksit (35,28 mM): Vial içerisinde bulunan 8,82 M'lık hidrojen peroksit çözeltisinden 40 µl alınıp, 9,96 ml deiyonize su eklenerek hazırlanmıştır. Hazırlanan çözelti 2 saat içerisinde kullanılmalıdır.

Purpald (Kromajen): 0,5 M HCl içerisinde hazırlanmış “4-amino-3-hidrazino-5-merkapt-1,2,4-triazol” çözeltisi kit içinde kullanıma hazır halde bulunmaktadır.

Potasyum periyodat: 0,5 M KOH içerisinde çözünmüş halde bulunan potasyum periyodat çözeltisi kullanıma hazır halde bulunmaktadır.

3.3.4. Plazma MDA Düzeylerinin Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler

Hidroklorik asit çözeltisi (0,1 M): % 37’lik HCl çözeltisinden 0,828 ml alınarak deiyonize su ile 100 ml’ye tamamlanmıştır.

Sodyum hidroksit çözeltisi (10 N): 10 g NaOH’nin 25 ml deiyonize suda çözülmesi ile hazırlanmıştır.

TEP stok çözeltisi (4,263 mM): 5 ml 0,1 M HCl çözeltisine 5 µl TEP eklenmiş, karıştırıldıktan sonra 95 °C’lik su banyosunda 5 dk hidroliz edilmiştir. 1/100 oranında deiyonize su ile seyreltilerek $\lambda=200-300$ nm arasında spektrumu alınmıştır. 245 nm (λ_{max})’de verdiği absorbans değerine göre konsantrasyonu hesaplanmıştır ($\epsilon=13700$ L/mol/cm).

TEP ara stok çözeltisi (42,63 µM): TEP stok çözeltisinden 50 µl alınıp üzerine 4,95 ml deiyonize su ilave edilerek hazırlanmıştır.

TEP standart çözeltileri (75, 150, 375, 750, 1500, 2250 nM): TEP ara stok çözeltisinden hesaplanan miktarlarda alınıp, deiyonize su ile 2 ml’ye tamamlanarak hazırlanmıştır.

TBA çözeltisi (% 1 a/h): 1 g TBA tartılmış, üzerine 0,5 ml 10 N NaOH eklenip deiyonize su ile hacmi 100 ml’ye tamamlanmıştır. Çözelti deneyin yapılacağı gün taze olarak hazırlanır ve ışıktan korunur.

BHT çözeltisi (500 µg/ml): 25 mg BHT'in tartılıp 50 ml metanol içerisinde çözülmesi ile hazırlanmıştır. Çözelti ışıktan korunarak saklanır.

TCA çözeltisi (% 10 a/h): 10 g TCA tartılmış ve deiyonize su içerisinde çözülerek hacmi 100 ml'ye tamamlanmıştır.

Potasyum dihidrojen fosfat-KOH tamponu (50 mM, pH:7.0): 1,33 g KOH tartılmış, 500 ml deiyonize suda çözülerek 50 mM'lık bazik çözelti hazırlanmıştır. 4 g KH_2PO_4 tartılıp 500 ml deiyonize suda çözülmüş, ve 50 mM'lık asidik çözelti hazırlanmıştır. Her iki çözelti uygun oranlarda karıştırılarak pH'sı7,0'a ayarlanmıştır.

3.3.5. İdrar F2-isoprostan Düzeylerinin Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler

İdrar F2-isoprostan düzeyleri ticari olarak satın alınan "İdrar İsooprostan ELISA Kiti" kullanılarak tayin edilmiştir. Aşağıda kitin içinde bulunan çözeltiler ile ilgili bilgi verilmiştir.

Substrat: Kullanıma hazır halde kit içinde bulunan tetrametilbenzidin çözeltisidir.

Dilüsyon tamponu: Standartların hazırlanması ve örneklerin dilüe edilmesinde kullanılmak üzere kit içerisinde hazır halde bulunmaktadır.

Horse radish peroksidaz (HRP) Konjugatı: Kit içinde bulunan çözeltiden 240 µl alınıp, üzerine 11,760 ml dilüsyon tamponu eklenerek hazırlanmıştır.

Yıkama tamponu: Kit içinde bulunan yıkama tamponunun 40 ml'sine 160 ml deiyonize su eklenerek kullanıma hazır hale getirilmiştir. Kuyucukların yıkanması için kullanılmıştır.

Stop solüsyonu: Kit içinde kullanıma hazır halde bulunan 3 M sülfirik asit çözeltisidir. Reaksiyonu durdurmak için kullanılır.

F2 isoprostan standart çözeltileri: Kit içinde hazır halde bulunan 1 µg/ml'lik stok çözeltiden hesaplanan miktarlarda alınıp, dilüsyon çözeltisi ile 2 ml'ye tamamlanarak 0,05, 0,1, 1, 5, 10, 50, 100 ng/ml konsantrasyonlarındaki standart çözeltiler hazırlanmıştır.

3.3.6. Plazma Karbonil Düzeylerinin Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler

Plazma karbonil düzeyleri ticari olarak satın alınan "Fluorometrik Protein Karbonil Kiti" kullanılarak tayin edilmiştir. Aşağıda kitin içinde bulunan çözeltiler ile ilgili bilgi verilmiştir.

Örnek tamponu: 1 M HEPES (pH 6,0) tamponudur. Kit içinde bulunan tampon çözeltiden 10 ml alınıp, deiyonize su ile 100 ml'ye tamamlanarak hazırlanmış ve örneklerin seyreltilmesinde kullanılmıştır. 4 °C'de 3 ay dayanıklıdır.

Fluorofor (200 µM): kit içinde liyofilize halde bulunan fluoroforun 2 ml örnek tamponu çözeltisinde çözülmesi ile hazırlanmıştır. Hazırlanan 200 µM'lık stok fluorofor çözeltisinden 10 µl alınıp, 990 µl dilüsyon çözeltisi eklenerek 2,0 µM'lık birinci ara stok çözeltisi elde edilmiştir. Birinci ara stok çözeltisinden 100 µl alınıp 900 µl dilüsyon çözeltisi ile seyreltilmesi sonucunda da 200 nM'lık ikinci ara stok çözeltisi hazırlanmıştır. İkinci ara stok çözeltisinden hesaplanan miktarlarda alınarak dilüent çözeltisi ile 200 µl'ye tamamlanmış ve 3, 6, 12, 25, 50, 100, 200 nM konsantrasyonlarında bir dizi standart çözelti hazırlanmıştır.

TCA çözeltisi (% 20): Kit içinde kullanıma hazır halde bulunmaktadır. Oda sıcaklığında bir ay veya 4 °C'de 6 ay dayanıklıdır.

Guanidin hidroklorür çözeltisi (6 M): Kit içinde kullanıma hazır halde bulunmaktadır. Oda sıcaklığında bir ay veya 4 °C'de 6 ay dayanıklıdır.

Dilüsyon çözeltisi: 1 M potasyum fosfat çözeltisidir (pH 7,4). Kit içindeki çözeltiden 10 ml alınıp, deiyonize su ile 100 ml'ye tamamlanarak hazırlanmıştır. Oda sıcaklığında 3 ay dayanıklıdır.

3.3.7. Plazma Tiyol Düzeylerinin Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler

Plazma tiyol düzeyleri ticari olarak satın alınan “Fluorometrik Tiyol Kiti” kullanılarak tayin edilmiştir. Aşağıda kitin içinde bulunan çözeltiler ile ilgili bilgi verilmiştir.

Yöntem tamponu: Kit içinde bulunan konsantre tampon çözeltisinden 5 ml alınarak 45 ml deiyonize su ile dilüe edilmesi sonucu elde edilen 1 mM EDTA içeren 100 mM’lık Potasyum fosfat tamponudur (pH 7,4). -20 °C’de 6 ay dayanıklıdır.

Fluorometrik dedektör: Kit içinde bulunan fluorometrik dedektör çözeltisinden 50 µl alınarak, 4,95 ml yöntem tamponu ile seyreltilmiştir. Oda sıcaklığında 1 gün dayanıklıdır. Işıktan korunarak saklanmalıdır.

Glutasyon stok ve standart çözeltileri: 6,15 mg indirgenmiş glutasyon tartılmış 5 ml yöntem tamponu içinde çözülerek 4 mM glutasyon stok çözeltisi hazırlanmıştır. Stok çözeltiden 10 µl alınıp, 3990 µl yöntem tamponu eklenmesi ile 10 µM’lık ara stok çözeltisi, ara stok çözeltisinden de 200 µl alınarak, yöntem tamponu ile 1 ml’ye tamamlanması sonucunda 2 µM’lık birinci standart çözelti hazırlanmıştır. Bu standart çözeltiden başlanarak ve hepsi bir önceki standartın 1:2 oranında yöntem tamponu ile seyreltilmesi sonucunda 15,6, 31,25, 62,5, 125, 250, 500, 1000 ve 2000 µM’lık bir seri standart çözelti elde edilmiştir.

3.3.8. Eritrosit Hemogloblin Tayininde Kullanılan Çözeltiler

Drabkin II çözeltisi: 0,77 mM KCN, 0,60 mM K₃[Fe(CN)₆] ve 0,01 M KH₂PO₄ içerir. 0,050 g KCN, 0,0197 g K₃[Fe(CN)₆] ve 1,36 g KH₂PO₄ tartılarak 1 L deiyonize su içerisinde çözülür. Çözelti ışıktan korunarak saklanmalıdır. Oda ısısında 4 hafta dayanıklıdır.

3.3.9. Plazma Protein Tayininde Kullanılan Çözeltiler

Plazma protein düzeyleri ticari olarak satın alınan “QuantiPro BCA Kiti” kullanılarak tayin edilmiştir. Aşağıda kitin içinde bulunan çözeltiler ile ilgili bilgi verilmiştir.

Çözelti QA (Tampon çözeltisi): 0,2 M NaOH içerisinde sodyum karbonat, sodyum tartarat ve sodyum bikarbonat karışımını içeren bir çözeltidir (pH 11,25). Kitin içinde kullanıma hazır halde bulunmaktadır.

Çözelti QB: % 4 (a/h) bikononik asit (BCA) çözeltisidir (pH 8,5). Kitin içinde kullanıma hazır halde bulunmaktadır.

Çözelti QC: % 4 (a/h) bakır (II) sülfat, pentahidrat çözeltisidir. Kitin içinde kullanıma hazır halde bulunmaktadır.

Çalışma Solüsyonu: 25 kısım çözelti QA, 25 kısım çözelti QB ve 1 kısım çözelti QC'nin karıştırılması ile hazırlanmıştır. Deney öncesinde taze hazırlanmalıdır.

Protein stok ve standart çözeltileri: 0,15 M NaCl içinde hazırlanmış 1 mg/ml konsantrasyonunda sığır serum albümin çözeltisi stok çözeltisi olarak kullanılmıştır. Koruyucu olarak %0,05 sodyum azid içermektedir. Stok çözeltilerden 100 µl alınıp, 1,9 ml tampon çözeltisi ile seyreltilmesi ile 50 µg/ml konsantrasyonunda ara stok çözelti hazırlanmıştır. Stok çözeltilerden hesaplanan miktarlarda alınarak, tampon çözeltisi ile 1 ml'ye tamamlanmış ve 0,5, 5, 10, 20 ve 30 µg/ml konsantrasyonlarında bir seri standart çözelti hazırlanmıştır.

3.4. Deneysel İşlemler ve Yöntemler

3.4.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

I. Obezite Grubu: Sağlık Bakanlığı Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümüne başvuran, kronik bir hastalığı, obeziteyle ilgili endokrin veya genetik bir hastalığı olmayan, sürekli ilaç kullanmayan, obezite tanısı yeni konmuş ve henüz tedaviye başlanmamış çocuklardan oluşur. Relatif vücut ağırlığı % 120'nin üstünde olan bireyler obez olarak kabul edilmiştir. Obezite grubu metabolik risk etmenleri değerlendirilerek 2 alt gruba ayrılmıştır:

I-A. Yüksek Metabolik Risk Taşıyan Obezite Grubu:

Uluslar arası Diyabet Federasyonu kriterlerine göre belirlenen ve aşağıda sıralanan risk etmenlerinden **en azından 3 tanesini** taşıyan, obezite tanısı yeni konmuş ve henüz tedaviye başlanmamış çocuklardan oluşur (n= 31, yaş aralığı 10-16).

1. Abdominal adipozite (yaş ve cinsiyet dikkate alınarak bel çevresi ≥ 90 persentil ve bel çevresi/ boy $\geq 0,5$)
2. Bozulmuş glukoz metabolizması ve/veya insülin direnci (açlık glukoz ≥ 100 mg/dL veya tip2 diyabet)
3. HDL kolesterol ≤ 40 mg/dL,
4. Trigliserit ≥ 110 mg/dL,
5. Hipertansiyon (sistolik ve diyastolik kan basıncı yaş ve cinsiyet dikkate alınarak > 90 persentil)

I-B. Yüksek Metabolik Risk Taşımayan Obezite Grubu:

Uluslar arası Diyabet Federasyonu kriterlerine göre yukarıda belirtilen risk etmenlerinin 3 tanesinden daha azını taşıyan, obezite tanısı yeni konmuş ve henüz tedaviye başlanmamış çocuklardan oluşur (n= 33, yaş aralığı 10-16).

II. Kontrol Grubu: Herhangi bir kronik hastalığı olmayan, sürekli ilaç kullanmayan, obezite tanısı konmamış, yaş ve cinsiyet yönünden obezite çalışma gruplarıyla eşleşen sağlıklı gönüllülerden oluşturulmuştur (n= 31, yaş aralığı 10-16).

Çalışma gruplarında yer alan çocuklara ve ailelerine eğitim düzeyleri, mesleki bilgileri, doğum ağırlığı, prenatal dönemde ilaç kullanımı, ailede obez birey varlığı, anne sütü alma süresi, beslenme alışkanlıkları, boş zamanlarını geçirme şekli ve hormonal hastalık öyküsü ile ilgili standart bir anket uygulanmıştır. Örnek toplama işlemine başlanmadan önce çalışmaya katılan çocukların ebeveynlerinden çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarını belirten 'aydınlatılmış onam formu' alınmıştır.

Çalışma, Helsinki Deklarasyonu'na göre "Sağlık Bakanlığı Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu" tarafından 10.10.2012 Etik Kurul Onay

Tarihi ve B.10.4.İSM.4.06.68.49 Etik Kurul Onay Numarası ile Tıbbi Etik Onay'ı alınarak gerçekleştirilmiştir.

3.4.2. Biyolojik Örneklerin Alınması ve Hazırlanması

3.4.2.1. Kan Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması

Sağlık Bakanlığı Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü'ne gelen obezite tanısı konmuş hastalar ile herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı çocuklardan sabah aç karnına,

- Oksidan/antioksidan statü ile ilişkili parametrelerin ölçümü için 10 ml heparinize kan örneği,
- Tiroid hormon parametreleri, lipit profili ve glukoz metabolizması ölçümleri için 5 ml antikoagülsüz kan örneği alınmıştır.

Heparinize kan örnekleri 3000 devir/dk'da 15 dk santrifüj edilerek plazma kısımları ayrılmış, çöken eritrosit fraksiyonu 3 kez % 0,9'luk serum fizyolojik ile yıkanarak eritrosit paketi hazırlanmıştır. Küçük hacimlere bölünen eritrosit ve plazma örnekleri soğuk zincir ile analizlerin yapılacağı Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Laboratuvarına getirilmiş ve analize dek -80 °C'lik derin dondurucuda saklanmıştır. Antikoagülsüz kan örnekleri ise, tiroid hormon parametreleri ile obezitenin tanı ve tedavisinde kullanılan ölçümler için "S.B. Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı"na gönderilmiştir.

3.4.2.2. İdrar Örneklerinin Toplanması ve Hazırlanması

Çalışma gruplarında yer alan bireylerden, F₂-IsoP düzeylerinin tayini için 5 ml idrar örneği alınarak, soğuk zincir ile H.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Laboratuvarına getirilmiş ve kısımlarına (aliquotlara) ayrılarak -80 °C'de saklanmıştır.

3.4.3. Antropometrik Ölçümler

Tüm gruplarda yer alan çocukların boy ve ağırlık ölçümleri "S.B. Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü"nde yapılmıştır.

3.4.4. Lipit Profili Ölçümleri

Çalışma gruplarında yer alan bireylerin serum kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol düzeyleri “S.B. Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı”nda “Beckman Coulter Kit”i kullanılarak Beckman Coulter Analyzer AU680 Series” cihazı ile spektrofotometrik bir yöntem kullanılarak ölçülmüştür.

3.4.5. Glukoz Metabolizması Ölçümleri

Açlık kan şekeri ve insülin düzeyleri (bazal insülin, oral glukoz tolerans testi [total insülin ve insülin 120.dk]) “S.B. Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuar”ında “Beckman Coulter Kit”i kullanılarak “Beckman Coulter Analyzer AU680 Series” cihazı ile spektrofotometrik bir yöntem ile ölçülmüştür.

İnsülin direncinin saptanması için kullanılan HOMA-IR değeri aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\text{HOMA-IR} = \text{İnsülin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Açlık kan şekeri (mg/dl)} / 405 \quad (271).$$

3.4.6. Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncı Ölçümü

Tüm çocukların sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri “S.B. Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü”nde yapılmıştır.

3.4.7. Tiroid Hormon Parametrelerinin Tayini

Çalışma gruplarında yer alan bireylerin serum TSH ve sT4 düzeyleri “S.B. Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı” nda “Liaison Kit”i kullanılarak “Diasorin Liaison CLIA Analyzer” cihazı ile “kemiluminesans enzim immünoassay (CLIA)” yöntemiyle ölçülmüştür.

3.4.7. Karaciğer Fonksiyon Parametrelerinin Tayini

Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri “S.B. Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuar”ında

“Beckman Coulter Kit”i kullanılarak “Beckman Coulter Analyzer AU680 Series” cihazı ile spektrofotometrik bir yöntem ile ölçülmüştür.

3.4.8. Deneysel Yöntemler

3.4.8.1. Eritrosit Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Ölçümleri

3.4.8.1.1. CuZnSOD Aktivitesinin Ölçümü

3.4.8.1.1.1. Yöntemin Esası

Eritrosit SOD aktivitesi, ksantin-ksantin oksidaz sistemi ile oluşturulan süperoksit radikalleri ile tetrazolyum tuzunun formazan bileşiğine dönüştürülmesi tepkimesinin, SOD aktivitesi tarafından inhibe edilmesi esasına dayanan spektrofotometrik bir yöntem ile tayin edilmiştir. Süperoksit radikallerinin %50'sinin dismutasyonu için gerekli olan enzim miktarı bir ünite olarak tanımlanmıştır.

3.4.8.1.1.2. Yöntemin Uygulanışı

1. Kullanılan kuyucuklara 200 µl radikal dedektörü eklenmiştir.
2. Herbirinin üzerine 10 µl standart çözelti veya 1/2000 oranında dilüe edilmiş eritrosit örneklerinden eklenmiştir.
3. Kullanılan kuyucuklara 20 µl ksantin oksidaz eklenerek tepkime başlatılmıştır (Kör için ksantin oksidaz yerine tampon çözeltisi eklenmiştir).
4. Üstü kapatılarak oda sıcaklığında, karıştırıcıda 20 dk inkübe edilmiştir.
5. Oluşan sarı renkli bileşiğin absorbansı 440 nm'de okunmuştur.

3.4.8.1.1.3. SOD Aktivitesinin Hesaplanması

Köre ait absorbans değerinin kendisine ve standartların absorbans değerlerine bölünmesi ($A_{kör}/A_{kör}$, $A_{kör}/A_{st}$) ile elde edilen “oran”, standartların içerdiği SOD aktivitesine karşı grafiğe geçilerek “standart eğri” elde edilmiştir. Bu standart eğriden hareketle, örneklere ait SOD aktiviteleri belirlenmiş, dilüsyon faktörü ve aşağıda belirtilen formül kullanılarak hesaplanan spesifik aktivite U/mg Hb cinsinden ifade edilmiştir.

$$\text{Spesifik Aktivite (U/mg Hb)} = \frac{\text{Aktivite (U/ml)} \times \text{df}}{\text{Hemoglobin miktarı (mg/ml)}}$$

$$\text{Dilüsyon faktörü (df)} = \frac{V_{\text{final}}}{V_{\text{örnek}}} \times d_{\text{örnek}}$$

df = Dilüsyon faktörü

V_{final} = Kuyucuğun nihai hacmi (0,23 ml)

$V_{\text{örnek}}$ = Kuyucuğa eklenen örnek hacmi (0,01 ml)

$d_{\text{örnek}}$ = Örnek dilüsyonu (2000)

3.4.8.1.2. CAT Aktivitesinin Ölçümü

3.4.8.1.2.1. Yöntemin Esası

Eritrosit CAT aktivitesi, CAT'ın peroksidatif özelliğinden yararlanılarak, H₂O₂ varlığında enzimin metanol ile tepkimeye girmesi ve bu tepkime sonucunda oluşan formaldehidin, kromojen (4-amino-3-hidrazino-5-merkapt-1,2,4-triazol; purpald) ile oluşturduğu renkli kompleksin kolorimetrik olarak ölçülmesi esasına dayanan bir yöntem ile tayin edilmiştir. Bir ünite enzim, 25 °C'de 1 dk'da 1 nmol formaldehit oluşumuna neden olan enzim miktarı olarak tanımlanmıştır.

3.4.8.1.2.2. Yöntemin Uygulanışı

1. Kuyucuklara 100 µl tampon (100 mM potasyum fosfat, pH: 7,0) çözeltisi ve 30 µl metanol ilave edilmiştir.
2. Üzerine 20 µl standart, pozitif kontrol veya eritrosit örneği eklenmiştir.
3. 20 µl 35,3 mM H₂O₂ eklenerek tepkime başlatılmıştır.
4. Plağın üstü kapatılarak, oda sıcaklığında, karıştırıcıda 20 dk inkübe edilmiştir.
5. 30 µl 10 M KOH çözeltisi eklenerek tepkime durdurulmuştur.
6. 30 µl Purpald çözeltisi eklenmiş ve oda sıcaklığında, karıştırıcıda 10 dk inkübe edilmiştir.
7. 10 µl potasyum periodat çözeltisinden eklenmiş ve oda sıcaklığında, karıştırıcıda 5 dk süreyle inkübe edilmiştir.
8. Oluşan renkli çözeltinin absorbansı 540 nm'de okunmuştur.

3.4.8.1.2.3. CAT Aktivitesinin Hesaplanması

Formaldehit standartlarının konsantrasyonuna karşı absorbans değerlerinin grafiğe geçirilmesi ile hazırlanan standart eğri kullanılarak örneklerde oluşan formaldehit konsantrasyonu hesaplanmıştır. Formaldehit konsantrasyonu, tepkimenin izlenme süresi ve dilüsyon faktörü kullanılarak aşağıda belirtilen formül yardımıyla aktivite hesaplanmıştır.

$$\text{CAT Aktivitesi} = \frac{\text{Formaldehit miktarı } (\mu\text{M})}{20 \text{ dk.}} \times \text{df} = \text{nmol/dk/ml}$$

$$\text{Dilüsyon faktörü (df)} = \frac{V_{\text{final}}}{V_{\text{örnek}}} \times d_{\text{örnek}}$$

$$V_{\text{final}} = \text{Kuyucuğun nihai hacmi (0,17 ml)}$$

$$V_{\text{örnek}} = \text{Kuyucuğa eklenen örnek hacmi (0,02 ml)}$$

$$d_{\text{örnek}} = 10000$$

$$\text{Spesifik Aktivite (U/mg Hb)} = \frac{\text{Aktivite (U/ml)}}{\text{Hemoglobin miktarı (mg/ml)}}$$

3.4.8.1.3. GPx1 Aktivitesinin Ölçümü

3.4.8.1.3.1 Yöntemin Esası

Eritrosit GPx aktivitesinin tayini, substrat olarak kullanılan t-butilhidroperoksit ile glutatyonun oksidasyonunun GPx tarafından katalizlenmesi ve oluşan okside glutatyonun, glutatyon redüktaz ve NADPH bulunan ortamda, indirgenmiş formdan redüklenmiş forma dönüşmesi esasına dayanan bir yöntem ile tayin edilmiştir (272).

Yöntemde, 37 °C'de ve 340 nm'de absorbansta meydana gelen değişim 1 dk süreyle ölçülmüş ve 1 ünite, dakikada 1 μmol NADPH'ı NADP'ye dönüştüren enzim miktarı olarak tanımlanmıştır.

3.4.8.1.3.2. Yöntemin Uygulanışı

1. 50 µl eritrosit üzerine 450 µl deiyonize su eklenerek 500 µl'lik eritrosit lizatu hazırlanmıştır.
2. Bu lizatın içerisinde 100 µl alınıp 100 µl Drabkin I çözeltisi eklenerek 200 µl'lik dilüe eritrosit örneği elde edilmiştir.
3. 900 µl Tris-Sodyum azid tamponu (pH: 7,6) üzerine sırasıyla 25 µl dilue eritrosit örneği, 20 µl 150 mM redükte glutatyon çözeltisi, 20 µl glutatyon redüktaz (200 U/ml) ve 20 µl 8,4 mM NADPH çözeltisi eklenip küvet alt üst edilerek 1 dakika oda sıcaklığında (25 °C) inkübe edilmiştir.
4. Küvete 20 µl 30 mM t-butil hidroperoksit eklenerek reaksiyon başlatılmış ve çözeltinin absorbansı 340 nm'de 1 dk süreyle izlenmiştir.

3.4.8.1.3.3. GPx1 Aktivitenin Hesaplanması

Aşağıdaki formül kullanılarak örneklerin spesifik aktivitesi hesaplanmış ve sonuçlar U/g Hb cinsinden ifade edilmiştir.

$$\text{Faktör} = \frac{1000}{\sum_{340}} \times \frac{V_{\text{final}}}{V_{\text{örnek}}}$$

$$\sum_{340} = 6,22 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$$

$$V_{\text{final}} = \text{Nihai küvet hacmi (1005 µl)}$$

$$V_{\text{örnek}} = \text{Küvete konan örnek hacmi (25 µl)}$$

$$d_{\text{örnek}} = 20$$

$$\text{Spesifik GPx1 Aktivitesi} = \frac{\text{Eritrosit} \quad \text{Faktör} \times \Delta A_{340/\text{dk}} \times d_f}{(\text{U/g Hb}) \quad \text{Hemoglobin miktarı (mg/ml)} \times 1000}$$

3.4.8.2. Lipit Peroksidasyonunun Değerlendirilmesi

3.4.8.2.1. MDA Düzeyinin Ölçümü

3.4.8.2.1.1. Yöntemin Esası

Plazma örneklerinin MDA düzeyleri, MDA'nın tiyobarbitürik asit ile kompleks oluşturması, oluşan bu kompleksin n-butanol ile ekstre edilmesinin ardından flouresans özelliğinden yararlanarak miktarının yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile belirlenmesi esasına dayanmaktadır (273).

3.4.8.2.1.2. Yöntemin Uygulanışı

1. 80 µl plazma örneği deiyonize su ile seyreltilerek hacmi 400 µl'ye tamamlanmıştır.
2. 400 µl dilue plazma, 400 µl standart veya 400 µl kör (kör olarak deiyonize su kullanılmıştır) üzerine sırasıyla 100 µl deiyonize su, 400 µl % 10'luk TCA ve 100 µl BHT çözeltisinden eklenip karıştırılmıştır.
3. Örneklerin ağzı sıkıca kapatılarak 95 C° lik kaynar su banyosunda 30 dk inkübe edilmiştir.
4. Süre bitiminde buz içerisine alınan örnekler soğutulduktan sonra, 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edilmiştir.
5. Santrifüjlenen örnekler için süpernatana 1:1 oranında TBA eklenmiştir (1ml süpernatana + 1 ml TBA).
6. Madde 3'teki deneysel prosedür tekrar edilmiştir.
7. Süre bitiminde buz içerisine alınan örnekler tekrar soğutulduktan sonra 1:2 oranında n-butanol ile 30 sn süreyle vorteksenerek ekstre edilmiştir.
8. Örnekler 3000 rpm'de 5 dk santrifüj edildikten sonra MDA-TBA kompleksini içeren n-butanol fazından HPLC vialleri içerisine 1'er ml alınıp HPLC kolonuna enjekte edilmiştir.

3.4.8.2.1.3. MDA Düzeyinin Hesaplanması

TEP standart çözeltilerine ait HPLC piklerinin pik alanları esas alınarak standart eğri çizilmiş ve örneklerin MDA düzeyleri bu eğriden yararlanılarak hesaplanmıştır. Dilüsyon faktörü ($d_{\text{örnek}}$: 5) de dikkate alınarak MDA düzeyleri µM cinsinden ifade edilmiştir.

Tablo 3.1. Plazma MDA tayini HPLC koşulları

Kolon	Oktadodesil silikajel C ₁₈ kolon, 250x4,6 mm, partikül büyüklüğü 5 µm
Koruyucu Kolon	Oktadodesil silikajel C18, 1 cm
Dedektör	Floresans dedektör
Dalga Boyu	λeks: 515 nm, λem: 550 nm
Hareketli Faz	Metanol:KH ₂ PO ₄ -KOH, pH: 7,0 (65:35, h/h)
Akış Hızı	0,6 ml/dk
Enjeksiyon Hacmi	100 µl
Alıkonma Zamanı	4,8 dk.
Analiz Süresi	9 dk.

3.4.8.2.2. F₂-isoprostan Düzeyinin Ölçümü

3.4.8.2.2.1. Yöntemin Esası

İdrar örneklerinde F₂-isoprostan düzeyi, ELISA yöntemi ile tayin edilmiştir. Bu yöntem yarışmalı (kompetitif) bir ELISA yöntemidir. Yöntemde idrar örneği ya da standart içerisinde bulunan 8-epi-prostaglandin-F_{2α}, mikroküvet yüzeyinde kaplı bulunan kendisine spesifik poliklonal antikora bağlanmak için, horse radish peroksidaz (HRP)'a konjuge olan 8-epi-prostaglandin-F_{2α} (HRP konjugatı) ile yarışır. Substrat ilavesini takiben örnek ya da standart içerisindeki konjuge olmayan 8-epi-prostaglandin-F_{2α} miktarı ile ters orantılı olarak renk şiddeti değişir.

3.4.8.2.2.2. Yöntemin Uygulanışı

1. Kuyucuklara 100 µl idrar örneği, standart veya kör eklenmiştir.
2. Kör dahil her birinin üzerine 100 µl dilue HRP konjugatı eklenmiştir (Reaktif körüne ise HRP konjugatı yerine 100 µl dilüsyon tamponu eklenmiştir).
3. Örneklerin üstü kapatılarak oda ısısında 2 saat bekletilmiştir.

4. Kuyucuklar boşaltılıp mikroküvet ters kapatılarak içeriği tamamen boşaltılmıştır.
5. Kuyucuklara 300 µl dilue yıkama tamponu eklenip 2-3 dk beklenmiştir.
6. Madde 4 ve 5'deki deneysel işlemler iki kez daha tekrarlanmıştır.
7. Takiben her kuyucuğa 200 µl tetrametilbenzidin substratı eklenmiştir.
8. Kör=S0 kuyucuklarında mavi renk görününceye kadar oda ısısında 20-40 dk bekletilmiştir.
9. Kuyucukların hepsine 50 µl reaksiyon durdurucu çözelti (3 M sülfürik asit) eklenmiştir. Kuyucuklarda bulunan karışımın rengi maviden sarıya dönüşmüştür.
10. Her kuyucuktaki çözeltinin absorpsiyonu $\lambda=450$ nm'de okunmuştur.

3.4.8.2.2.3. F₂-isoprostan Düzeyinin Hesaplanması

8-epi-prostaglandin-F_{2α} standartlarının yardımı ile bilinen standart konsantrasyonlarına karşı $\lambda=450$ nm'de okunan standart absorpsiyon değerlerinin geçirildiği bir 4 parametrelili lojistik regresyon eğrisi elde edilmiş ve bu eğri yardımı ile örneklere ait 8-epi-prostaglandin-F_{2α} düzeyleri bulunarak ng/ml cinsinden ifade edilmiştir.

3.4.8.3. Karbonil Düzeyinin Ölçümü

3.4.8.3.1. Yöntemin Esası

Yöntem, floresans özellikteki fluorofor molekülünün örnekte bulunan proteinlerin karbonil gruplarına bağlanması ve oluşan kompleksin floresansının ölçülmesi esasına dayanmaktadır ($\lambda_{ex}=490$ nm; $\lambda_{em}=535$ nm).

3.4.8.3.2. Yöntemin Uygulanışı

1. Gün

1. BCA protein kiti kullanılarak herbir örneğin protein konsantrasyonu tayin edilmiştir.
2. Örneklerin protein konsantrasyonu tampon çözeltisi ile 5-10 mg/ml'ye ayarlanmıştır.
3. 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne 50 µl örnek ve 50 µl fluorofor ilave edilmiştir.
4. Tüpler oda sıcaklığında ışıktan korunarak bir gece inkübasyona bırakılmıştır.

2. Gün

1. Tüplere 400 µl % 20'lik TCA çözeltisi eklenmiş, vortekslendikten sonra 10 dk. buzda bekletilmiştir.
2. Mikrosantrifüj cihazında 10.000 rpm'de 10 dk. santrifüj edilmiş ve takiben süpernatant uzaklaştırılmıştır.
3. 1 ml aseton eklenerek vortekslenmiştir. Pellet dağılmamışsa, küçük bir spatül ile dağılması sağlanmıştır.
4. 10.000 rpm'de 10 dk. santrifüj edilmiş ve süpernatant atılmıştır.
5. 3 ve 4. basamaktaki işlemler 2 kez daha yapılmıştır. Son yıkamadan sonra mikrosantrifüj tüpündeki örnekler oda sıcaklığında kuruması için 1 saat bekletilmiştir.
6. Aseton tamamen uçurulduktan sonra tüplere 50 µl 6 M guanidin hidroklorür eklenmiş ve oda sıcaklığında 10 dk inkübe edilmiştir.
7. Herbir tübe 450 µl dilüsyon çözeltisinden eklenip vortekslenerek, 10.000 rpm'de 10 dk santrifüj edilmiştir.
8. Florofor özellikteki molekül çözeltisi kullanılarak 3, 6, 9, 12, 25, 50, 100, 200 nM konsantrasyon aralığında bir dizi standart hazırlanmıştır.
9. Kuyucuklara 50 µl plazma örneği veya standart koyulmuştur.
10. Eksitasyon dalga boyu 490 nm ve emisyon dalga boyu 535 nm arasında floresans değeri okunmuştur.

3.4.8.3.3. Karbonil Düzeyinin Hesaplanması

Standart çözeltilerin konsantrasyonlarına karşı, bu standartlara ait floresans değerlerinin grafiğe geçilmesi ile elde edilen standart eğri kullanılarak, örneklerin karbonil düzeyleri belirlenmiştir. Aşağıdaki formül ile hesaplanan karbonil değerleri nmol/mg protein cinsinden ifade edilmiştir.

karbonil (nM)

$$\text{Karbonil düzeyi (nmol/mg protein)} = \left[\frac{\text{[-----]}}{\text{Protein (mg/ml)} \times 1000} \right] \times \text{df} \times 10^*$$

df= Örneklerin içerdiği protein miktarına göre konsantrasyonlarının 5-10 mg/ml olacak şekilde ayarlanmasından kaynaklanan dilüsyon faktörü (df= 20)

* Örneklerin mikrosantrifüj tüpündeki seyreltme faktörü

3.4.8.4. Tiyol Düzeyinin Ölçülmesi

3.4.8.4.1. Yöntemin Esası

Tiyol grupları ile fluoresans özellikteki bileşiğin tepkimeye girmesi sonucu oluşan kompleksin fluoresansının, eksitasyon dalga boyu 390 nm, emisyon dalga boyu 520 nm’de ölçülmesi esasına dayanmaktadır.

3.4.8.4.2. Yöntemin Uygulanışı

1. Kuyucuklara 50 µl standart veya plazma örneğinden konulmuştur.
2. Üzerine 50 µl fluorometrik dedektör eklenerek oda sıcaklığında 5 dk inkübe edilmiştir.
3. Spektroflorometre cihazında eksitasyon dalga boyu 390 nm, emisyon dalga boyu 520 nm’ye ayarlanarak okuma yapılmıştır.

3.4.8.4.3. Tiyol Düzeyinin Hesaplanması

Glutatyon standart çözeltilerine ait fluoresans değerlerinin konsantrasyon değerlerine karşı grafiğe geçirilmesi ile elde edilen standart eğri kullanılarak, plazma örneklerinin içerdiği tiyol konsantrasyonu hesaplanmıştır. Dilüsyon faktörü ($d_{\text{örnek}}=300$) ile çarpılması sonucu elde edilen sonuçlar nM cinsinden ifade edilmiştir.

3.4.8.5. Eritrosit Hemoglobin Tayini

3.4.8.5.1. Yöntemin Esası

Eritrosit hemoglobin düzeyi miktar tayini deneyi, hemoglobinin, alkali ortamda ferrisiyanür ile methemoglobine dönüşmesini takiben potasyum siyanür ile

siyanomethemoglobin bileşiminin oluşmasına ve oluşan bu bileşimin absorpsiyonunun 546 nm'de ölçülmesi esasına dayanmaktadır (274).

3.4.8.5.2. Yöntemin Uygulanışı

1. 50 µl eritrosit üzerine 450 µl deiyonize su eklenerek 500 µl'lik eritrosit lizatı hazırlanmıştır.
2. 1 ml Drabkin II çözeltisi üzerine 20 µl lizat eklenmiştir.
3. Küvet alt-üst edilerek 20 dk oda sıcaklığında inkübe edilmiştir.
4. 546 nm'de verdiği absorpsiyon spektrofotometrik olarak okunmuştur.

3.4.8.5.3. Hemoglobin Miktarının Hesaplanması

$$\text{Faktör} = \frac{MA_{Hb} (16520)}{\epsilon_{Hb} (11500)} \times \frac{V_{\text{final}}}{V_{\text{örnek}}} \times df = 732,62$$

$$\text{Hb miktarı (mg/ml)} = A_{\text{örnek}} \times 732,62$$

$$V_{\text{final}} = \text{Nihai küvet hacmi (1020 µl)}$$

$$V_{\text{örnek}} = \text{Küvete konan örnek hacmi (20 µl)}$$

$$df = \text{Dilüsyon faktörü (10)}$$

3.4.8.6. Protein Miktar Tayini

3.4.8.6.1. Yöntemin Esası

Alkali ortamda oluşan Cu^{2+} -protein kompleksindeki Cu^{2+} 'nın Cu^+ 'ya indirgenmesi, sonra indirgenen Cu^+ 'nın bikinkoninik asit (BCA) ile verdiği mavimor renkli kompleksin renk şiddetinin 562 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır. İndirgenen Cu^{2+} miktarı ortamdaki protein ile orantılıdır. Sistein, sistin, triptofan, tirozin ve peptid bağlarının Cu^{2+} 'yi Cu^+ 'ya indirgeyebildiği gösterilmiştir.

3.4.8.6.2. Yöntemin Uygulanışı

1. Standart, kör veya plazma örneğinden 96 kuyucuklu plağa 150 µl alınarak üzerine 150 µl çalışma solüsyonu eklenmiştir.
2. Üzeri kapatılarak oda sıcaklığında 16 saat inkübe edilmiştir.
3. Oluşan renkli kompleksin absorbansı 562 nm’de ölçülmüştür.

3.4.8.6.3. Protein Miktarının Hesaplanması

Standart çözeltilerin absorbans değerlerinin konsantrasyon değerlerine karşı grafiğe geçirilmesi ile elde edilen standart eğri kullanılarak protein miktarları hesaplanmış ve dilüsyon faktörü ($d_{\text{örnek}}=10000$) ile çarpılması sonucu elde edilen değerler mg/ml olarak ifade edilmiştir.

3.4.5.6. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen verilerin dağılımı “Kolmogorov-Smirnov” testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren verilerde gruplar arası farkların önem kontrolleri, ANOVA tek yönlü varyans analizi ile, normal dağılım göstermeyen verilerde gruplar arası farkların önem kontrolleri Kruskal-Wallis analizi ile yapılmıştır. Gruplar arasında fark çıkması halinde farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek için normal dağılım gösteren ve normal dağılım göstermeyen verilerde sırasıyla Student’s t testi ve Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Niteliksel veriler yönünden grupların karşılaştırılmasında Fisher ki-kare testinden yararlanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki dağılımın türüne göre Pearson veya Spearman korelasyon yöntemi ile incelenmiştir. Sonuçlar ortalama \pm standart hata (SEM) olarak verilmiştir. $p < 0,05$ düzeyinde farklar anlamlı olarak kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde, Statistical Package for Social Sciences Programme (SPSS) versiyon 20.0 kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Gruplarına Ait Demografik Bilgiler

Bu çalışmaya S.B. Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümüne başvuran, araştırma kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 64 obez ve 31 sağlıklı olmak üzere toplam 95 çocuk kabul edilmiştir. Obez çocuklar kendi içinde metabolik risk faktörlerine göre “yüksek metabolik risk taşıyan (MS+, n= 31)” ve “yüksek metabolik risk taşımayanlar (MS-, n= 33)” olmak üzere 2 gruba ayrılmış ve tüm çalışma gruplarında yer alan çocuklardan kan ve idrar örnekleri toplanmıştır.

Çalışma gruplarında yer alan çocukların yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı ile boy uzunluğu, vücut ağırlığı kaydedilmiş ve relatif vücut ağırlığı ile vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanmıştır (**Tablo 4.1, Şekil 4.1**).

Tablo 4.1. Çalışma gruplarına ait yaş, boy, kilo, VKİ ve relatif vücut ağırlık değerleri

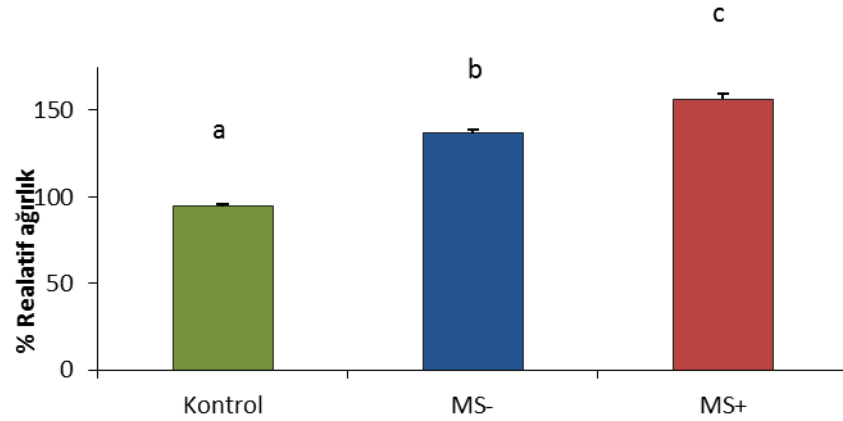
	Kontrol Grubu, n= 31	MS-, n= 33	MS+, n= 31
Yaş (yıl)	13,78 ± 0,29 ^a	13,43 ± 0,30 ^a	13,79 ± 0,31 ^a
Boy (cm)	155,20 ± 1,82 ^a	159,30 ± 1,70 ^a	160,67 ± 1,70 ^a
Kilo (kg)	45,72 ± 1,75 ^a	71,80 ± 2,28 ^b	85,15 ± 3,15 ^c
VKİ (kg/m²)	20,85 ± 1,33 ^a	28,03 ± 0,47 ^b	32,52 ± 0,83 ^c
Relatif vücut ağırlığı	95,45 ± 1,27 ^a	136,59 ± 2,16 ^b	156,27 ± 3,54 ^c

Tüm değerler ortalama ± SEM olarak ifade edilmiştir.

^{a, b, c} Aynı satırda aynı üssel harfi taşımayan değerler arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p< 0,05).

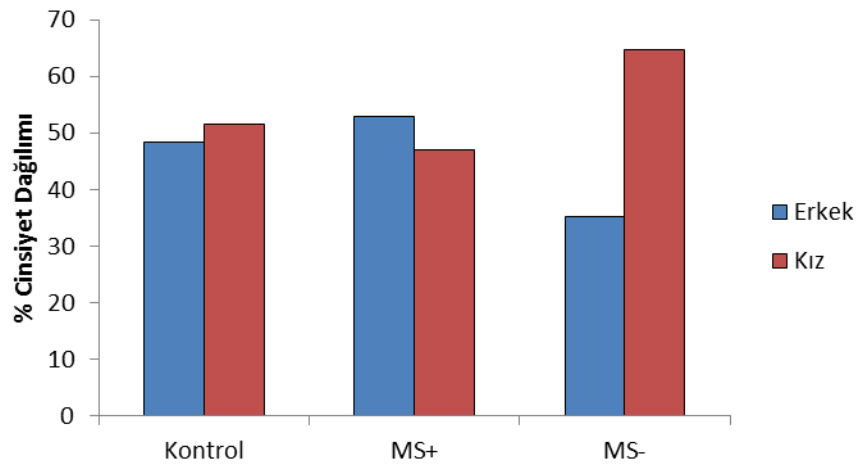
Yaş ve boy uzunlukları açısından çalışma grupları karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p> 0,05) (**Tablo 4.1**). Vücut ağırlıkları, VKİ ve relatif vücut ağırlık değerleri yönünden ise tüm grupların birbirinden istatistiksel olarak önemli düzeyde farklı (p< 0,05) olduğu belirlenmiştir. Çocuklarda obezite tanısı konabilmesi için özellikle kullanılan bir parametre olan

relatif vücut ağırlığına bakıldığında MS+ grubunda bu değerlerin ortalama % 156,27, MS- grubunda ise % 136,59 olduğu saptanmıştır. MS- ve MS+ ile K grubu arasında anlamlı düzeyde fark belirlenirken, MS- ve MS+ obez gruplarındaki değerlerin kendi aralarında da önemli düzeyde farklı olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Çalışma gruplarında bulunan bireylerin relatif vücut ağırlıkları
^{a, b, c} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

Cinsiyet açısından gruplar değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,184$). Çalışmaya katılan tüm çocukların 52'si kız, 43'ü erkektir. Çalışma gruplarının cinsiyet dağılımı Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Çalışma grubunun % cinsiyet dağılımı

4.2. Çalışma Gruplarına Ait Anket Bilgilerinin Değerlendirilmesi

4.2.1. Çalışmaya Katılan Çocukların Ebeveynlerinin Eğitim Durumu

Çalışmaya katılan çocukların anne ve babalarının eğitim durumları sorgulanmıştır. MS+ grubunda yer alan annelerin % 16'sı okuma yazma bilmezken, bu oran MS- grubunda % 6 ve K grubunda % 3 olarak belirlenmiştir. Ebeveynlerin eğitim düzeyleri **Tablo 4.2** ve **Tablo 4.3**'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Çalışma grubundaki çocukların annelerinin eğitim düzeyi

Eğitim Düzeyi	Çalışma Grubu					
	K		MS-		MS+	
	n,	(%)	n,	(%)	n,	(%)
Okur-yazar değil	1	(3)	2	(6)	5	(16)
İlk ve orta okul	18	(58)	20	(61)	16	(52)
Lise ve üzeri	12	(39)	11	(33)	10	(32)
Toplam	31	100	33	100	31	100

Tablo 4.3. Çalışma grubundaki çocukların babalarının eğitim düzeyi

Eğitim Düzeyi	Çalışma Grubu					
	K		MS-		MS+	
	n,	(%)	n,	(%)	n,	(%)
Okur-yazar değil	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(3)
İlk ve orta okul	18	(58)	16	(52)	14	(45)
Lise ve üzeri	13	(42)	15	(48)	16	(52)
Toplam	31	100	31	100	31	100

4.2.2. Çalışmaya Katılan Çocukların Doğum Ağırlığı ve Doğumu Takiben Beslenme Alışkanlıkları

Çocukların doğum ağırlıkları ile ilgili anket sonuçları değerlendirildiğinde, tüm çalışma gruplarında yer alan düşük doğum ağırlıklı çocukların (< 2500 g) % 84,6'sının, yüksek doğum ağırlıklı bebeklerin ise % 83,3'ünün obezite grubunda yer

aldığı görülmektedir. K grubu ile birlikte MS- ve MS+ obezite gruplarına ait doğum ağırlıkları verisi **Tablo 4.4**'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Çalışma grubunda yer alan bireylerin doğum ağırlıkları

Doğum Ağırlığı (g)	Çalışma Grubu					
	K		MS-		MS+	
	n,	(%)	n,	(%)	n,	(%)
< 2500	2	(6,5)	4	(12)	7	(22,5)
2500- 4000	21	(68)	19	(58)	18	(58)
> 4000	1	(3)	3	(9)	2	(6,5)
Bilinmiyor	7	(22,5)	7	(21)	4	(13)
Toplam	31	100	33	(100)	31	100

Diğer taraftan, çalışma gruplarındaki çocukların ilk 4-6 ay'lık beslenme şekli sorgulanmıştır. Gruplar arasında beslenme şekline göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Grupların beslenme şekli **Tablo 4.5**'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Çalışma grubundaki çocukların ilk 4-6 ay'lık beslenme şekli

İlk 4-6 aylık beslenme şekli	Kontrol		Obezite			
	n	(%)	MS-		MS+	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sadece anne sütü	19	(61)	20	(61)	23	(74)
Anne sütü + mama	9	(29)	8	(24)	6	(19)
Sadece mama	2	(7)	3	(9)	2	(7)
Bilinmiyor	1	(3)	2	(6)	0	(0)
Toplam	31	(100)	33	(100)	31	(100)

4.2.3. Çalışmaya Katılan Çocukların Ailelerindeki Obezite ve Hormonal Hastalık Bilgileri

Obezite ile genetik faktörlerin ilişkisi hakkında bir bilgi edinebilmek amacıyla çalışmaya katılan tüm bireylerin birinci derece (anne-baba-kardeş) akrabaları arasında obez bireylerin varlığı sorgulanmıştır. Bu soruya obezite grubunda yer alan bireylerin (n= 64) %27'si, kontrol grubundaki bireylerin (n= 31) % 6,7'si evet yanıtını vermiştir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Kontrol grubunda yer alan bireylerin % 6,7'si, MS- grubundaki çocukların % 10,3'u ve MS+ grubundaki çocukların ise % 16,7'si babalarının obez olduğunu ifade etmiştir. Aralarındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0,05$). Tüm çalışma grubunda annesi obez olan 12 çocuğun tamamının obezite grubunda yer aldığı görülmektedir. MS- grubunda bu oran % 16,1 ve MS+ grubunda % 23,3 olarak belirlenmiştir. Kontrol ve obezite grupları arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Obez kardeşi olan toplam 7 çocuğun da tamamı obezite grubunda yer almaktadır. Dağılım MS- grubunda % 3,2 ve MS+ grubunda %19,3'dür. Kardeşin obez olması yönünden kontrol ve obezite grupları arasındaki fark için p değeri 0,054 olarak belirlenmiştir. Ayrıca, MS- ve MS+ gruplarında ailede birinci derece yakınlarında birden fazla obez bulunma durumu değerlendirildiğinde, her 2 grupta da 4'er çocuğun ailesinde obez sayısının 2 veya üstünde olduğu belirlenmiştir. Ailede birinci derece yakınları arasındaki obezite bulguları **Tablo 4.6**'da özetlenmiştir.

Tablo 4.6. Çalışmada yer alan çocukların aile yakınları arasındaki obezite bulguları

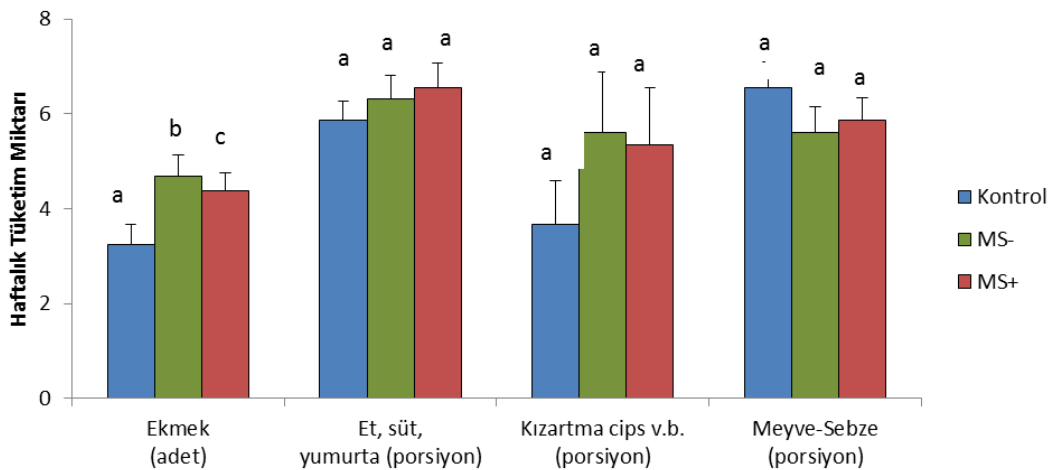
Çalışma Grubu		Obez Baba		Obez Anne		Obez Kardeş	
		n (%)	P ₁	n (%)	P ₂	n (%)	P ₃
Kontrol		2 (6,7)	p>0,05	0 (0)	P<0,05	0 (0)	P= 0,054
Obezite	MS-	3 (10,3)		5 (16,1)		1 (3,2)	
	MS+	5 (16,7)		7 (23,3)		6 (19,3)	

P₁: K ve obezite (MS- ve MS+) gruplarında obez babaların karşılaştırılması. P₂: K ve obezite (MS- ve MS+) gruplarında obez annelerin karşılaştırılması. P₃: K ve obezite (MS- ve MS+) gruplarında obez kardeşlerin karşılaştırılması.

Çalışmaya katılan çocukların ailelerinde hormonal hastalık olup olmadığı sorgulandığında, kontrol grubunun % 16,1'i (5 kişi), obezite grubunun ise %14,1'inin (9 kişi) ailesinde hormonal bir hastalık olduğu belirlenmiştir. Bu parametre yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

4.2.4. Çalışmaya Katılan Çocukların Beslenme Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi

Yapılan anket sonucu çalışmaya katılan çocukların farklı gıda gruplarını haftalık tüketim oranları tespit edilmiştir (Şekil 4,3). MS- ve MS+ grubunda ekmek tüketimi kontrole kıyasla sırasıyla % 30,7 ve % 25,8 yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Kızartma cips v.b. gıdalar ile et, süt ve yumurta tüketimi MS- ve MS+ grubunda kontrolden daha yüksek bulunmuş, ancak bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$). Ayrıca, obezite grubunda (MS- ve MS+) meyve-sebze tüketiminin kontrole kıyasla sırasıyla % 16,8 ve % 11,4 oranında daha düşük olduğu bulunmuştur ($p > 0,05$).

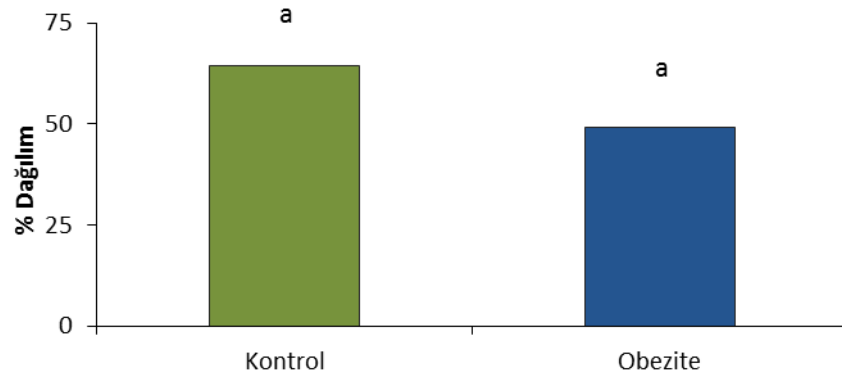


Şekil 4.3. Çalışma grubunun haftalık ortalama besin tüketimi.

^{a, b, c} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

Çalışmaya katılan çocukların günde üç öğün düzenli olarak yemek yeme alışkanlıkları incelendiğinde kontrol grubunun ($n = 31$) % 64,5'inin düzenli olarak

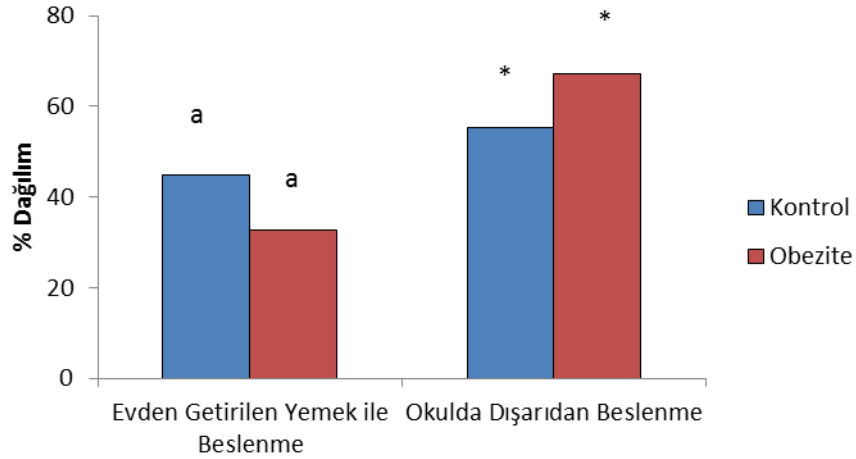
günde 3 öğün yemek yediği, obez bireylerde (n= 64) ise bu oranın % 49,2 olduğu tespit edilmiştir. Kontrol ve obez gruplar arasında ~% 15 fark gözlenmekle birlikte, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$). Obez çocuklardan MS- grubunun % 43,8'inin, MS+ grubunu ise % 54,8'inin düzenli yemek yemediği saptanmıştır ($p > 0,05$) (**Şekil 4.4**).



Şekil 4.4. Kontrol ve obez grubun günde üç öğün düzenli beslenme alışkanlığı

^a Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

Diğer taraftan, çalışma grubunda yer alan çocukların okulda yemeklerini dışarıdan mı (yemekhane, kantin vb) yedikleri, yoksa evden getirdikleri yemekleri mi yedikleri araştırıldığında, obez gruptaki tüm çocukların % 67,2'sinin, kontrol grubundaki çocukların ise % 55,2'sinin yemeklerini dışarıdan yediği saptanmıştır. Gruplar arasında % 12 oranında bir fark gözlenmekle birlikte, istatistiksel olarak bu farkın önemli olmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$). MS- ve MS+ grupları kendi içinde karşılaştırıldığında MS- grubunun % 67,7'sinin, MS+ grubunun ise % 66,7'sinin yemeklerini dışarıdan aldığı tespit edilmiştir ($p > 0,05$) (**Şekil 4.5**).



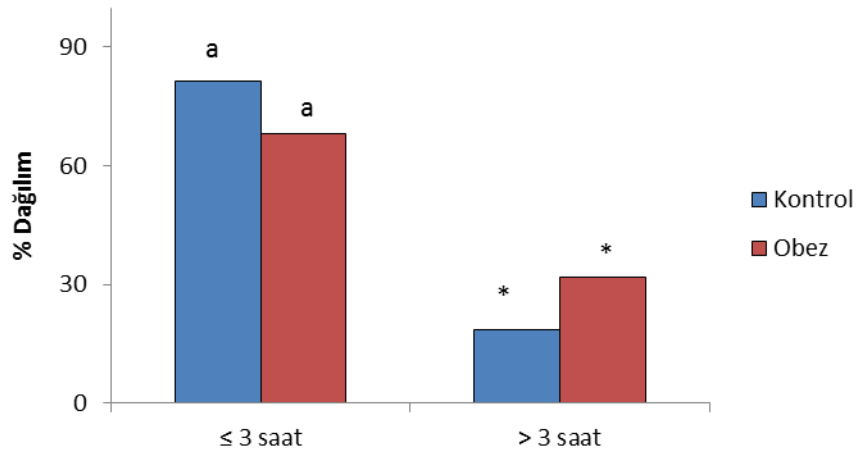
Şekil 4.5. Kontrol ve obez grubun okuldaki beslenme türü

^a Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

^{*} Aynı üssel ifadeyi taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

4.2.5. Çalışmaya Katılan Çocukların Fiziksel Aktivite Durumunun Değerlendirilmesi

Obez ve kontrol gruplarında yer alan çocukların gün içerisinde TV izlemek, bilgisayar kullanmak, ders çalışmak gibi hareket etmeksizin yaptıkları aktivitelerine ilişkin anket soruları değerlendirilmiş ve sonuçları **Şekil 4.6**'da sunulmuştur. Obez çocuklar kontrole kıyasla daha fazla hareketsiz aktiviteler ile zaman geçirmelerine rağmen her iki grup arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).



Şekil 4.6. Çalışma gruplarının hareketsiz aktivite ile geçirdikleri süre

^a Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

^{*} Aynı üssel ifadeyi taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

4.3. Lipit Profili Ölçümleri

4.3.1. Total Kolesterol Düzeyleri

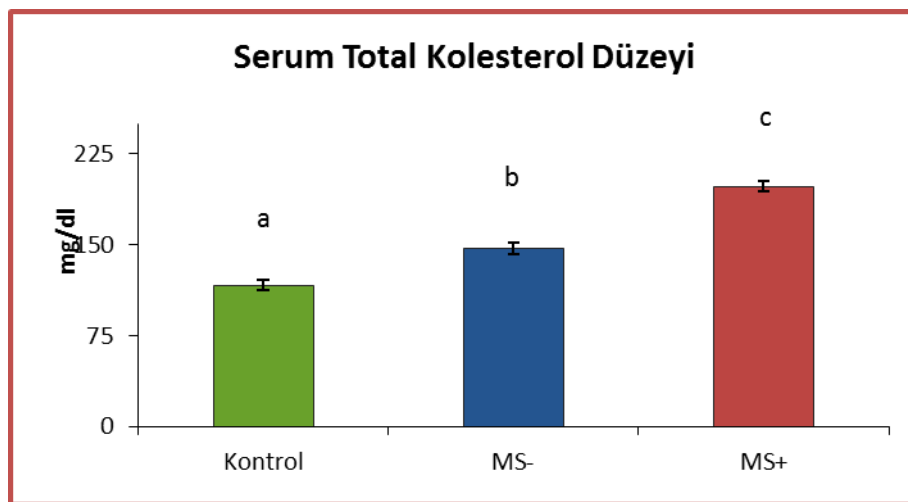
Çalışma gruplarında tayin edilen serum total kolesterol düzeyleri **Tablo 4.7** ve **Şekil 4.7**'de verilmiştir. **K** grubunda (n= 31) yer alan hastalarda serum total kolesterol düzeyleri $116,27 \pm 4,21$ mg/dl; **MS-** grubunda (n= 33) $147,26 \pm 4,65$ mg/dl ve **MS+** grubunda ise (n= 31) $198,06 \pm 4,53$ mg/dl olarak belirlenmiştir. İstatistiksel değerlendirmede, gerek **MS-** grubu gerekse **MS+** gruplarında ölçülen total kolesterol düzeylerinin **K** grubuna ait değere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) yüksek olduğu (sırasıyla ~% 27, ~% 70) saptanmıştır. **MS+** grubunda belirlenen total kolesterol değerinin **MS-** grubuna oranla da önemli düzeyde ($p < 0,05$) yüksek olduğu (~% 35) belirlenmiştir.

Tablo 4.7. Çalışma gruplarında serum total kolesterol düzeyleri

Çalışma Grupları	n	Serum Total Kolesterol Düzeyleri (mg/dl)
Kontrol	31	$116,27 \pm 4,21$ ^a
MS-	33	$147,26 \pm 4,65$ ^b
MS+	31	$198,06 \pm 4,53$ ^c

Tüm değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

^{a, b, c} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.



Şekil 4.7. Çalışma gruplarında serum total kolesterol düzeyleri
^{a, b, c} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

4.3.2. Trigliserit Düzeyleri

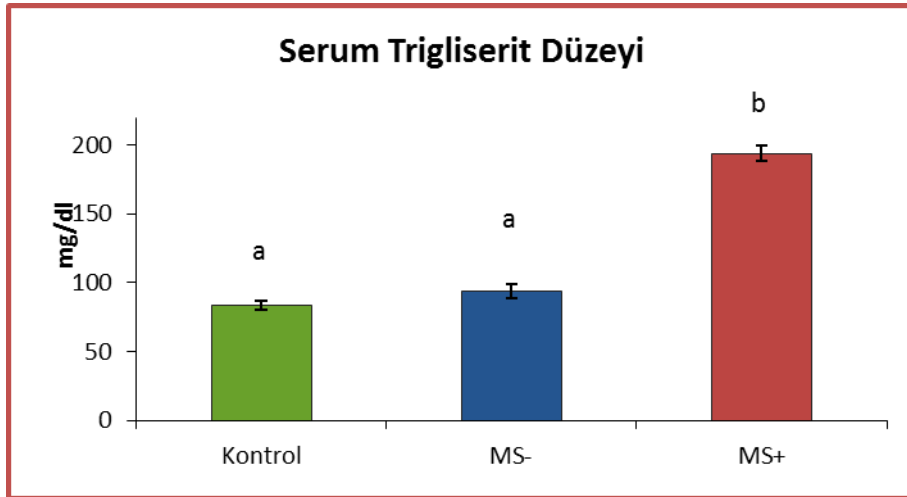
Çalışma gruplarında tayin edilen serum trigliserit düzeyleri **Tablo 4.8** ve **Şekil 4.8**'de verilmiştir. **K** grubunda (n= 31) yer alan hastalarda serum trigliserit düzeyleri $83,40 \pm 3,36$ mg/dl; **MS-** grubunda (n= 33) $93,76 \pm 5,09$ mg/dl ve **MS+** grubunda ise (n= 31) $193,97 \pm 5,41$ mg/dl olarak belirlenmiştir. İstatistiksel değerlendirme, **MS+** grubu ile gerek **K** grubu (% 133 artış) gerekse **MS-** grubu (%107 artış) arasındaki farkın $p < 0,05$ düzeyinde önemli olduğunu; **MS-** grubunda ölçülen trigliserit düzeylerinin ise **K** grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olmadığını göstermiştir.

Tablo 4.8. Çalışma gruplarında serum trigliserit düzeyleri

Çalışma Grupları	n	Serum Trigliserit Düzeyleri (mg/dl)
Kontrol	31	$83,40 \pm 3,36^a$
MS-	33	$93,76 \pm 5,09^a$
MS+	31	$193,97 \pm 5,41^b$

Tüm değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

^{a, b} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.



Şekil 4.8. Çalışma gruplarında serum trigliserit düzeyleri

^{a, b} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

4.3.3. LDL Kolesterol Düzeyleri

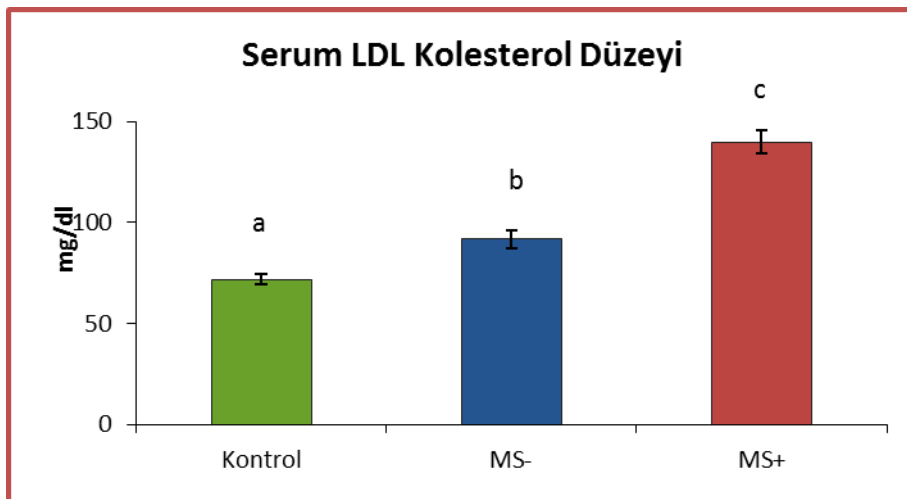
Çalışma gruplarında tayin edilen serum LDL kolesterol düzeyleri **Tablo 4.9** ve **Şekil 4.9**'de verilmiştir. **K** grubunda (n= 31) yer alan hastalarda serum LDL kolesterol düzeyleri $71,77 \pm 2,64$ mg/dl; **MS-** grubunda (n= 33) $91,68 \pm 4,42$ mg/dl ve **MS+** grubunda ise (n= 31) $139,70 \pm 5,76$ mg/dl olarak belirlenmiştir. İstatistiksel değerlendirmede, gerek **MS-** grubu gerekse **MS+** gruplarında ölçülen LDL kolesterol düzeylerinin **K** grubuna ait değere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p<0,05$) yüksek olduğu (sırasıyla % 28, % 95) saptanmıştır. **MS+** grubunda belirlenen LDL kolesterol değerinin **MS-** grubuna oranla da önemli düzeyde ($p<0,05$) yüksek olduğu (% 52) belirlenmiştir.

Tablo 4.9. Çalışma gruplarında serum LDL kolesterol düzeyleri

Çalışma Grupları	n	Serum LDL Kolesterol Düzeyleri (mg/dl)
Kontrol	31	$71,77 \pm 2,64^a$
MS-	33	$91,68 \pm 4,42^b$
MS+	31	$139,70 \pm 5,76^c$

Tüm değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

^{a, b, c} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p< 0,05$) farklıdır.



Şekil 4.9. Çalışma gruplarında serum LDL kolesterol düzeyleri

^{a, b, c} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p< 0,05$) farklıdır.

4.3.4. HDL Kolesterol Düzeyleri

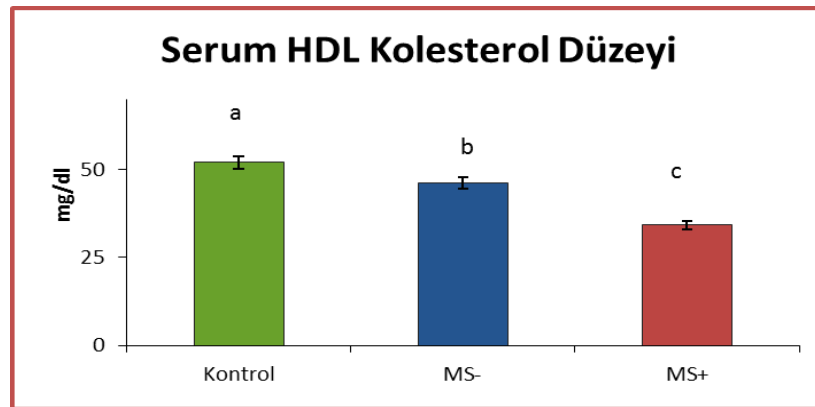
Çalışma gruplarında tayin edilen serum HDL kolesterol düzeyleri **Tablo 4.10** ve **Şekil 4.10**'da verilmiştir. **K** grubunda (n= 31) yer alan hastalarda serum HDL kolesterol düzeyleri $52,03 \pm 1,71$ mg/dl; **MS-** grubunda (n= 33) $46,15 \pm 1,59$ mg/dl ve **MS+** grubunda ise (n= 31) $34,20 \pm 1,23$ mg/dl olarak belirlenmiştir. İstatistiksel değerlendirmede, gerek **MS-** grubu gerekse **MS+** gruplarında ölçülen HDL kolesterol düzeylerinin **K** grubuna ait değere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) düşük olduğu (sırasıyla % 11, % 34) saptanmıştır. **MS+** grubunda ölçülen ortalama HDL kolesterol değerinin **MS-** grubuna oranla da önemli düzeyde ($p < 0,05$) düşük olduğu (% 26) belirlenmiştir.

Tablo 4.10. Çalışma gruplarında serum HDL kolesterol düzeyleri

Çalışma Grupları	n	Serum HDL Kolesterol Düzeyleri (mg/dl)
Kontrol	31	$52,03 \pm 1,71^a$
MS-	33	$46,15 \pm 1,59^b$
MS+	31	$34,20 \pm 1,23^c$

Tüm değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

^{a, b, c} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.



Şekil 4.10. Çalışma gruplarında serum HDL kolesterol düzeyleri

^{a, b, c} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

4.4. Glukoz Profili Ölçümleri

4.4.1. Açlık Kan Şekeri Düzeyleri

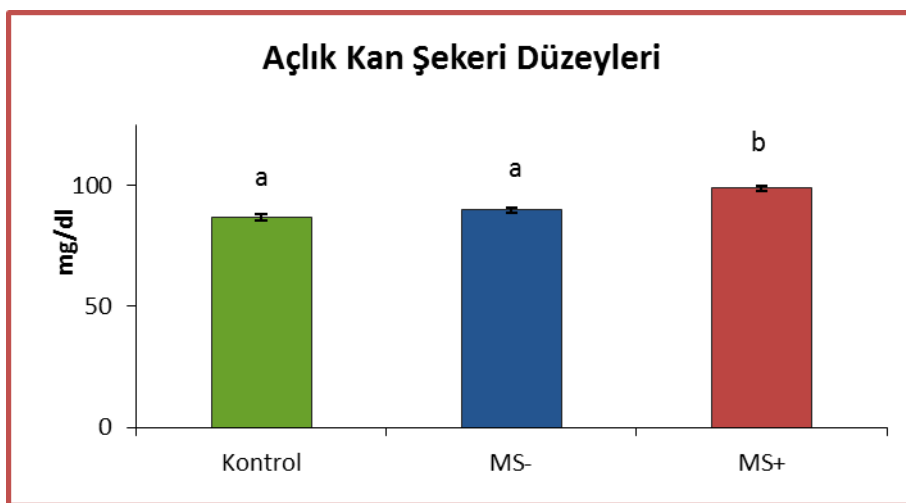
Çalışma gruplarında tayin edilen açlık kan şekeri düzeyleri **Tablo 4.11** ve **Şekil 4.11**'de verilmiştir. **K** grubunda (n= 31) yer alan hastalarda açlık kan şekeri düzeyleri $86,65 \pm 1,24$ mg/dl; **MS-** grubunda (n= 33) $89,73 \pm 1,02$ mg/dl ve **MS+** grubunda ise (n= 31) $98,73 \pm 1,07$ mg/dl olarak belirlenmiştir. İstatistiksel değerlendirmede, **MS+** grubunda ölçülen açlık kan şekeri düzeylerinin hem **K** grubuna hem de **MS-** grubuna ait değere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) yüksek olduğu saptanmıştır. **K** grubu ve **MS-** grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.11. Çalışma gruplarında açlık kan şekeri düzeyleri.

Çalışma Grupları	n	Açlık Kan Şekeri Düzeyleri (mg/dl)
Kontrol	31	$86,65 \pm 1,24^a$
MS-	33	$89,73 \pm 1,02^a$
MS+	31	$98,73 \pm 1,07^b$

Tüm değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

^{a, b} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.



Şekil 4.11. Çalışma gruplarında açlık kan şekeri düzeyleri

^{a, b} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

4.4.2. İnsülin Düzeyleri

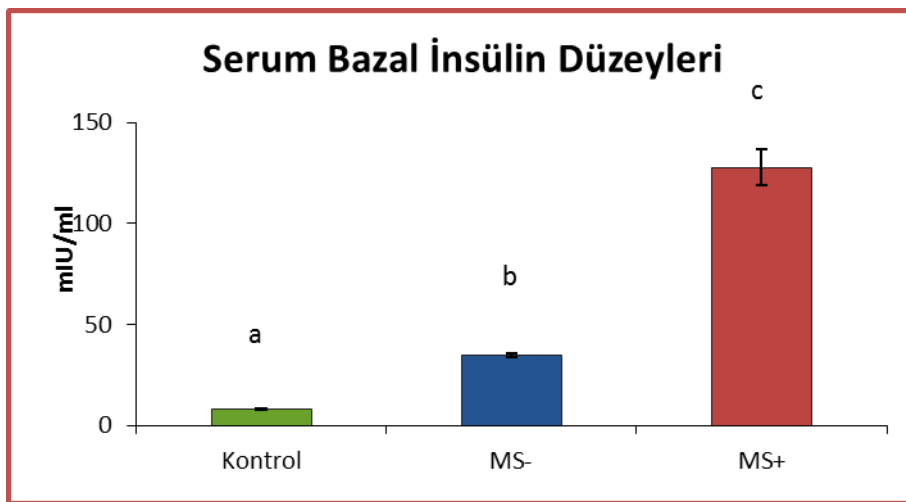
Çalışma gruplarında tayin edilen bazal serum insülin düzeyleri **Tablo 4.12** ve **Şekil 4.12**'de verilmiştir. **K** grubunda (n= 31) yer alan hastalarda bazal serum insülin düzeyleri $8,29 \pm 0,37$ mIU/ml; **MS-** grubunda (n= 31) $34,77 \pm 1,02$ mIU/ml ve **MS+** grubunda ise (n= 33) $127,79 \pm 8,74$ mIU/ml olarak belirlenmiştir. İstatistiksel değerlendirmede, gerek **MS-** grubu gerekse **MS+** gruplarında ölçülen bazal insülin düzeylerinin **K** grubuna ait değere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) yüksek olduğu (sırasıyla ~4 kat, ~15 kat) saptanmıştır. Ayrıca, **MS+** grubunda belirlenen ortalama bazal insülin düzeylerinin **MS-** grubuna oranla da önemli düzeyde ($p < 0,05$) yüksek olduğu (3,7 kat) belirlenmiştir.

Tablo 4.12. Çalışma gruplarında serum insülin düzeyleri

Çalışma Grupları	n	Bazal Serum İnsülin Düzeyleri (μ M)
Kontrol	31	$8,29 \pm 0,37^a$
MS-	33	$34,77 \pm 1,02^b$
MS+	31	$127,79 \pm 8,74^c$

Tüm değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

^{a, b, c} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.



Şekil 4.12. Çalışma gruplarında serum insülin düzeyleri

^{a, b, c} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

4.4.3. HOMA-IR Değerleri

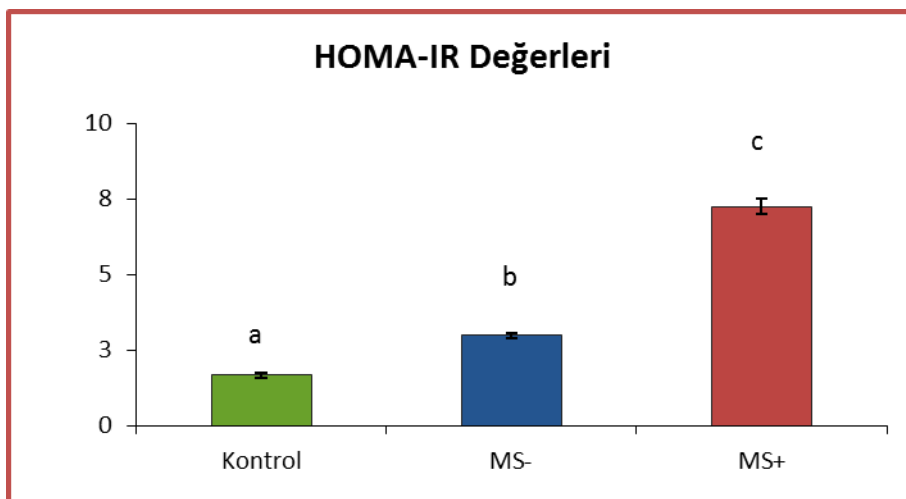
Çalışma gruplarında hesaplanan HOMA-IR değerleri **Tablo 4.13** ve **Şekil 4.13**'de verilmiştir. **K** grubunda (n= 31) yer alan hastalarda HOMA-IR değerleri $1,67 \pm 0,07$; **MS-** grubunda (n= 33) $2,98 \pm 0,10$ ve **MS+** grubunda ise (n= 31) $7,24 \pm 0,26$ olarak hesaplanmıştır. İstatistiksel değerlendirmede, gerek **MS-** grubu gerekse **MS+** gruplarında hesaplanan HOMA-IR değerlerinin **K** grubuna ait değere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) yüksek olduğu (sırasıyla ~2 kat, ~4,5 kat) saptanmıştır. Ayrıca, **MS+** grubunda belirlenen ortalama HOMA-IR değerinin **MS-** grubuna oranla da önemli düzeyde ($p < 0,05$) yüksek olduğu (2,4 kat) belirlenmiştir.

Tablo 4.13. Çalışma gruplarında HOMA-IR

Çalışma Grupları	n	HOMA-IR
Kontrol	31	$1,67 \pm 0,07^a$
MS-	33	$2,98 \pm 0,10^b$
MS+	31	$7,24 \pm 0,26^c$

Tüm değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

^{a, b, c} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.



Şekil 4.13. Çalışma gruplarında HOMA-IR Değerleri

^{a, b, c} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

4.4.4. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)

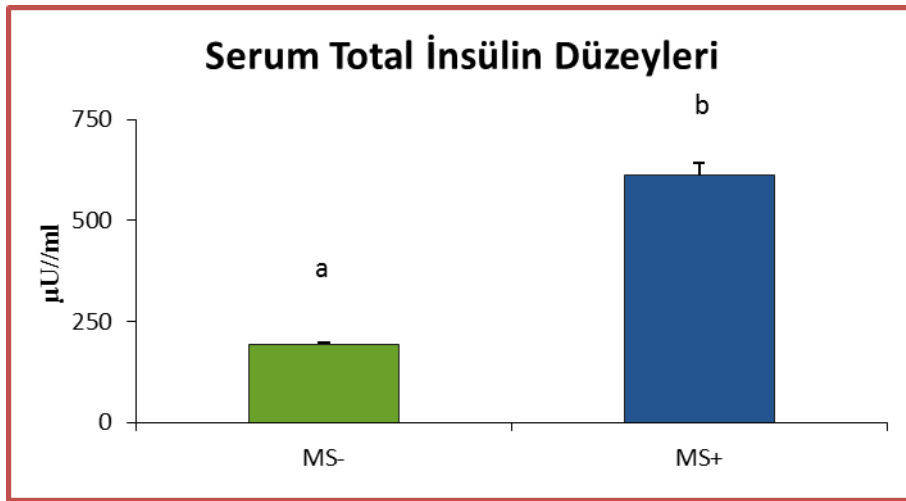
Bazal insülin düzeyleri yüksek çıkan çocuklara, insülin rezistansının değerlendirilmesi için 75 g'ı aşmayacak şekilde 1,75g/kg dozunda glukoz verilerek (MS- ve MS+ grubu) 0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda alınan kan örneklerinde insülin düzeyleri tespit edilmiştir. Total insülin düzeyleri 300 μ U/ml'nin üstünde olan veya 120. dakikadaki insülin düzeyi 75 μ U/ml'nin üstünde olan çocuklara insülin direnci tanısı konmuştur. MS- ve MS+ gruplarında tayin edilen total ve 120.dk'daki insülin düzeyleri sırası ile **Tablo 4.14**, **Tablo 4.15** ve **Şekil 4.14**, **Şekil 4.15**'de verilmiştir. MS- grubunda (n= 33) yer alan çocuklarda total insülin düzeyleri $194,6 \pm 2,07$ μ U/ml, 120. dakikadaki insülin düzeyi $34,77 \pm 1,02$ μ U/ml; MS+ grubunda ise (n= 31) sırasıyla $610,72 \pm 31,2$ μ U/ml ve $127,79 \pm 8,74$ μ U/ml olarak belirlenmiştir. İstatistiksel değerlendirmede, MS- grubunda ölçülen hem total insülin düzeyleri, hem de 120.dk'daki insülin düzeyleri, MS+ grubunda ölçülen değerlere göre anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tablo 4.14. MS- ve MS+ gruplarında total insülin düzeyleri

Çalışma Grupları	n	Serum Total İnsülin Düzeyleri (μ U/ml)
MS-	33	$194,60 \pm 2,07^a$
MS+	31	$610,72 \pm 31,2^b$

Tüm değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

^{a, b} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.



Şekil 4.14. MS- ve MS+ gruplarında total insülin düzeyleri

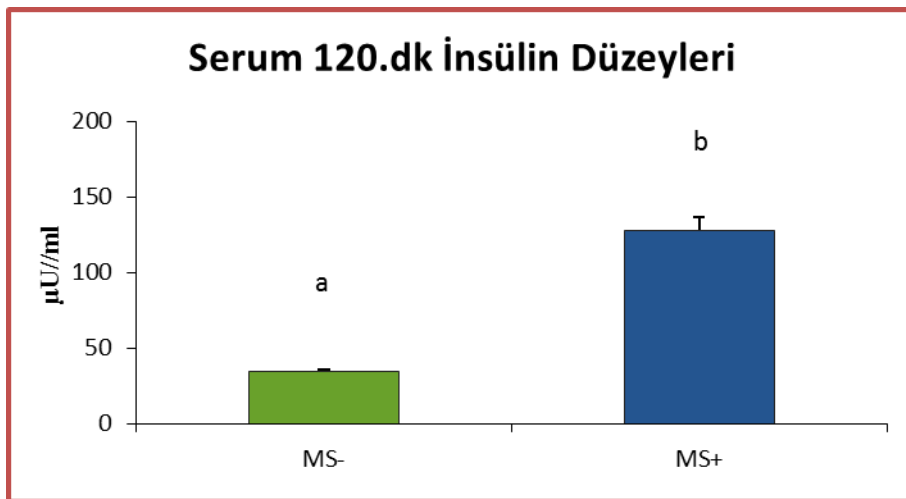
^{a, b} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

Tablo 4.15. MS- ve MS+ gruplarında 120.dk insülin düzeyleri

Çalışma Grupları	n	Serum 120.dk İnsülin Düzeyleri ($\mu\text{U}/\text{ml}$)
MS-	33	$34,77 \pm 1,02^a$
MS+	31	$127,79 \pm 8,74^b$

Tüm değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

^{a, b} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

**Şekil 4.15.** MS- ve MS+ gruplarında 120.dk'daki insülin düzeyleri

^{a, b} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

4.5. Kan Basıncı Parametreleri

4.5.1. Sistolik Kan Basıncı Düzeyleri

Çalışma gruplarında tayin edilen sistolik kan basıncı düzeyleri **Tablo 4.16** ve **Şekil 4.16**'de verilmiştir. **K** grubunda ($n = 31$) yer alan hastalarda sistolik kan basıncı $98,71 \pm 1,45$ mm/Hg; **MS-** grubunda ($n = 33$) $111,82 \pm 1,82$ mm/Hg ve **MS+** grubunda ise ($n = 31$) $128,71 \pm 2,65$ mm/Hg olarak belirlenmiştir. İstatistiksel değerlendirmede, gerek **MS-** grubu gerekse **MS+** gruplarında ölçülen sistolik kan basıncı **K** grubuna ait değere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p < 0,05$)

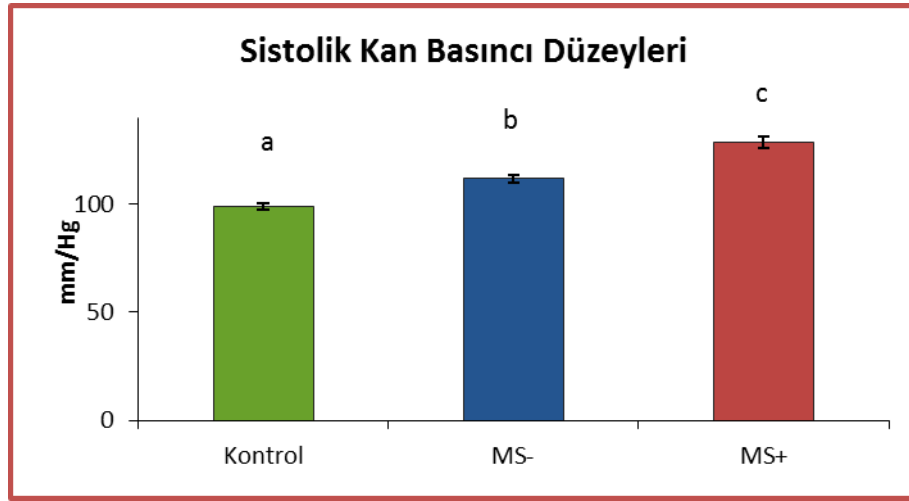
yüksek olduğu (sırasıyla % 13,3, % 30) saptanmıştır. **MS+** grubuna ortalama sistolik kan basıncı değerlerinde **MS-** grubuna oranla gözlenen % 15'lik artışın da istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.16. Çalışma gruplarında sistolik kan basıncı

Çalışma Grupları	n	Sistolik Kan Basıncı Düzeyleri (mm/Hg)
Kontrol	31	98,71 ± 1,45 ^a
MS-	33	111,82 ± 1,82 ^b
MS+	31	128,71 ± 2,65 ^c

Tüm değerler ortalama ± SEM olarak verilmiştir.

^a Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.



Şekil 4.16. Çalışma gruplarında sistolik kan basıncı

^{a, b, c} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

4.5.2. Diyastolik Kan Basıncı Düzeyleri

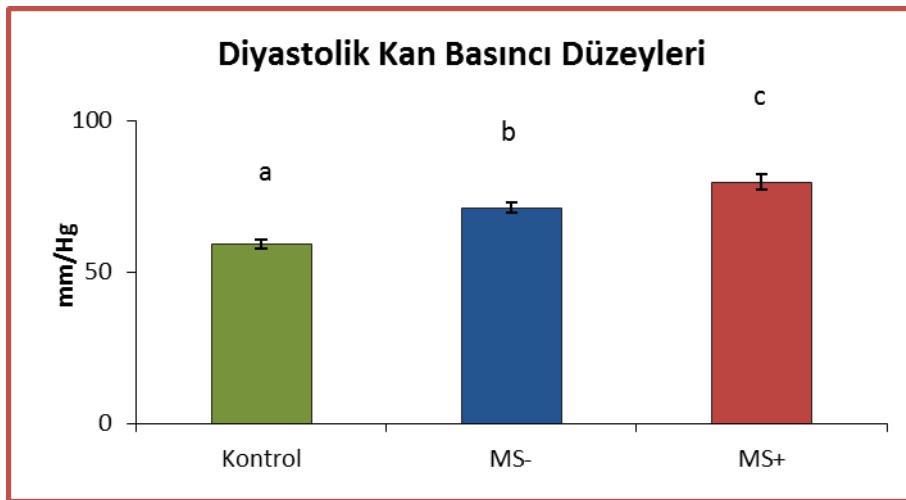
Çalışma gruplarında tayin edilen diyastolik kan basıncı düzeyleri **Tablo 4.17** ve **Şekil 4.17**'de verilmiştir. **K** grubunda (n=31) yer alan hastalarda diyastolik kan basıncı düzeyleri $59,03 \pm 0,97$ mm/Hg; **MS-** grubunda (n= 33) $71,21 \pm 1,55$ mm/Hg ve **MS+** grubunda ise (n= 31) $79,68 \pm 1,50$ mm/Hg olarak belirlenmiştir. İstatistiksel değerlendirmede, gerek **MS+** grubu gerekse **MS-** gruplarında ölçülen diyastolik kan basıncı düzeylerinin **K** grubuna ait değere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) yüksek olduğu (sırasıyla % 21, % 35) saptanmıştır. **MS+** grubuna ait diyastolik kan basıncında, **MS-** grubuna oranla gözlenen % 12'lik artışın da istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.17. Çalışma gruplarında diyastolik kan basıncı düzeyleri

Çalışma Grupları	n	Diyastolik Kan Basıncı Düzeyleri (mm/Hg)
Kontrol	31	$59,03 \pm 0,97^a$
MS-	33	$71,21 \pm 1,55^b$
MS+	31	$79,68 \pm 1,50^c$

Tüm değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

^{a, b, c} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.



Şekil 4.17. Çalışma gruplarında diyastolik kan basıncı düzeyleri

^{a, b, c} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

4.6. Tiroid Hormon Parametreleri

4.6.1. TSH Düzeyleri

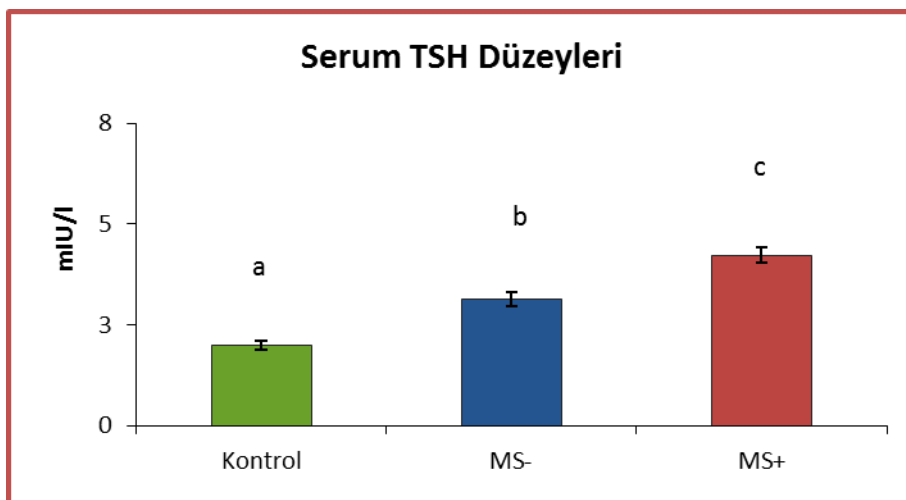
Çalışma gruplarında tayin edilen Serum TSH düzeyleri **Tablo 4.18** ve **Şekil 4.18**'de verilmiştir. **K** grubunda (n= 31) yer alan hastalarda serum TSH düzeyleri $1,99 \pm 0,11$ mIU/L **MS-** grubunda (n= 33) $3,13 \pm 0,18$ mIU/L ve **MS+** grubunda ise (n= 31) $4,23 \pm 0,20$ mIU/L olarak belirlenmiştir. İstatistiksel değerlendirmede, gerek **MS-** grubu gerekse **MS+** gruplarında ölçülen TSH düzeylerinin **K** grubuna ait değere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) yüksek olduğu (sırasıyla % 57, % 112) saptanmıştır. **MS+** grubunda ölçülen ortalama TSH düzeylerinin **MS-** grubuna oranla da önemli düzeyde ($p < 0,05$) yüksek olduğu (% 35) belirlenmiştir.

Tablo 4.18. Çalışma gruplarında serum TSH düzeyleri

Çalışma Grupları	n	Serum TSH Düzeyleri (mIU/L)
Kontrol	31	$1,99 \pm 0,11$ ^a
MS-	33	$3,13 \pm 0,18$ ^b
MS+	31	$4,23 \pm 0,20$ ^c

Tüm değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

^a Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.



Şekil 4.18. Çalışma gruplarında serum TSH düzeyleri

^{a, b, c} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

4.6.2. Serbest T4 Düzeyleri

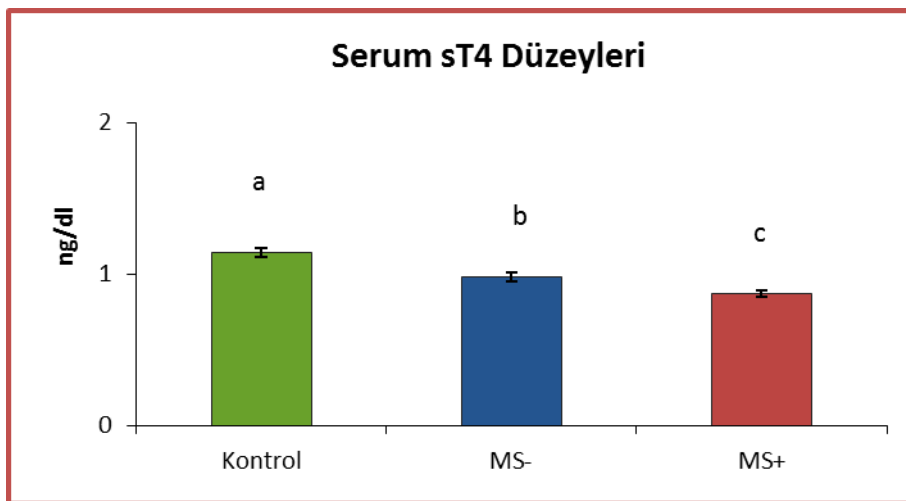
Çalışma gruplarında tayin edilen Serum sT4 düzeyleri **Tablo 4.19** ve **Şekil 4.19**'de verilmiştir. **K** grubunda (n= 31) yer alan hastalarda Serum sT4 düzeyleri $1,14 \pm 0,03$ ng/dl; **MS-** grubunda (n= 33) $0,98 \pm 0,03$ ng/dl ve **MS+** grubunda ise (n=31) $0,87 \pm 0,02$ ng/dl olarak belirlenmiştir. sT4 düzeylerinin **K** grubuna ait değere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) düşük olduğu (sırasıyla % 14 , % 34) saptanmıştır. **MS+** grubuna ait sT4 düzeylerinde **MS-** grubuna oranla gözlenen % 11'lik azalmanın da istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.19. Çalışma gruplarında serum sT₄ düzeyleri

Çalışma Grupları	n	Serum sT4 Düzeyleri (ng/dl)
Kontrol	31	$1,14 \pm 0,03$ ^a
MS-	33	$0,98 \pm 0,03$ ^b
MS+	31	$0,87 \pm 0,02$ ^c

Tüm değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

^{a, b, c} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.



Şekil 4.19. Çalışma gruplarında serum sT₄ düzeyleri

^{a, b, c} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

4.7 Karaciğer Fonksiyon Parametreleri

4.7.1. ALT Düzeyleri

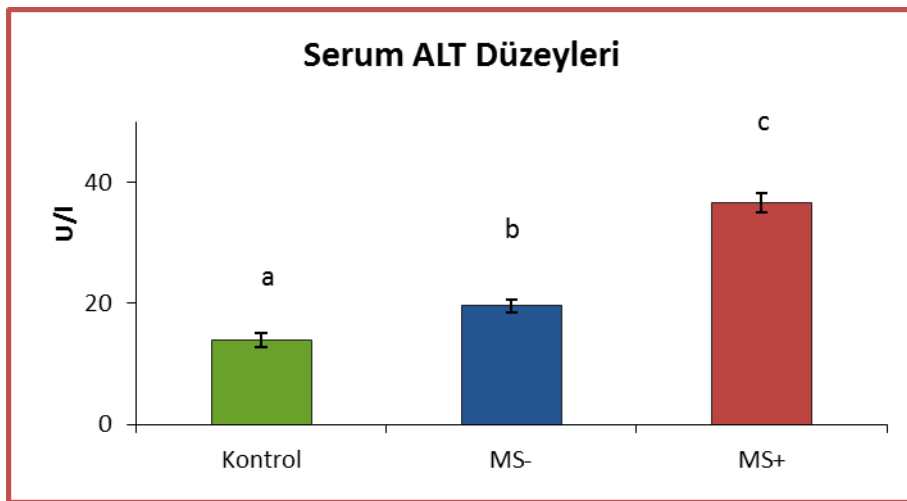
Çalışma gruplarında tayin edilen serum ALT düzeyleri **Tablo 4.20** ve **Şekil 4.20**'de verilmiştir. **K** grubunda (n= 31) yer alan hastalarda serum ALT düzeyleri $14,00 \pm 1,14$ U/l; **MS-** grubunda (n= 33) $19,56 \pm 0,98$ U/l ve **MS+** grubunda ise (n=31) $36,59 \pm 1,57$ U/l olarak belirlenmiştir. İstatistiksel değerlendirmede, gerek **MS-** grubu gerekse **MS+** gruplarında ölçülen ALT düzeylerinin **K** grubuna ait değere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) yüksek olduğu (sırasıyla % 40, % 161) saptanmıştır. **MS+** grubuna ait ALT düzeylerinde **MS-** grubuna oranla gözlenen % 87'lik artışın da istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.20. Çalışma gruplarında serum ALT düzeyleri

Çalışma Grupları	n	Serum ALT Düzeyleri (U/l)
Kontrol	31	$14,00 \pm 1,14^a$
MS-	33	$19,56 \pm 0,98^b$
MS+	31	$36,59 \pm 1,57^c$

Tüm değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

^a Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.



Şekil 4.20. Çalışma gruplarında serum ALT düzeyleri

^{a, b, c} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

4.7.2. AST Düzeyleri

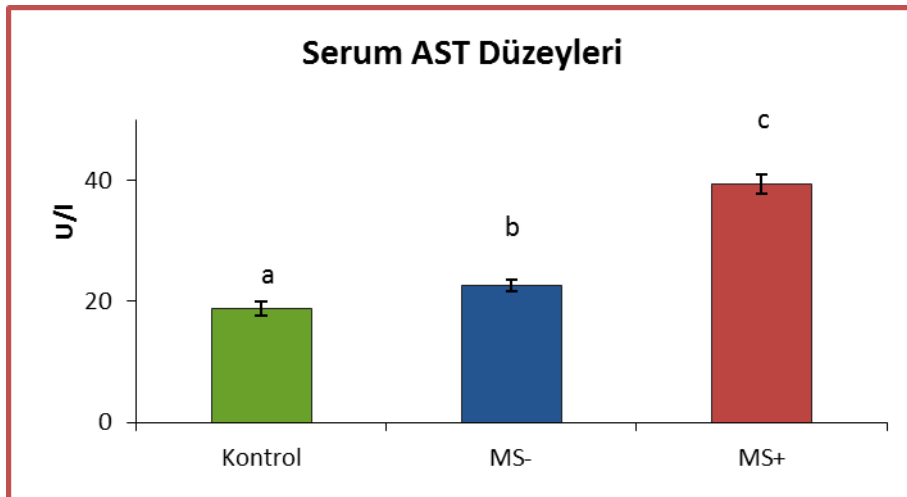
Çalışma gruplarında tayin edilen serum AST düzeyleri **Tablo 4.21** ve **Şekil 4.21**'de verilmiştir. **K** grubunda (n= 31) yer alan hastalarda serum AST düzeyleri $18,73 \pm 1,07$ U/l; **MS-** grubunda (n= 33) $22,68 \pm 1,19$ U/l ve **MS+** grubunda ise (n=31) $39,32 \pm 1,50$ U/l olarak belirlenmiştir. İstatistiksel değerlendirmede, gerek **MS-** grubu gerekse **MS+** gruplarında ölçülen AST düzeylerinin **K** grubuna ait değere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) yüksek olduğu (sırasıyla % 21, % 110) saptanmıştır. **MS+** grubuna ait AST düzeylerinde **MS-** grubuna oranla gözlenen % 73'lük artışın da istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.21. Çalışma gruplarında serum AST düzeyleri

Çalışma Grupları	n	Serum AST Düzeyleri (U/l)
Kontrol	31	$18,73 \pm 1,07^a$
MS-	33	$22,68 \pm 1,19^b$
MS+	31	$39,32 \pm 1,50^c$

Tüm değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

^{a, b, c}Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.



Şekil 4.21. Çalışma gruplarında serum AST düzeyleri

^{a, b, c} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

4.8. Oksidan/ Antioksidan Statü Parametreleri

Çalışma gruplarda yer alan bireylerden alınan kan örneklerinde yaşanan sorunlar (hemoliz, örnek miktarının azlığı v.b.) nedeniyle eritrosit antioksidan enzim aktivitelerinin ölçümü her bir çalışma grubunda 30'ar örnekte yapılabilmektedir.

4.8.1 Eritrosit Antioksidan Enzim Ölçümleri

4.8.1.1. Eritrosit Glutasyon Peroksidaz Aktivitesi

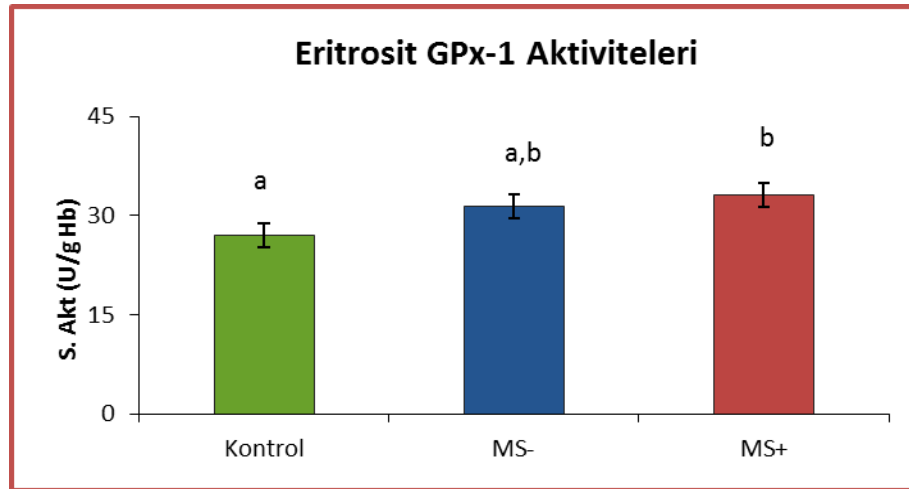
Çalışma gruplarında tayin edilen eritrosit GPx-1 aktiviteleri **Tablo 4.22** ve **Şekil 4.22**'de verilmiştir. **K** grubunda (n= 30) yer alan hastalarda eritrosit GPx-1 aktivitesi $27,7 \pm 1,75$ U/g Hb; **MS-** grubunda (n= 30) $30,9 \pm 1,55$ U/g Hb ve **MS+** grubunda ise (n= 30) $33,1 \pm 1,72$ U/g Hb olarak belirlenmiştir. İstatistiksel değerlendirme, **MS+** grubu ile **K** grubu arasındaki farkın $p < 0,05$ düzeyinde önemli olduğunu; **MS-** grubunda ölçülen GPx-1 aktivitesinin ise **K** grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olmadığını göstermiştir ($p > 0,05$).

Tablo 4.22. Çalışma gruplarında eritrosit GPx-1 spesifik aktivitesi.

Çalışma Grupları	n	GPx-1 Spesifik Aktivitesi (U/g Hb)
Kontrol	30	$27,7 \pm 1,75^a$
MS-	30	$30,9 \pm 1,55^{ab}$
MS+	30	$33,1 \pm 1,72^b$

Tüm değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

^{a, b} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.



Şekil 4.22. Çalışma gruplarında eritrosit GPx-1 spesifik aktivitesi

^{a, b} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

4.8.1.2. Eritrosit Süperoksit Dismutaz Aktivitesi

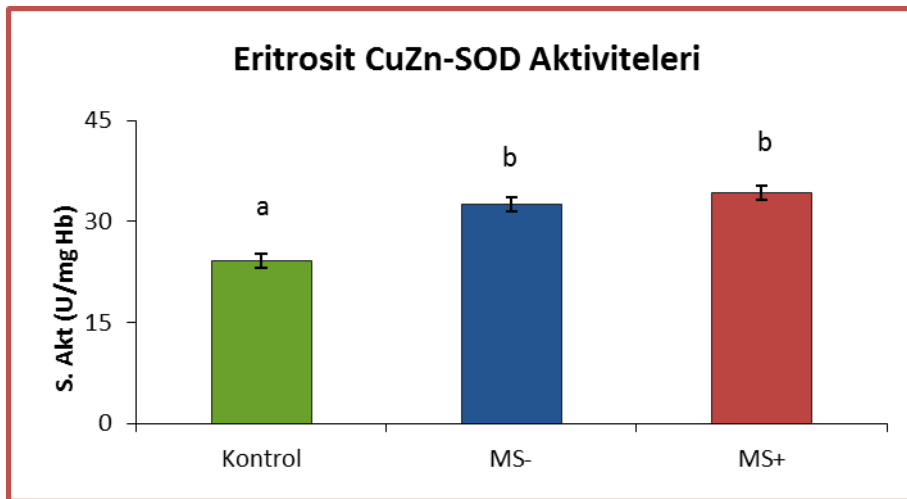
Çalışma gruplarında tayin edilen eritrosit CuZnSOD aktiviteleri **Tablo 4.23** ve **Şekil 4.23**'de verilmiştir. **K** grubunda (n= 30) yer alan hastalarda eritrosit CuZnSOD aktivitesi $24,2 \pm 0,99$ U/mg Hb; **MS-** grubunda (n= 30) $32,36 \pm 1,68$ U/mg Hb ve **MS+** grubunda ise (n= 30) $34,28 \pm 3,14$ U/mg Hb olarak belirlenmiştir. İstatistiksel değerlendirmede, gerek **MS+** grubu gerekse **MS-** gruplarında ölçülen CuZnSOD aktivitelerinin **K** grubuna ait değere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.23. Çalışma gruplarında eritrosit CuZnSOD spesifik aktivitesi

Çalışma Grupları	n	CuZnSOD Spesifik Aktivitesi (U/mg Hb)
Kontrol	30	$24,2 \pm 0,99$ ^a
MS-	30	$32,36 \pm 1,68$ ^b
MS+	30	$34,28 \pm 3,14$ ^b

Tüm değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

^{a, b} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.



Şekil 4.23. Çalışma gruplarında eritrosit CuZnSOD spesifik aktivitesi

^{a, b} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

4.8.1.3. Eritrosit Katalaz Aktivitesi

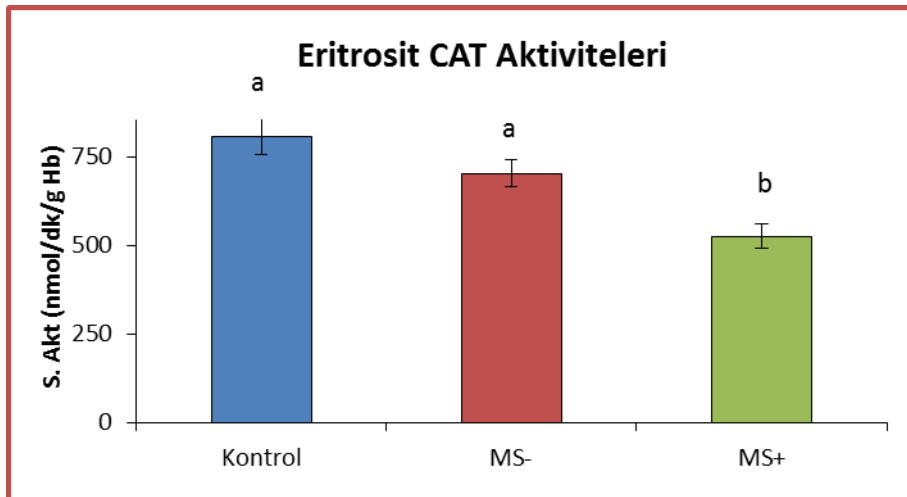
Çalışma gruplarında tayin edilen eritrosit CAT aktiviteleri **Tablo 4.24** ve **Şekil 4.24**'de verilmiştir. **K** grubunda (n= 30) yer alan hastalarda eritrosit CAT aktivitesi $806,30 \pm 50,81$ U/mg Hb; **MS-** grubunda (n= 30) $703,14 \pm 37,32$ nmol/dk/mg Hb ve **MS+** grubunda ise (n= 30) $527,36 \pm 32,93$ nmol/dk/mg Hb olarak belirlenmiştir. İstatistiksel değerlendirme, **MS+** grubu ile **K** grubu arasındaki farkın $p < 0,05$ düzeyinde önemli olduğunu; **MS-** grubunda ölçülen CAT aktivitesinin ise **K** grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olmadığını göstermiştir.

Tablo 4.24. Çalışma gruplarında eritrosit CAT spesifik aktivitesi

Çalışma Grupları	n	CAT Spesifik Aktivitesi (nmol/dk/mg Hb)
Kontrol	30	$806,30 \pm 50,81^a$
MS-	30	$703,14 \pm 37,32^a$
MS+	30	$527,36 \pm 32,93^b$

Tüm değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

^{a, b} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.



Şekil 4.24. Çalışma gruplarında eritrosit CAT spesifik aktivitesi

^{a, b} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

4.8.2. Lipit Peroksidasyonu Ölçümleri

4.8.2.1. Plazma MDA Düzeyleri

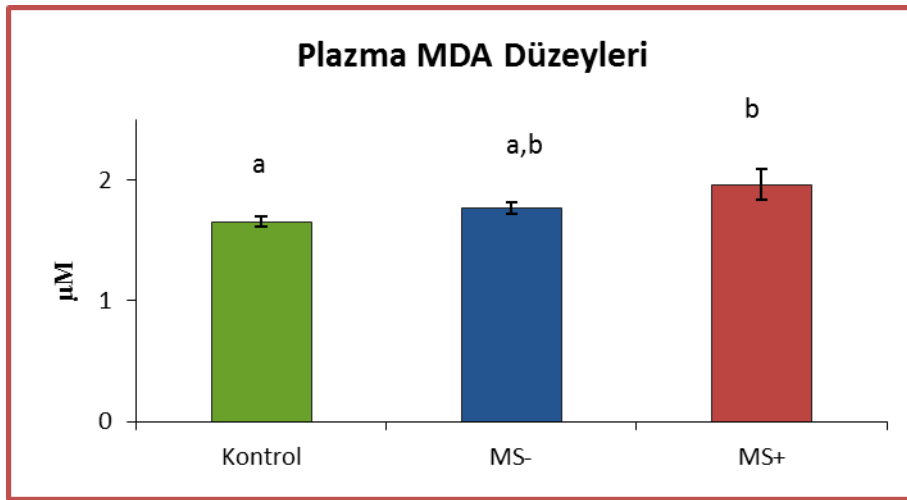
Çalışma gruplarında tayin edilen plazma MDA düzeyleri **Tablo 4.25** ve **Şekil 4.25**'de verilmiştir. **K** grubunda (n= 30) yer alan hastalarda plazma MDA düzeyleri $1,65 \pm 0,04 \mu\text{M}$; **MS-** grubunda (n= 30) $1,76 \pm 0,05 \mu\text{M}$ ve **MS+** grubunda ise (n= 30) $1,96 \pm 0,13 \mu\text{M}$ olarak belirlenmiştir. **MS+** grubunda **K** grubuna oranla gözlenen $\sim\%$ 20 artışın istatistiksel olarak önemli ($p < 0,05$) olduğu belirlenmiş; **MS-** grubunda ölçülen MDA düzeylerinin ise **K** grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olmadığı saptanmıştır.

Tablo 4.25. Çalışma gruplarında plazma MDA düzeyleri.

Çalışma Grupları	n	MDA Düzeyleri (μM)
Kontrol	30	$1,65 \pm 0,04^a$
MS-	30	$1,76 \pm 0,05^{a,b}$
MS+	30	$1,96 \pm 0,13^b$

Tüm değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

^{a, b} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.



Şekil 4.25. Çalışma gruplarında plazma MDA düzeyleri

^{a, b} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

4.8.2.2. İdrar F2 isoprostan Düzeyleri

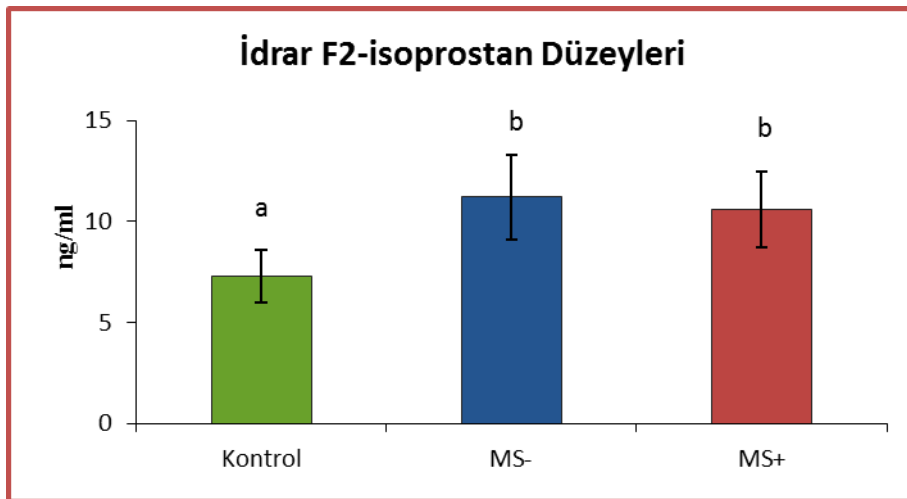
Çalışma gruplarında tayin edilen idrar F2-IsoP düzeyleri **Tablo 4.26** ve **Şekil 4.26**'de verilmiştir. **K** grubunda (n= 30) yer alan hastalarda idrar F2-isoprostan düzeyleri $7,31 \pm 1,31$ ng/ml; **MS-** grubunda (n= 30) $11,20 \pm 2,12$ ng/ml ve **MS+** grubunda ise (n= 30) $10,61 \pm 1,87$ ng/ml olarak belirlenmiştir. İstatistiksel değerlendirmede, gerek **MS+** grubu gerekse **MS-** gruplarında ölçülen F2-isoprostan düzeylerinin **K** grubuna ait değere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) yüksek olduğu (sırasıyla % 53, % 45) saptanmıştır.

Tablo 4.26. Çalışma gruplarında idrar F2-isoprostan düzeyleri.

Çalışma Grupları	n	F2-isoprostan Düzeyleri (ng/ml)
Kontrol	30	$7,31 \pm 1,31^a$
MS-	30	$11,20 \pm 2,12^b$
MS+	30	$10,61 \pm 1,87^b$

Tüm değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

^{a, b} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.



Şekil 4.26. Çalışma gruplarında idrar F2-isoprostan düzeyleri

^{a, b} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

4.8.3. Protein Oksidasyonu Ölçümleri

4.8.3.1. Plazma Karbonil Düzeyleri

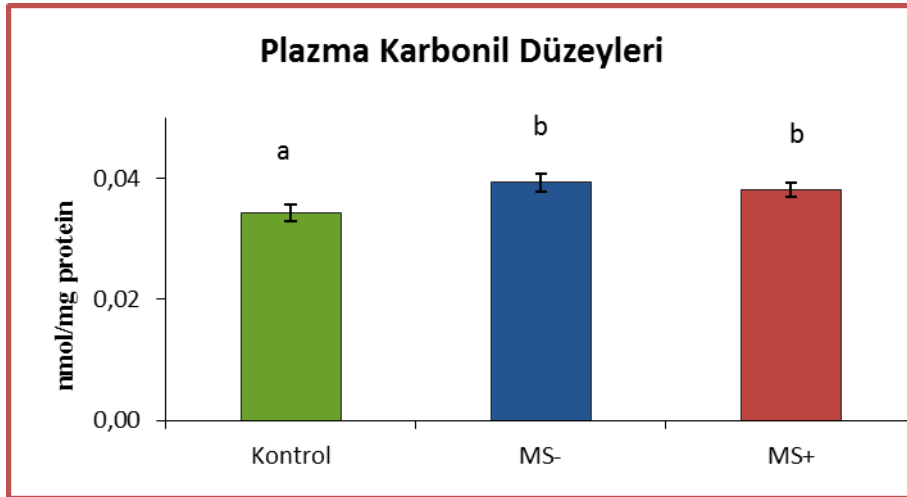
Çalışma gruplarında tayin edilen plazma karbonil düzeyleri **Tablo 4.27** ve **Şekil 4.27**'de verilmiştir. **K** grubunda (n= 30) yer alan hastalarda plazma karbonil düzeyleri $0,0343 \pm 0,001$ nmol/mg protein; **MS-** grubunda (n= 30) $0,0389 \pm 0,001$ nmol/mg protein ve **MS+** grubunda ise (n= 30) $0,0381 \pm 0,001$ nmol/mg protein olarak belirlenmiştir. İstatistiksel değerlendirmede, gerek **MS+** grubu gerekse **MS-** gruplarında ölçülen karbonil düzeylerinin **K** grubuna ait değere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) yüksek (~% 15) olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.27. Çalışma gruplarında plazma karbonil düzeyleri

Çalışma Grupları	n	Plazma Karbonil Düzeyleri (nmol/mg protein)
Kontrol	30	$0,0343 \pm 0,001^a$
MS-	30	$0,0389 \pm 0,001^b$
MS+	30	$0,0381 \pm 0,001^b$

Tüm değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

^{a, b} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.



Şekil 4.27. Çalışma gruplarında plazma karbonil düzeyleri

^{a, b} Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

4.8.4. Tiyol Düzeyleri

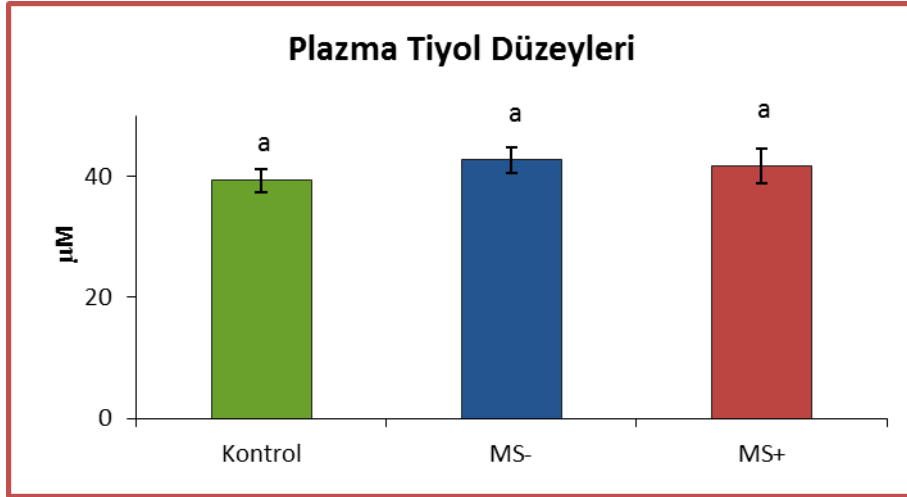
Çalışma gruplarında tayin edilen plazma tiyol düzeyleri **Tablo 4.28** ve **Şekil 4.28**'de verilmiştir. **K** grubunda (n= 30) yer alan hastalarda plazma tiyol düzeyleri $39,27 \pm 1,94 \mu\text{M}$; **MS-** grubunda (n= 30) $42,69 \pm 2,11 \mu\text{M}$ ve **MS+** grubunda ise (n=30) $41,62 \pm 2,81 \mu\text{M}$ olarak belirlenmiştir. İstatistiksel değerlendirmede, gerek **MS+** grubu gerekse **MS-** gruplarında ölçülen tiyol düzeylerinin **K** grubuna ait değere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olmadığı saptanmıştır.

Tablo 4.28. Çalışma gruplarında plazma tiyol düzeyleri

Çalışma Grupları	n	Plazma Tiyol Düzeyleri (μM)
Kontrol	30	$39,27 \pm 1,94^a$
MS-	30	$42,69 \pm 2,11^a$
MS+	30	$41,62 \pm 2,81^a$

Tüm değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

^a Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.



Şekil 4.28. Çalışma gruplarında plazma tiyol düzeyleri

^a Aynı üssel harfleri taşımayan değerler birbirinden önemli ölçüde ($p < 0,05$) farklıdır.

4.9. Parametreler Arası Korelasyonların Değerlendirilmesi

4.9.1. Obezite Tanı Kriterleri ile Ölçülen Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyonların Değerlendirilmesi

Çalışma gruplarında, yetişkin ve çocuklarda obezite tanısında yaygın olarak kullanılan biyogöstergelerin, ölçümü yapılan diğer parametreler ile ilişkisi incelenmiş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunan parametreler ve parametreler arası korelasyon katsayıları **Tablo 4.29 ve Tablo 4.30**'da verilmiştir.

4.9.2. Tiroid Hormon Parametreleri ile Ölçülen Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyonların Değerlendirilmesi

TSH ve sT4 ile ölçümü yapılan diğer parametreler arasındaki ilişki incelenmiş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunan parametreler ve parametreler arası korelasyon katsayıları **Tablo 4.31**'de verilmiştir.

4.9.3. Oksidan/Antioksidan Statü Parametreleri Arasındaki Korelasyonların Değerlendirilmesi

Çalışma gruplarında, oksidan/antioksidan statü parametreleri arasındaki korelasyonlar değerlendirilmiş, aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunan parametreler ve parametreler arası korelasyon katsayıları **Tablo 4.32**'de verilmiştir.

4.9.4. Oksidan/Antioksidan Statü Parametreleri ile Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri Arasındaki Korelasyonların Değerlendirilmesi

Çalışma gruplarında, oksidan/antioksidan statü parametreleri ile metabolik sendrom tanı kriterleri arasındaki korelasyonlar değerlendirilmiş, aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunan parametreler ve parametreler arası korelasyon katsayıları **Tablo 4.33**'de verilmiştir.

Tablo 4.29. Kontrol grubunda obezite tanısında kullanılan parametreler ile ölçümü yapılan diğer parametreler arasında tespit edilen korelasyonlar.

Tespit Edilen Korelasyonlar		Korelasyon Katsayısı
VKI	Relatif vücut ağırlığı	0,748*
	MDA	0,548*
	F2-isoprostan	0,328 (p= 0,071)
	AST	0,411*
	HDL	-0,344 (p= 0,058)
Relatif vücut ağırlığı	HDL	-0,583*
	MDA	0,518*
	Diyastolik kan basıncı	0,490*
	CAT	-0,442*
	AST	0,438*

* p< 0,05

Tablo 4.30. MS- ve MS+ gruplarında obezite tanısında kullanılan parametreler ile ilgili tespit edilen korelasyonlar

Tespit Edilen Korelasyonlar		Korelasyon Katsayısı
MS- Grubu		
VKI	Relatif vücut ağırlığı	0,651*
MS+ Grubu		
VKI	Relatif vücut ağırlığı	0,813*
	Açlık Kan Şekeri	0,411*
Relatif vücut ağırlığı	Sistolik Kan Basıncı	0,450*
	ALT	-0,390*
	F2-isoprostan	0,293 (p= 0,09)

* p< 0,05

Tablo 4.31. Tiroid hormon parametreleri ile ilgili tespit edilen korelasyonlar

Tespit Edilen Korelasyonlar		Korelasyon Katsayısı
Kontrol Grubu		
TSH	SOD	-0,447*
	F2-isoprostan	0,431*
MS- Grubu		
sT4	HOMA-IR	-0,460*
	İnsülin	-0,401*
MS+ Grubu		
TSH	HOMA-IR	0,415*
	GPx	0,381*

*p< 0,05

Tablo 4.32. Oksidan/antioksidan statü parametreleri arasında tespit edilen korelasyonlar

Tespit Edilen Korelasyonlar		Korelasyon Katsayısı
Kontrol Grubu		
GPx	CAT	0,453*
	SOD	0,336 (p= 0,07)
F2-isoprostan	Karbonil	0,445*
MS- Grubu		
Karbonil	CAT	-0,458*
GPx	MDA	0,371*

* p< 0,05

Tablo 4.33. Oksidan/antioksidan statü parametreleri ile metabolik sendrom tanı kriterleri arasındaki korelasyonlar

Tespit Edilen Korelasyonlar		Korelasyon Katsayısı
Kontrol Grubu		
Total Kolesterol	GPx	-0,524*
	CAT	-0,516*
Trigliserit	GPx	-0,476*
	SOD	-0,383*
LDL Kolesterol	GPx	-0,340
HDL Kolesterol	MDA	p= 0,07 -0,591*
Diyastolik Kan Basıncı	MDA	0,470*
MS- Grubu		
Total Kolesterol	CAT	0,430*
HOMA-IR	SOD	-0,374*
MS+ Grubu		
Açlık Kan Şekeri	F2-izoprostan	0,302 p= 0,08
İnsülin	GPx	0,387*
HOMA-IR	MDA	0,530*

*p< 0,05

4.12.5. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri Arasındaki Korelasyonlar

Metabolik sendrom tanısı konabilmesi için kullanılan parametlerin kendi aralarında tespit edilen anlamlı korelasyonlar ve korelasyon katsayıları Tablo 4.34'de verilmiştir.

Tablo 4.34. Glukoz profili, lipit profili, kan basıncı parametreleri arasındaki korelasyonlar.

Tespit Edilen Korelasyonlar		Korelasyon Katsayısı
Kontrol Grubu		
Açlık kan şekeri	Total kolesterol	0,372*
İnsülin	HOMA-IR	0,941*
HOMA-IR	Sistolik kan basıncı	-0,324 P= 0.08
	LDL Kolesterol	0,379*
Total kolesterol	LDL Kolesterol	0,593*
LDL Kolesterol	HDL Kolesterol	-0,431*
Diyastolik Kan Basıncı	Sistolik kan basıncı	0,491*
MS- Grubu		
Açlık kan şekeri	HDL kolesterol	0,391*
İnsülin	Trigliserit	0,353*
	Total insülin	0,434*

Tablo 4.34 Glukoz profili, lipit profili, kan basıncı parametreleri arasındaki korelasyonlar- Devam

HOMA-IR	Total insülin	0,312 P= 0,08
Total İnsülin	Trigliserit	0,387*
HDL Kolesterol	Total kolesterol	0,370*
LDL Kolesterol	Total kolesterol	0,408*
MS+ Grubu		
Açlık kan şekeri	İnsülin	0,342 p= 0,06
	Total insülin	0,375*
	HOMA-IR	0,327 P= 0,07
	LDL Kolesterol	-0,324 P= 0,07
İnsülin	Total insülin	0,76*
	HOMA-IR	0,401*
HOMA-IR	Total insülin	0,373*
HDL Kolesterol	Total insülin	-0,345 p= 0.06
	Sistolik kan basıncı	-0,328 p= 0.07
LDL Kolesterol	Trigliserit	-0,327 p= 0,06
Sistolik kan basıncı	Diyastolik kan basıncı	0,509*

*p< 0,05

4.12.6. Karaciğer Fonksiyon Parametreleri ile Ölçülen Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyonların Değerlendirilmesi

Çalışma gruplarında karaciğer fonksiyon parametreleri ile ölçümü yapılan diğer parametreler arasındaki ilişki incelenmiş, ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunan parametreler ve parametreler arası korelasyon katsayıları **Tablo 4.35**'de verilmiştir.

Tablo 4.35 Karaciğer fonksiyon parametreleri ile ölçümü yapılan diğer parametreler arasındaki korelasyon

Tespit Edilen Korelasyonlar		Korelasyon Katsayısı
Kontrol Grubu		
ALT	Relatif vücut ağırlığı	0,31 p= 0,09
	İnsülin	0,316 p= 0,08
	HOMA-IR	0,357*
	F2-isoprostan	0,472*
AST	VKİ	0,411*
	Relatif vücut ağırlığı	0,438*
	İnsülin	0,342 p= 0,06
	HOMA-IR	0,362*
	ALT	0,687*
MS- Grubu		
ALT	Açlık Kan Şekeri	0,386*
	MDA	0,404*
AST	ALT	0,362*

Tablo 4.35 Karaciğer fonksiyon parametreleri ile ölçümü yapılan diğer parametreler arasındaki korelasyon.-Devam

MS+ Grubu		
ALT	Relatif vücut ağırlığı	-0,390*
	HOMA-IR	0,454*
	Tiyol	-0,431*
AST	HOMA-IR	0,346 p= 0,06
	Total Kolesterol	0,386*
	TSH	0,301 p= 0,09

* p< 0,05

4.12.7. Tüm Obezite Grubunda tespit Edilen Korelasyonlar

Çalışma gruplarında yer alan tüm obez çocuklardan oluşan tüm obezite grubu (n= 64) içinde incelenen parametreler arası korelasyonlar değerlendirilmiştir. İstatistiksel açıdan önemli bulunan parametreler arasındaki korelasyon katsayıları **Tablo 4.36**, **Tablo 4.37**, **Tablo 4.38** ve **Tablo 4.39**'da verilmiştir.

Tablo 4.36. Tüm obezite grubunda VKİ ile diğer parametreler arasında tespit edilen korelasyonlar

Tespit Edilen Korelasyonlar		Korelasyon Katsayısı
TÜM OBEZİTE GRUBU (n=64)		
VKİ	TSH	0,207 p= 0,096
	Total insülin	0,387*
	İnsülin 120.DK	0,358*
	HOMA-IR	0,455*
	Açlık Kan Şekeri	0,431*
	İnsülin	0,556*
	Sistolik KB	0,478*
	Diyastolik KB	0,334*
	Total Kolesterol	0,271*
	HDL-kolesterol	-0,400*
	LDL-kolesterol	0,285*
	Trigliserit	0,421*
	ALT	0,261*
	AST	0,492*

* p< 0,05

Tablo 4.37. Tüm obezite grubunda relatif vücut ağırlığı ile diğer parametreler arasında tespit edilen korelasyonlar

Tespit Edilen Korelasyonlar		Korelasyon Katsayısı
TÜM OBEZİTE GRUBU (n=64)		
Relatif Vücut Ağırlığı	TSH	0,212 p= 0,083
	Total insülin	0,405*
	İnsülin	0,455*
	İNS.120.DK	0,368*
	HOMA-IR	0,394*
	Açlık Kan Şekeri	0,332*
	Sistolik KB	0,474*
	Diyastolik KB	0,342*
	Total Kolesterol	0,334*
	HDL-kolesterol	-0,295*
	LDL-kolesterol	0,450*
	Trigliserit	0,402*
	ALT	0,230* p=0,059
	AST	0,428*

* p< 0,05

Tablo 4.38. Tüm obezite grubunda TSH ve sT₄ ile diğer parametreler arasında tespit edilen korelasyonlar

Tespit Edilen Korelasyonlar		Korelasyon Katsayısı
TÜM OBEZİTE GRUBU (n=64)		
TSH	VKİ	0,207 p= 0,096
	Relatif Vücut Ağırlığı	0,212 p= 0,083
	Total insülin	0,509*
	İnsülin120.dk	0,497*
	İnsülin	0,414*
	Açlık Kan Şekeri	0,277*
	HOMA-IR	0,496*
	Sistolik KB	0,322*
	Diyastolik KB	0,234 p= 0,062
	Total Kolesterol	0,380*
	HDL-kolesterol	-0,337
	LDL-kolesterol	0,334*
	Trigliserit	0,428*
	ALT	0,404*
AST	0,359*	

* p< 0,05

Tablo 4.38. Tüm obezite grubunda TSH ve sT₄ ile diğer parametreler arasında tespit edilen korelasyonlar- DEVAM

Tespit Edilen Korelasyonlar		Korelasyon Katsayısı
TÜM OBEZİTE GRUBU (n=64)		
sT₄	Total İnsülin	-0,259*
	İnsülin 120.dk	-0,292*
	İnsülin	-0,381*
	HOMA-IR	-0,368*
	Açlık kan şekeri	-0,238 p= 0,05
	Trigliserit	-0,307*
	ALT	-0,313*
	AST	-0,357*

* p< 0,05

Tablo 4.39. Tüm obezite grubunda oksidan antioksidan statü parametreleri ile ölçülen diğer parametreler arası korelasyonlar

		CAT	GPx	MDA	F2 isoprostan
Glukoz profili	AKŞ			0,314*	0,402*
	Bazal İnsülin	-0,309*			0,306 P= 0,06
	Total İnsülin	-0,357*	0,233 p= 0,073		
	İnsülin 120.dak.	-0,333*	0,262*		
	HOMA-IR	-0,334*		0,317*	0,391*

* p< 0,05

5. TARTIŞMA

Obezite, dünyada olduğu gibi ülkemizde de son yıllarda ciddi bir sorun haline gelen ve hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, diyabet, dejeneratif artrit, tromboflebit gibi birçok hastalık ile yakın ilişkisi bulunan bir hastalıktır. Prevalansının arttığı rapor edilmekte ve son derece ciddi sosyal ve psikolojik etkileriyle tüm yaş ve sosyo-ekonomik grupları ilgilendirmektedir. Özellikle çocukluk yaşlarında başlaması durumunda ileri yaşlarda da devam ettiği; morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkilediği bildirilmektedir. Dünya genelinde obezite eğiliminin çocuklar ve adolesanlarda alarm verici düzeyde olduğu bildirilmekte, çocukluk çağı obezitesindeki yıllık artışın giderek büyüdüğü rapor edilmektedir (2-5,9,10). Sunulan tez çalışmasında, yüksek metabolik risk taşıyan, obezite tanısı yeni konmuş çocuklarda metabolik sendrom tanı kriterleri olarak değerlendirilen biyokimyasal parametreler ile birlikte, tiroid hormon parametreleri ve oksidan/antioksidan statü değişkenleri incelenmiştir. Elde edilen veriler, metabolik risk taşımayan obez çocuklar ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

5.1. Çalışma Gruplarına Ait Demografik Bilgilerin ve Anket Bilgilerinin Değerlendirilmesi

S.B.Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümüne başvuran ve çocuklarda obezite tanı kriteri olarak kullanılan relatif vücut ağırlığı değerine bakılarak yeni obezite tanısı konan çocuklar (n= 64; yaş aralığı 10-16) çalışmaya dahil edilmiştir. Obez çocuklar kendi içinde, metabolik risk etmenleri olarak kabul edilen parametrelerin (açlık kan şekeri, trigliserit, HDL-kolesterol, kan basıncı) sonuçları değerlendirilerek “Yüksek metabolik risk taşıyan-MS+ ve “Yüksek metabolik risk taşımayan-MS-“ olmak üzere 2 alt gruba ayrılmıştır.

Obez gruplarda yer alan çocukların demografik bilgileri ile obezite oluşumunda rol oynayabileceği öngörülen etmenlerle ilgili olarak anket ile sorgulanan bilgiler aşağıda değerlendirilmiştir:

5.1.1. Relatif vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi

Yetişkinler ve çocuklarda obezite tanısının konmasında pek çok yöntem

kullanılabilmekle birlikte, antropometrik ölçüme dayalı yöntemler tercih edilmektedir (67,68). Bu çalışmada, çocuklarda obezitenin saptanmasında relatif vücut ağırlığı kullanılmıştır. Relatif vücut ağırlığının hesaplanmasında öncelikle, yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve ağırlık değerlerinin yer aldığı tablolar yardımıyla çocuğun boy yaşına (boyunun 50. yüzdelikte olduğu yaş) göre olması gereken vücut ağırlığı (ideal ağırlık) bulunur. Kişinin vücut ağırlığı (kg)/ ideal ağırlık (kg) x 100 eşitliği kullanılarak “Relatif ağırlık” hesaplanır. Bir kişiye ait relatif vücut ağırlığı, % 110- 120 arasında ise fazla kilolu, % 120'nin üstünde ise obez olarak kabul edilir (63). Çalışmada yer alan çocukların ortalama relatif vücut ağırlığı değerleri, MS- grubunda 136,59 (120-175) ve MS+ grubunda 156,27 (120-202) olarak bulunmuştur. Metabolik risk etmenlerini taşıyan grupta yer alan çocuklarda, ortalama relatif vücut ağırlığının, bu risk etmenlerini taşımayan gruba oranla % 20 oranında fazla olduğu görülmektedir. İki alt gruba ait değerler gerek birbirlerinden, gerekse kontrol grubuna ait değerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) farklı bulunmuştur.

Çocuklarda obezite tanısında doğrudan kullanılmamakla birlikte, çalışma gruplarında VKİ değerleri de hesaplanmış ve her 3 grup arasında aynı şekilde istatistiksel açıdan anlamlı fark gösterilmiştir.

5.1.2. Genetik Etmenler

Obezite oluşum riskini değerlendiren çalışmalarda, ailede obez kişilerin bulunması durumunda obezite prevalansının iki kat fazla olduğu bildirilmektedir (69). Obez ailelerin çocukları, çocukluk çağında veya yetişkinlik döneminde obezite açısından yüksek risk taşımaktadır. Bu riskin, ebeveynlerin ikisinin de obez olması durumunda daha da arttığı rapor edilmiştir (70). Normal kilolu ve obez ebeveynlerin çocuklarının obezite açısından karşılaştırılmalı olarak değerlendirildiği çalışmalar da bu bilgiyi destekler niteliktedir (71). Sunulan tez çalışmasında da, toplam obezite grubunda yer alan çocukların % 27'si ailesinde obez birey olduğunu bildirmiştir. Bu oran kontrol grubunda % 6,7'dir ve gruplar arası fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Özellikle annenin obez olması yönünde değerlendirme yapıldığında obez grup ile kontrol grubu arasında saptanan farkın istatistiksel açıdan önemli düzeyde olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). Kardeşlerin obez olma durumu

sorgulandığında da obezite grubu ile kontrol grubu arasındaki ilişkinin p değeri 0,054 olarak hesaplanmıştır. Özellikle MS+ grubunun ~% 25'inin annesinin ve ~%20'sinin kardeşlerinin obez olması genetik etmenlerin obezite oluşumunda önemini destekleyen bir bulgudur. Ayrıca, obezite grubunun ~% 15'inde ailede 2'den fazla obez kişi bulunduğu tespit edilmiştir.

5.1.3. Sosyoekonomik Etmenler ve Eğitim Düzeyinin Etkisi

Çocuklarda görülen obezite ile ailenin eğitim ve gelir düzeyi arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmektedir (68). Araştırmalar eğitim düzeyi düştükçe annede ve çocukta obezite görülme sıklığının arttığını göstermektedir. Eğitim düzeyi düşük annelerin bu sorunu önemsemedikleri, oysa obezite sorununun önlenmesinde annenin çok önemli bir rolü olduğu vurgulanmaktadır (76). Sunulan araştırmanın kontrol grubu da dahil olmak üzere tüm çalışma gruplarında yer alan çocukların aileleri genellikle işçi aileleri olup, sosyoekonomik düzeyleri düşük ailelerdir. Bu nedenle, sosyoekonomik etmenlerin obezitenin gelişimindeki rolü değerlendirilememiştir. Ancak, çocukların annelerinin eğitim durumu değerlendirildiğinde, okur-yazar olmayan annelerin oranı kontrol grubunda % 3 iken, MS- grubunda % 6 ve MS+ grubunda ise % 16 olarak bulunmuştur. Babaların eğitim durumları yönünden ise gruplar arası bir farklılık tespit edilmemiştir. Bu bulgular, çocuklarda obezite görülme sıklığı yönünden özellikle annenin eğitim durumunun önemini destekler niteliktedir.

5.1.4. Doğum Ağırlığı ve Doğumu Takiben Beslenme Alışkanlıklarının Etkisi

Obezite gelişiminde doğum ağırlığının önemini vurgulayan araştırmacılar, düşük doğum ağırlıklı bebeklere doğumdan sonra uygulanan katı yüksek kalorili diyetin veya kötü beslenmenin çocuklukta veya daha sonraki dönemlerde obezite riskini artırdığını rapor etmektedir (68,69). Yüksek doğum ağırlıklı bebekler ile obezite arasında da anlamlı ölçüde yüksek bir ilişkinin bulunduğu bildirilmektedir (68,69).

Tarafımızdan yapılan çalışmada yer alan çocuklar doğum ağırlıkları yönünden değerlendirildiğinde, doğum ağırlığı 2500 g'ın altında olan çocukların oranı kontrol grubunda % 6,5 iken, MS- grubunda % 12, MS+ grubunda ise % 22,5

bulunmuştur. Bu bulgu, düşük doğum ağırlıklı doğan bireylerde obezite gelişim riskinin fazla olabileceği öngörüsünü destekler niteliktedir. Yüksek doğum ağırlığı ile doğmuş olanların oranına bakıldığında ise gruplar arasında bir farklılık saptanmamıştır.

Obezitenin gelişiminde önemli olduğu belirtilen etmenlerden bir diğeri doğumu takiben, yaşamın ilk yıllarındaki beslenme şeklidir. Bu dönemde anne sütü ile beslenen çocuklarda obezite görülme sıklığının daha az olduğu belirtilmektedir. Ayrıca anne sütü ile beslenme süresinin ve ek gıdalara başlama zamanının da obezite oluşumunda önemli olabileceği vurgulanmıştır (275,276). Bebeğin 6 ay sadece anne sütü ile beslenmesi ve en az 2 yıl emzirmenin devam etmesi ile, kısa ve uzun dönem obezite ile kronik hastalık görülme riskinin azalabileceği bildirilmiştir (277,278). Sunulan tez çalışmasında yapılan anket ile çocukların doğumu takiben ilk 4-6 aylık beslenme şekli sorgulanmış, ancak sadece anne sütü ile beslenme oranı, gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli düzeyde farklı bulunmamıştır.

5.1.5. Beslenme Alışkanlıklarının Etkisi

Vücutta kalori alımı ile harcanması ve depo edilmesi arasında bir denge söz konusudur. Bu dengenin bozulması halinde obezite oluşur. Obez kişiler, beslenme ile yeterinden fazla enerji sağlar ve kullanılmayan enerji yağa dönüşür (68,279). Obez çocuk ve adolesanların et ve et ürünleri, hazır gıdalar, şekerli gıdalar ve içecekler, cips ve benzeri kızartılmış besinleri daha fazla oranda tükettikleri rapor edilmektedir (280). Ayrıca, meyve ve sebze tüketiminin de genel beslenmeleri içinde daha az, yağ oranı yüksek gıdaların ise fazla miktarda yer aldığı bildirilmektedir (281-283). Diğer taraftan, yenilen gıdaların cinsinin de iştahı arttırıcı yönde etki gösterebileceği belirtilmektedir. Karbonhidrat ağırlıklı gıdalar, vücutta daha hızlı emilir; kan şekeri ve insülin hızlı artar; insülin kan şekerini hızla düşürerek yeme isteğini artırır. Taze meyve ve sebzelerin ise emilim ve sindirimi geç olur ve doyunluk hissi uzun süre devam eder. Bilinçsiz ve dengesiz beslenme en önemli obezite nedenlerindedir. Obezite yatkınlığı olan kişilerde az ve sık beslenme önerilmektedir (279).

Tarafımızdan yapılan bu tez çalışmasına katılan çocukların beslenme alışkanlıkları uygulanan anket ile sorgulanmış ve belli gıda ürünlerinin haftalık tüketim oranları belirlenmeye çalışılmıştır. Elde edilen bilgiler değerlendirildiğinde,

özellikle ekmek tüketimi yönünden gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0,05$) farklar olduğu görülmektedir. MS- ve MS+ gruplarında ekmek tüketimi kontrol grubuna oranla ~% 30 oranında fazladır. Et, süt, yumurta tüketimi ile kızartılmış gıdalar ve cips gibi ürünlerin, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte, obezite gruplarının beslenme alışkanlıkları içinde kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğu görülmektedir. Dolayısıyla, sunulan tez çalışmasında yer alan obezite çalışma gruplarının beslenme şeklinin, obezitenin oluşumunda rol oynayabileceği düşünülen beslenme profili ile uyumlu olduğu anlaşılmaktadır. Anket çalışması ile elde edilen bu bilgiler, obezite gelişiminde beslenme şeklinin önemli bir risk etmeni olduğu hipotezini destekler niteliktedir.

Diğer taraftan, düzenli beslenme alışkanlığı da obezite yönünden önem arzeden bir diğer etmendir. Çalışma gruplarımızda günde 3 öğün düzenli yemek yeme alışkanlığı sorgulandığında, kontrol grubunda yer alan çocukların % 64,5'i düzenli günde 3 öğün yemek yerken, tüm obezite grubunda bu oran % 49,2'dir. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte gruplar arasında ~% 15'lik bir fark görülmektedir. Yapılan anket uygulamasında, okuldaki beslenme şekli de (evden yemek getirme- kantin veya yemekhaneden beslenme) sorgulanmış; ancak gruplar arasında bu parametre yönünden anlamlı bir fark belirlenmemiştir.

5.1.6. Fiziksel Aktivitenin Etkisi

Obezitenin artmasına neden olan önemli etmenlerden biri hareketsiz yaşam tarzının yaygınlaşmasıdır. Vücuda alınan enerji ile harcanan arasında bir dengenin olması önemlidir. Enerjinin harcanması için gerekli fiziksel aktivitenin azalması ile obezite görülme sıklığı arasında bir ilişki söz konusudur. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 7-30 yaş arası 15468 kişiyi kapsayacak şekilde yürütülen "Sağlıklı Beslenelim, Kalbimizi Koruyalım" projesinde fiziksel aktivite alışkanlığı sorgulanmış ve çalışmaya katılan bireylerin sadece % 3,5'unun düzenli fiziksel aktivite yaptığı belirlenmiştir. Benzer şekilde yürütülen ve 11481 kişinin katıldığı bir diğer çalışmada da, ülkemizdeki bireylerin % 20,32'sinin hareketsiz yaşadığı bulgusu elde edilmiştir (284). Çocuklarda fiziksel aktivitenin değerlendirildiği bu boyutta kapsamlı bir ulusal çalışma bulunmamakla birlikte, yapılan çeşitli çalışmalar çocuklar ve gençlerde fiziksel aktivite düzeyinin azaldığı, televizyon ya da bilgisayar başında geçirilen sürenin giderek arttığını gösterir niteliktedir. Bu sürenin artışı ile

obezite görülme olasılığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar pozitif bir ilişkinin varlığına işaret etmektedir (285,286). Çocuklarda televizyon izleme süresini değerlendiren Ankara’da yapılmış bir çalışmada, 350 anket değerlendirilmiş ve okul öncesi ve ilkokul çocuklarının % 62’sinin günde 2 saatten fazla televizyon izlediği bulgusu elde edilmiştir (287). Amerika Birleşik Devletleri’nde 1714 çocuk üzerinde yapılan bir araştırmada, günde 2 saatten fazla televizyon izlemenin çocuklarda obezite görülme sıklığını artırabileceği rapor edilmiştir (286).

Sunulan tez çalışmasında yer alan çocukların gün içinde televizyon seyretmek, bilgisayar oyunları, ders çalışmak gibi aktiviteler ile hareketsiz geçirdikleri süre anket uygulaması ile sorgulanmıştır. Günde 3 saatten daha fazla bu tür aktivitelere zaman ayıran obez çocukların oranı, kontrol grubuna oranla 2 kat fazla olmakla birlikte, gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çocukların fiziksel aktiviteler için harcadıkları süre de sorgulanmış olmakla birlikte, sağlıklı yanıtlar alınamamıştır. Ancak çocukların günde hareketsiz geçirdikleri süre itibarıyla elde edilen bulgular, obezite gelişiminde fiziksel aktivitenin önemine işaret eden çalışmalar ile uyumludur.

5.2. Çalışma Gruplarında Metabolik Risk Etmenlerinin Değerlendirilmesi

Metabolik sendroma neden olabilen en önemli risk etmenleri, abdominal obezite; kan trigliserit düzeyinin 150 mg/dl veya daha fazla olması; HDL kolesterol’ün erkeklerde 40 mg/dl, kadınlarda 50 mg/dl’nin altında olması; sistolik kan basıncının 130 mm Hg veya daha fazla olması; diyastolik kan basıncının 85 mm Hg veya daha fazla olması; açlık kan şekerinin 100 mg/dl veya daha fazla olması ve insülin rezistansı veya glukoz intoleransı olarak sıralanmaktadır.

Uluslararası Diyabet Federasyonu, 10-16 yaş aralığındaki çocuklarda metabolik sendrom tanısı için, abdominal obezite ile birlikte, aşağıda belirtilen kriterlerden en az ikisinin bulunması gerektiğini belirtmektedir (88).

- Trigliserit düzeyi ≥ 150 mg/dl; HDL kolesterol düzeyi < 40 mg/dl, açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl; sistolik kan basıncı ≥ 130 ; diyastolik kan basıncı ≥ 85

Sunulan çalışmada da MS+ grubunun oluşturulmasında yukarıda belirtilen kriterler gözönüne alınmıştır. Tüm çalışma gruplarına ait lipit ve glukoz profili ile kan basıncı parametrelerinin karşılaştırılmalı değerlendirilmesi aşağıda verilmiştir.

5.2.1. Lipit Profili Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Sunulan tez çalışmasında ölçümü yapılan lipit profili parametrelerinde gözlenen değişimler **Tablo 5.1**'de özetlenmiştir. Gerek MS- gerekse MS+ gruplarında total kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol düzeylerinin kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde arttığı; HDL kolesterol düzeyinin de anlamlı ölçüde azaldığı saptanmıştır. Bu değişim MS+ grupta çok daha belirgin olup, MS+ ve MS- grupları arasındaki farklar da istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

Tablo 5.1. MS- ve MS+ gruplarında ölçülen lipit profiline ait parametrelerin K grubuna ve birbirlerine göre değişimi

	Total Kolesterol	Trigliserit	LDL Kolesterol	HDL Kolesterol
K — MS-	↑	↑	↑	↓
K — MS+	↑	↑	↑	↓
MS — MS-	↑	↑	↑	↓

↑ İstatistiksel açıdan anlamlı artış ($p < 0,05$)

↓ İstatistiksel açıdan anlamlı azalma ($p < 0,05$)

Dislipidemi, çocuk ve adolesanlarda obezitenin sonucu olarak meydana gelebilir. Obezite ile ilişkili en genel lipit ve lipoprotein anormalliği trigliserit düzeylerinde gözlenen artış ve HDL kolesterol düzeylerinde gözlenen azalmadır. Bu durum, ateroskleroza hızlandırma potansiyelinden dolayı aterojenik dislipidemi olarak adlandırılır (61,303). Obezite, LDL kolesterol düzeylerinde artışa da katkıda bulunabilir. Bu çalışmada yer alan obez çocuklarda lipit profiline ilişkin tüm parametrelerde, lipit metabolizmasında bozukluğa işaret eden değişiklikler

saptanmıştır. Bu değişiklikler, obezitenin komplikasyonlarından biri olarak değerlendirilen ve obez çocukların yaşamlarının sonraki dönemlerinde gelişmesi olası kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna da katkı sağlayacak bozukluklardır.

5.2.2. Glukoz Profili Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Sunulan çalışmada ölçümü yapılan glukoz profili parametrelerinde gözlenen değişimler **Tablo 5.2**'de özetlenmiştir. MS+ grubunda açlık kan şekeri, bazal insülin düzeyi ve HOMA-IR değerlerinin gerek kontrol gerekse MS- grubuna oranla anlamlı ölçüde arttığı; MS- grubunda da bazal insülin düzeylerinde bu farkın gözleendiği görülmektedir. MS- ve MS+ gruplarında bazal insülin düzeylerinin yüksek bulunması nedeniyle oral glukoz tolerans testi yapılmış ve total insülin düzeyleri ile 120.dk insülin düzeyleri belirlenmiştir. Bu değerler dikkate alınarak yapılan değerlendirmede, MS+ grubunda yer alan çocuklarda insülin direnci geliştiği görülmektedir (total insülin düzeyi $>300 \mu\text{U/ml}$ veya 120.dk insülin düzeyi $> 75 \mu\text{U/ml}$). Elde edilen bu bulgular, özellikle MS+ grubunda yer alan obez çocuklarda glukoz metabolizmasındaki bozukluğa işaret etmektedir. İnsülin direnci, tip 2 diyabet gelişiminde önemli bir etmen olarak değerlendirilmektedir. Büyüme ve gelişme döneminde normal olarak gözlenebilen insülin direncine, obeziteye bağlı olarak ilave bir insülin direnci eklenirse, öncelikle glukoz intoleransına ve daha sonra Tip 2 diyabet gelişime yol açabilir (288). MS+ grubunda yer alan çocuklarda da bu riskin varlığı öngörülebilir.

5.2.3. Kan Basıncı Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Sunulan tez çalışmasında kan basıncı ölçümlerinde gözlenen değişimler **Tablo 5.3**'de özetlenmiştir. Sistolik ve diyastolik kan basıncının gerek MS- gerekse MS+ grubunda K grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır. Artışın MS+ grubunda daha fazla olduğu ve MS- ve MS+ grupları arasında da bu parametreler yönünden gözlenen farkın önemli olduğu belirlenmiştir. Obezite prevalansındaki artışa paralel olarak kan basıncında da bir artış eğilimi olduğu rapor edilmektedir. Çocuklukta aşırı kilo gelişiminin yetişkinlik döneminde kan basıncı düzeylerinin en güçlü belirleyicilerinden biri olduğu vurgulanmaktadır (40). Gözlenen hipertansiyonun da obeziteye bağlı olarak kardiyovasküler

hastalıkların gelişiminde önemli bir rolü olduğu belirtilmektedir (68). Bulgular, bu çalışmada yer alan obez çocuklarda da benzer bir riskin söz konusu olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 5.2. MS- ve MS+ gruplarında ölçülen glukoz profiline ait parametrelerin K grubuna ve birbirlerine göre değişimi.

	AKŞ	Serum İnsülin	HOMA-IR	Total insülin	120.dk İnsülin
K — MS-	Ö.D.	↑	Ö.D.	Değerlendirme yapılmamıştır	Değerlendirme yapılmamıştır
K — MS+	↑	↑	↑	Değerlendirme yapılmamıştır	Değerlendirme yapılmamıştır
MS+ — MS-	↑	↑	↑	↑	↑

↑ İstatistiksel açıdan anlamlı artış ($p < 0,05$)

Ö.D. İstatistiksel açıdan önemli değil ($p > 0,05$)

Tablo 5.3. MS- ve MS+ gruplarında ölçülen kan basıncı parametrelerinin K grubuna ve birbirlerine göre değişimi

	Sistolik kan basıncı	Diyastolik kan basıncı
K — MS-	↑	↑
K — MS+	↑	↑
MS+ — MS-	↑	↑

↑ İstatistiksel açıdan anlamlı artış ($p < 0,05$)

5.3. Tiroid Hormon Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Obezite ve tiroid işlev bozuklukları arasındaki ilişki özellikle son yıllarda pek çok araştırmanın konusu olmuştur (127-133, 135-139). T3'ün metabolik ve enerji homeostazını kontrol etmesi ve vücut ağırlığı, termogenez, lipoliz ve kolesterol metabolizmasını etkilemesi; TSH'nin yağ dokusundaki almaçları aracılığıyla preadipositlerin adipositlere farklılaşmasını ve adipoz dokunun genişlemesini sağlaması nedeniyle obez yetişkinlerde tiroid işlevlerindeki değişiklikleri irdeleyen çalışmalar yapılmıştır (37-43). Ancak, obez çocuklardaki çalışmalar sınırlıdır (139, 141-143). Mevcut çalışmaların bir kısmında gözlenen orta düzeyde artmış TSH düzeyleri ile birlikte normal veya hafif düzeyde artmış T4 ve/veya T3 düzeyleri, enerji tüketimini arttırmak üzere bir adaptasyon sürecini düşündürmektedir (127,130-132). Bazı çalışmalarda, kilo verilmesinin ardından artmış TSH düzeyleri normale dönerken, bazı çalışmalarda bu değişim gözlenmemiştir (43,289-291. TSH ve serbest T3 (sT3) düzeyleri ile VKİ arasında bir korelasyon varlığını gösteren çalışmaların yanısıra özellikle yetişkinlerde korelasyon olmadığını rapor eden çalışmalar da bulunmaktadır (290-293). Yaş ve etnik köken gibi etmenlerin gözlenen farklılıkta önemli olabileceğini vurgulayan çalışmalar bulunmaktadır (49).

Sunulan tez çalışmasında ölçümü yapılan tiroid hormon parametrelerinde gözlenen değişimler **Tablo 5.4**'de özetlenmiştir. TSH düzeyleri, MS- grubunda 3,13 mIU/L (0,93-4,70) ve MS+ grubunda 4,23 mIU/L (1,99-6,99) olarak saptanmış ve her iki gruba ait ortalama değerlerin gerek birbirlerinden gerekse kontrol grubuna ait ortalama TSH değerinden (1,99 mIU/L; 0,90-3,64) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. Ortalama TSH değerlerinin obezite gruplarında da (MS- ve MS+) normal sınırlar (0,7-4,8 mIU/L) içinde olduğu görülmekle birlikte, kontrol grubuna oranla MS- grubunda 1,6 ve MS+ grubunda 2,1 kat artış gösterdiği belirlenmiştir. Belirlenen bir diğer önemli bulgu, MS- grubunda yer alan tüm çocukların TSH düzeylerindeki artış normal sınırlar içinde gözlenirken, MS+ grubunda yer alan çocukların ~% 30'unda TSH düzeylerinin normal sınırların üzerinde olmasıdır. sT4 düzeyleri değerlendirildiğinde, gerek MS- gerekse MS+ gruplarında kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmalar olduğu; her iki obezite grubuna ait değerler arasında da farkın önemli bulunduğu görülmektedir. Tüm gruplarda saptanan sT4 değerleri normal sınırlar (0,65-1,71

ng/dl) içindedir. MS- ve MS+ gruplarındaki çocukların her birindeki değerler ayrı ayrı incelendiğinde sadece 1'er çocukta normal sınırların üzerinde sT4 düzeyi belirlenmiştir. TSH ve sT4 düzeyleri ile relatif vücut ağırlığı ve VKİ arasındaki korelasyonlar incelendiğinde MS- ve MS+ gruplarında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Ancak, toplam obezite grubu (n= 64) içinde yapılan değerlendirmede TSH ile gerek relatif vücut ağırlığı gerekse VKİ arasında % 21'lik (sırasıyla p= 0,083, p= 0,093) bir ilişki belirlenmiştir. Bu bulgu çalışmada yer alan çocuk sayısının artırılması durumunda istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanabileceğine işaret eden bir bulgudur. Bu çalışmada tiroid hormon parametreleri yönünden gözlenen tablo, obez çocuklarda tiroid işlev bozukluklarının varlığını destekler niteliktedir. Ancak, yapılan diğer çalışmalarda da ifade edildiği gibi bu değişimin klinik ve patofizyolojik önemi konusu açık değildir. Tedavi sonrası çocukların tekrar değerlendirilmesi ile tiroid hormon düzeylerinde gözlenen bu değişimin geri dönüşlü olup olmadığı da irdelenebilecektir.

Tablo 5.4. MS- ve MS+ gruplarında ölçülen tiroid hormon parametrelerinin K grubuna ve birbirlerine göre değişimi

	TSH	sT4
K — MS-	↑	↓
K — MS+	↑	↓
MS+ — MS-	↑	↓

↑ İstatistiksel açıdan anlamlı artış (p< 0,05)

↓ İstatistiksel açıdan anlamlı azalma (p< 0,05)

Obezite ve tiroid hormon değişiklikleri arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. İyot eksikliğinin neden olduğu subklinik hipotiroidi, otoimmün tiroidit, TSH almaç genindeki mutasyonlar dahil olmak üzere hipertirotropinemiye yol çan bir çok mekanizma ileri sürülmüştür(130,133,146-148,). Adipoz doku ve insülin rezistansının rolü üzerinde

durulmuştur. Periferik tiroid hormon deiyodinaz aktivitesindeki değişkenlikler ve mitokondri işlevlerinde bozulmalar diğer olası mekanizmalar arasında yer almıştır (45-48). TSH ve periferik tiroid hormon düzeylerinin, obezlerde harcanan enerji miktarını arttırmaya yönelik bir adaptasyon yanıtı olarak artması üzerinde çok durulan bir mekanizmadır. Orta derecede sT3 ve total T3 düzeylerinin artışı, enerji tüketiminde artışa yol açar. Bazal metabolik hız, toplam enerji tüketimi ve uyku durumundaki enerji tüketiminin total ya da sT3 düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği iyi bilinmektedir, ancak altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılammıştır (294). Enerji tüketimindeki artış da enerjinin yağa dönüşümünü azaltır. Bu nedenle, obezitede tiroid hormon değerlerindeki değişiklikler, kiloda daha ileri artışları önlemek üzere gelişen bir adaptif yanıt olabilir. Kilo kaybını takiben, tiroid hormon düzeylerindeki değişikliklerin düzeldiğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır (295-297). Tarafımızdan yapılan çalışmada da gözlenen tiroid hormon parametrelerine ilişkin değişiklikler böyle bir adaptif mekanizma sonucu gerçekleşmiş olabilir.

Diğer taraftan, obez çocuklarda gözlenen oksidatif stresin bu çocuklarda oluşan hipertirotropinemi ve tiroid işlev bozuklukları ile ilişkili olabileceğini düşündüren bilgiler şunlardır: Tedavi edilmemiş hipotiroidi hastalarında artmış oksidatif stres varlığı; guatrlı çocuklarda oksidan/antioksidan parametrelerinde değişimler ile tiroid hormon parametreleri arasında belirlenen ilişkiler; obez çocuklarda oksidatif stres gözlendiğine işaret eden çalışmalar; bu yaş grubunda kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonlar ile bozulan oksidan/ antioksidan denge arasındaki ilişki (298-307). Bununla birlikte, prepubertal dönemde obez çocuklarda gözlenen tiroid hormon statüsündeki değişikliklerde oksidatif stresin rolünü değerlendiren tek bir çalışmaya rastlanmıştır (49). D'Adamo ve ark.'ları tarafından yapılan bu çalışmada, 80 obez prepubertal çocukta tiroid hormon parametreleri ile birlikte oksidatif stres biyogöstergesi olarak sadece F2-IsoP düzeyleri değerlendirilmiştir. Obez çocuklarda artan TSH düzeylerinin, VKİ ve F2-IsoP düzeyleri ile korelasyon gösterdiği belirlenmiş ve artmış oksidatif stresin TSH düzeylerinin düzenlenmesinde anahtar rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (49). Sunulan tez çalışmasında, obez gruplarda oksidan/ antioksidan dengede bozulma ve oksidatif stres varlığını gösterir bulgular elde edilmiştir. Tiroid hormon

parametrelerinde gözlenen değişikliklerde oksidatif stresin rolü olup olmadığını değerlendirebilmek için çalışma gruplarında ilgili parametreler arası korelasyonlar incelenmiştir. MS- ve MS+ gruplarında TSH veya sT4 düzeyleri ile oksidan/antioksidan statü parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Ancak, tüm obezite grubu (n= 64) birlikte değerlendirildiğinde TSH düzeyleri ile plazma MDA konsantrasyonları arasında saptanan % 27'lik ve istatistiksel açıdan önemli ($p < 0,05$) ilişki, gözlenen hipertirotropinemide oksidatif stresin olası rolüne işaret eder nitelikte bir bulgudur. Çalışma grubunda yer alan çocukların sayılarının artırılması durumunda daha anlamlı bir ilişkinin de tespit edilebileceği öngörülmektedir.

Obez çocuklarda gözlenen tiroid hormon değişimleri ve obeziteye bağlı metabolik değişiklikler arasındaki ilişki yönünden de mevcut literatür incelendiğinde bazı tartışmaların ve çelişkilerin bulunduğu görülmektedir (44,289,308).

Tiroid Hormon Parametreleri- Lipit Profili: Tiroid işlev bozuklukların belirgin şekilde gözlendiği hipotiroidide, tiroid hormonlarının lipit metabolizması üzerindeki etkisi bilinmektedir. Hiperkolesterolemi ve trigliserit düzeylerinde artış, LDL almaçları sayısında azalmaya bağlı olarak LDL katabolizmasında gözlenen azalma, trigliserit uzaklaştırma hızının azalması veya T3'ün doğrudan etkilerine bağlı olarak açıklanabilmektedir (44). Lipit profili ile özellikle subklinik hipotiroidi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar ise farklı sonuçlar göstermektedir. Bazı çalışmalarda, subklinik hipotiroidi ile değişmiş lipit yolağı arasında bir ilişki gözlenmezken (309-312), bazı araştırmacılar normal sınırlar içinde artmış TSH düzeyleri ile artmış total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri ve azalmış HDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı korelasyonları rapor etmişlerdir (313,314). Bu çelişkili sonuçlar, çalışılan popülasyonun yaş, cinsiyet, etnik köken farklılıkları ile tiroid işlev bozukluklarının sebebi ve süresi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Obez çocuklarda tiroid işlev bozuklukları ile lipit profili değişikliklerini irdeleyen çalışmalar son derece sınırlıdır. Olası bir ilişkinin varlığını gösteren birkaç çalışmanın yanı sıra aksi sonuçlara sahip araştırmalar da mevcuttur (296,315-317).

Bu tez çalışmasında, MS- ve MS+ gruplarında tiroid hormon parametreleri ile lipit profili parametreleri arasında muhtemelen çalışma gruplarındaki birey sayısının

azlığı nedeniyle anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Ancak, tüm obezite grubu (n= 64) değerlendirildiğinde TSH düzeyleri ile total kolesterol (% 38), LDL kolesterol (% 33,4), trigliserit (% 43) ve HDL kolesterol (-% 34) düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyonlar belirlenmiştir (Bkz. Tablo 4.38). Ayrıca, tüm obezite grubunda sT4 düzeyleri ile trigliserit düzeyleri arasında % 31'lik negatif bir korelasyon saptanmıştır. Gözlenen anlamlı korelasyonlar, hipotiroidi olgularında açıklandığı şekilde obezite olgularında da tiroid hormon parametrelerinde saptanan subklinik hipotiroidi ile uyumlu değişimin lipit metabolizmasındaki bozukluklara katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Tiroid Hormon Parametreleri- Glukoz Profili: Tiroid hormonları, glukoz metabolizmasının önemli belirleyici etmenleridir. Plazma tiroid hormon düzeylerindeki artış, insülinin hepatik glukoz oluşumunu baskılayıcı ve kasların glukoz alımını artırıcı özelliğini bozar. Ötiroid bireylerde TSH ve sT4 düzeylerinin açlık insülin düzeyi ve yükleme sonrası insülin düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Obezite olgularında, tiroid hormon parametreleri ile glukoz profili arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda çelişkili sonuçlar görülmektedir. Marras ve ark.'ları 468 obez çocukta (yaş aralığı 3,7-17,9) yürüttükleri bir çalışmada, obez grupta anlamlı ölçüde artan serum insülin ve açlık kan şekeri düzeyleri ile TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir korelasyon saptamamışlardır (289). Adamo ve ark.'ları tarafından pre-pubertal obez çocuklarda yapılan bir diğer çalışmada ise, TSH düzeyleri ile insülin rezintansı arasında anlamlı bir ilişki belirlenmiştir. Özellikle HOMA-IR ve TSH düzeyleri arasındaki önemli ilişkinin, obez çocuklarda tiroid işlevlerinin değişiminde insülin rezintansının önemli rolüne işaret ettiği belirtilmektedir (49). Grandone ve ark.'ları tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise aksine HOMA-IR ve TSH arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır (318). Araştırmacılar, mevcut bulgular ile, obezitede artan TSH düzeylerinin vücut ağırlığının daha fazla artışı önlemek üzere metabolik hızı artırıcı, adaptif bir yanıt mı olduğu, yoksa lipit metabolizmasında olduğu gibi glukoz metabolizmasındaki bozukluklara da katkıda bulunan subklinik hipotiroidi ve rezintans göstergesi mi olduğunun açık olmadığını bildirmektedir (44,296).

Tarafımızdan yapılan bu tez çalışmasında, MS- ve MS+ gruplarında tiroid

hormon parametreleri ile glukoz profili parametreleri arasında gerek MS+ ve MS-, gerekse toplam obezite grubunda anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. MS+ grubunda TSH düzeyleri ile HOMA-IR (% 42, $p < 0,05$) ve, total insülin düzeyleri (% 34,5, $p = 0,06$) arasında; MS- grubunda sT4 düzeyleri ile HOMA-IR (-% 46, $p < 0,05$) ve insülin (-% 41, $p < 0,05$) düzeyleri arasında korelasyonlar belirlenmiştir. Toplam obezite grubunda ise TSH ile açlık kan şekeri (% 28), HOMA-IR (% 49,6), bazal insülin (% 41,4), insülin 120.dk (% 49,7) ve total insülin düzeyleri (% 51) arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. sT4 düzeyleri ile aynı parametreler arasında negatif yönde anlamlı korelasyonlar (% 24- % 38; $p < 0,05$) belirlenmiştir. Bu bulgu, tiroid hormon parametrelerinde gözlenen değişimin obez çocuklarda glukoz profili değişimlerine olası katkısını düşündürür niteliktedir.

Tiroid Hormon Parametreleri- Kan Basıncı Değişimi: Belirgin hipotiroidizmin, hipertansiyon için bir risk etmeni olabileceği ve bu grup hastaların % 20-40'ında diyastolik hipertansiyon gözlendiği rapor edilmiştir (309). Subklinik hipotiroidi olgularında da hipertansiyon riskinin arttığını belirten çalışmalar bulunmaktadır (319,320). Tarafımızdan yapılan çalışmada da MS+ grubunda TSH düzeyleri ile sistolik kan basıncı arasında % 32,3'lük ilişki ($p = 0,08$) saptanmıştır. Toplam obezite grubunda ($n = 64$) yapılan değerlendirmede de TSH düzeyleri ile sistolik kan basıncı arasında % 32,2 düzeyinde ve anlamlı ($p < 0,05$) bir ilişki ve diyastolik kan basıncı ile % 23,4 düzeyinde ancak istatistiksel açıdan önemli olmayan bir ilişki saptanmıştır. Bu bulgu, obez çocuklarda tiroid hormon parametrelerindeki değişimin, gözlenen hipertansiyon için olası bir risk etmeni olabileceği hipotezini destekler yöndedir.

5.4. Karaciğer Fonksiyon Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Endokrin hormonlar, hücre metabolizmasını ve vücut yağ dağılımını kontrol eder ve bu nedenle metabolik kaynaklı karaciğer hastalıklarının gelişimine katkıda bulunabilir (321). Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının obezite, insülin rezistansı, hipertansiyon, dislipidemi ile güçlü bir ilişki gösterdiği bildirilmektedir (322,323). İnsülin rezistansı, karaciğerde yağ birikimini artırmaktadır. Oksidatif stres, mitokondriyal işlev bozukluğu, kronik, subklinik inflamasyonun yağlı

karaciğer gelişiminde sebepsel etmenler olduğu düşünülmektedir. Ayrıca tiroid hormon parametrelerinde gözlenen değişim de yağlı karaciğer patogenezinde rol oynayabilir.

Sunulan tez çalışmasında yer alan obez çalışma gruplarında gözlenen karaciğer fonksiyon test sonuçları, ALT ve AST düzeylerinin değişimi Tablo 5.5’de özetlenmiştir. Her iki obezite grubunda da karaciğer işlev bozukluğuna işaret eder şekilde ALT ve AST düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Tüm obezite grubunda VKİ ve relatif vücut ağırlığının, ALT ve AST değerleri ile istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde pozitif korelasyon göstermesi de bu bulguyu desteklemektedir. Ayrıca, tüm obezite grubunda gerek ALT, gerekse AST düzeylerinin metabolik risk etmenleri ile anlamlı korelasyonlar gösterdiği belirlenmiştir. Dolayısıyla, bu bulgular obez çocuklarda özellikle metabolik risk etmenlerinin varlığında karaciğer işlev bozukluklarının bu duruma eşlik ettiğini gösterir niteliktedir. Bu grupta TSH ve sT4 düzeyleri ile ALT ve AST düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli korelasyonların saptanması da, tiroid hormon parametrelerindeki değişimin obez çocuklarda karaciğer işlev bozukluklarına olası katkısını düşündürmektedir.

Tablo 5.5. MS- ve MS+ gruplarında ölçülen karaciğer fonksiyon parametrelerinin K grubuna ve birbirlerine göre değişimi

	ALT	AST
K — MS-	↑	↑
K — MS+	↑	↑
MS+ — MS-	↑	↑

↑ İstatistiksel açıdan anlamlı artış (p<0.05)

5.5. Oksidan/Antioksidan Statü Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Sunulan çalışmada yer alan obezite gruplarında ölçümü yapılan oksidan/antioksidan statü parametrelerinde kontrol grubuna göre gözlenen değişimler **Tablo 5.6**’da özetlenmiştir. MS+ grubunda tiyol düzeyleri hariç ölçümü yapılan tüm

parametrelerin kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde değişiklik gösterdiği belirlenmiştir. Bu bulgular, yüksek metabolik risk taşıyan obez çocuklarda oksidatif stres varlığını destekler niteliktedir. Protein oksidasyonu ve lipit peroksidasyonundaki anlamlı artışların yanı sıra antioksidan savunma sisteminde de önemli düzeyde değişikliklerin görülmesi bu grupta oksidan/antioksidan dengedeki bozulmaya işaret etmektedir. Metabolik sendrom risk etmenlerini taşımayan obez çocuklarda da protein oksidasyonu ve lipit peroksidasyonu artışı gösterilmiş; bu değişikliğe sadece CuZnSOD aktivitesinde gözlenen artışlar eşlik etmiştir. Bu veriler MS- grubunda da oksidatif stres varlığını düşündürmekle birlikte, MS- ve MS+ gruplarının karşılaştırması ile yapılan değerlendirme, MS+ grupta gözlenen oksidatif stresin daha belirgin olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla metabolik sendrom olan ve olmayan gruplar arasında oksidan/antioksidan statü parametreleri yönünden ayırt edici farklar bulunduğu anlaşılmaktadır.

Oksidatif stres, ROB'nin oluşumu ve bu ürünlerin antioksidan savunma sistemi tarafından etkişileştirilmesi arasındaki dengenin bozulması sonucunda meydana gelir ve inflamasyon, endotelial işlev bozukluğu ve aterosklerotik damar hastalıkları dahil pek çok hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynar. Obezitede oksidatif stresin rolü konusu yetişkinlerde yapılan pek çok çalışmada incelenmiştir. Ancak çocukluk çağı obezitesinde yapılmış çalışmalar sınırlıdır. Obezite ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin erken yaşlarda da mevcut olup olmadığı ve çocukluk döneminde de benzer eğilimlerinin varlığı tam olarak bilinmemektedir. Adipoz doku, ROB'nin oluşumu için ana kaynaklardan biridir ve yağ birikimi NADPH oksidaz aktivasyonu yoluyla artmış oksidatif stres ile yakından ilişkilidir. Biriken yağda ROB'nin artışının, TNF- α , IL-6, adinopektin ve adipositokinlerin oluşumunda bozulmaya ve karaciğer, iskelet kası, aort dahil diğer organların katılımıyla sistemik oksidatif stres artışına yol açtığı bildirilmektedir (25-30). Sunulan tez çalışmasında hem MS- hem MS+ gruplarında gözlenen oksidatif stres artışı ile ilgili bulgular, obezitede görülen yağ birikiminin, çocukluk döneminde sistemik oksidatif stres patogenezinde önemli bir rol oynadığı görüşünü desteklemektedir. Oksidan/antioksidan statü parametreleri ile VKİ ve relatif vücut ağırlığı arasında saptanan korelasyonlar, yağ birikimindeki artışın oksidan/antioksidan statüde daha fazla bozulmaya neden olabileceğini göstermektedir. Obezitenin, takibeden patolojik

durumlar için güçlü bir risk etmeni olarak davranabileceğini düşündürmektedir.

Periferal kana artmış ROB'nin salımı, aynı zamanda, pankreatik beta hücrelerinden insülin salınımı ve iskelet kası ve adipoz dokuda glukoz taşınımını etkileyerek, insülin direncinin artmasında rol oynayabilir. Obez bireylerde artmış serbest yağ asitlerinin, protein kinazları aktive eden sinyal molekülleri olarak da görev yapabileceği ve bu kinazların, insülin almaç sinyalinin ana mediyatörleri olan insülin almaç substratlarının serin fosforilasyonunu arttırarak insülin sinyalini de bozabileceği rapor edilmiştir (29,324,325). MS+ grubunda oksidan/antioksidan statü parametrelerinde gözlenen değişim ile birlikte glukoz profilinde gözlenen değişim ve insülin direnci; glukoz profiline ait parametreler ile oksidan/antioksidan statü parametreleri arasında belirlenen anlamlı korelasyonlar böyle bir mekanizmanın varlığını da destekler niteliktedir. Tüm obezite grubunda da güçlü korelasyonların gözlenmesi bu ilişkinin doğruluğunu düşündürmüştür.

Obez olgularda metabolik risk etmenlerinin varlığı ile gözlenen hiperglisemi, hipertansiyon ve hiperkolesteroleminin de artmış oksidatif stresin olası kaynakları olduğu rapor edilmektedir (68,255,270). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda metabolik risk etmenleri taşımayan obez bireylerde bu etmenler ile antioksidan enzimler arasında anlamlı bir ilişki bulunmaması; obezite ile VKİ arasında güçlü bir ilişkinin varlığı, metabolik risk etmenlerinden bağımsız olarak yukarıda ifade edildiği gibi adipozitenin artmış oksidatif stresin ana etmeni olabileceğini düşündürür niteliktedir (326).

İnsülin duyarlılığındaki azalma, ateroskleroz için çok sayıda risk etmeni (hiperlipidemi, dislipidemi, hipertansiyon, abdominal obezite) ile tanımlanan çok etmenli bir durum olan metabolik sendromun altında yatan ana patojenik mekanizmalardan biridir. Ayrıca, metabolik sendrom bu durumdan bağımsız olarak, hipertrigliseritemi, hiperinsülinemi ve insülin direnci varlığı ile yakın ilişkili olan HDL kolesterolün antioksidan aktivitesindeki bozulma nedeniyle, artmış oksidatif stres ile de ilişkilidir. Oksidatif stres ve inflamasyon göstergeleri üzerinde obezite ve metabolik sendromun sinerjistik bir etkisi olduğu yetişkinlerde gösterilmiştir (327). Ayrıca, metabolik sendromu olan orta yaş obez erkeklerde kardiyovasküler hastalık riskinin belirgin şekilde metabolik sendromu olmayanlara oranlara arttığı rapor edilmiştir (328). Ancak obez çocuklarda oksidatif stres ve metabolik sendrom

arasındaki ilişki konusunda bilinenlerin çok az olduğu, bu konuda sınırlı sayıda çalışma bulunduğu bildirilmektedir. Metabolik sendromu olmayan obez çocuklardaki durumun değerlendirildiği çalışmalarda çok sayıda değildir (16-20). Dennis ve ark. 112 aşırı kilolu ve obez çocukta yürüttükleri çok yeni bir çalışmada, plazma F2-IsoP düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar için de önemli risk etmenleri olarak değerlendirilen lipit profili parametreleri (LDL kolesterol, trigliserit, total kolesterol/HDL kolesterol ve trigliserit/HDL kolesterol) ile korelasyon gösterdiğini belirlemişlerdir (329). Sunulan tez çalışmasında elde edilen bulgular, gerek metabolik risk etmenlerini taşıyan gerekse taşımayan obez çocuklarda oksidan/antioksidan dengede bir bozukluk olduğunu göstermektedir. Ancak bu risk etmenlerini taşıyan obez çocuklarda gözlenen durumun daha güçlü olduğu görülmekte, daha belirgin bir oksidatif stres varlığını destekleyen değişimler gözlenmektedir. Özellikle lipit peroksidasyon biyogöstergeleri F2-IsoP ve MDA düzeyleri ile lipit profili ve glukoz profili parametreleri arasında saptanan önemli korelasyonlar, oksidatif stres ve metabolik risk etmenleri arasındaki ilişkiyi vurgular niteliktedir. Ancak, artmış oksidatif stres metabolik risk etmenlerini taşıyan obez çocuklarda gözlenen komplikasyonları artıran bir neden midir yoksa sonuç mudur konusu açık değildir.

Çocukluk çağı obezitesinin fizyopatolojisinin tanımlanması, yaşam boyu gelişebilen ilişkili sonuçların önlenmesinde ilk basamak olmalıdır. Özellikle hücrel savunma mekanizmaları ve hastalıklara karşı etkilerinin obezite ve yetişkinde görülen komplikasyonlarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hücreler, oksidatif metabolizma sırasında oluşan ROB'ne karşı enzimatik bir antioksidan yolak geliştirmiştir. Birincisi, SOD tarafından katalizlenen $O_2^{\cdot-}$ radikalinin H_2O_2 'e dismutasyonudur. İkincisi ise GPx ve CAT tarafından gerçekleştirilen H_2O_2 'in suya dönüşümüdür. Çeşitli patolojik proselere katkı sağlayabilen oksidatif hasarı önleyebilmek için, ilk ve ikinci basamak enzimler arasında bir denge olmalıdır (326). Obezite olgularında antioksidan enzim aktivitelerinde farklı yönde değişimlerin olduğu rapor edilmiştir. Obezite gelişiminin erken döneminde antioksidan enzim aktivitelerinde stimülasyon olmasının olası olduğu bildirilmiştir. Obezite daha uzun süre kalıcı olduğunda, yetişkinlerde olduğu gibi, antioksidan enzimlerin tüketilmeye başlaması söz konusudur (330). Ayrıca, Codoner ve ark.'ları (18) GPx'deki artışı,

obezitede oksidasyon hızındaki artış sebebiyle bir adaptasyon göstergesi olarak değerlendirmiştir. Sfar ve ark.'ları (326) 6-12 yaş arası 54 obez çocukta yapmış oldukları çalışmada sadece SOD aktivitesinde kontrol grubuna oranla anlamlı artışlar belirlemişlerdir. Ayrıca SOD aktivitesi ile VKİ arasında da istatistiksel açıdan önemli korelasyonlar saptamışlardır. Artmış oksijen tüketimi ve takiben mitokondriyal solunum yoluyla radikal oluşumu, artan yağ depolanması ve radikal oluşum hızının artışına neden olan hücre hasarı, obezite ile ilişkili oksidatif strese katkıda bulunan olası mekanizmalar olarak vurgulanmıştır. Obezitede gözlenen radikal oluşumundaki artışa hücrenin SOD aktivitesini artırarak adaptasyon gösterdiği rapor edilmiştir (326). Antioksidan enzim aktivitelerinde insan ve hayvan çalışmalarında farklı sonuçların olması, bu araştırmacı grubu tarafından da obezite süresine bağlanmıştır. Obezitenin gelişim evresinde antioksidan enzimlerin stimule olabileceği; oysa kronik ve uzun süreli obezitede antioksidan enzim kaynaklarının tükenip düşük aktivite düzeylerine yol açtığı bildirilmiştir (326). Sunulan çalışmada yer alan obez çalışma gruplarında da obezite tanısı yeni konmuştur. Henüz uzun süreli bir obezite olmadığı dikkate alındığında, saptanan GPx ve CuZnSOD artışının yukarıdaki açıklamayı doğrular nitelikte olduğu anlaşılmaktadır.

Obezitede olası oksidatif stresi önlemek amacıyla antioksidan kullanımına ilişkin bazı çalışmalar da bulunmaktadır. Adamo ve ark.'ları yağlı karaciğer bulgularına sahip pre-pubertel obez çocuklarda 6 ay süreyle yaşam tarzı değişiklikleri ve vitamin E suplemantasyonu ile oksidatif stresin azaldığını belirlemişlerdir. Bu nedenle, hastalığın erken evresinde vitamin E alımının metabolik ve kardiyovasküler değişikliklerin azaltılmasına yardımcı olabileceği vurgulanmıştır (331). Obeziteye bağlı oksidatif stresi geri döndüren ve kardiyovasküler hastalıklar gibi obeziteye bağlı olası komplikasyonlara karşı koruyucu olabilecek uygun stratejilerin (ağırlık kaybı, kalori kısıtlaması, egzersiz v.b.) yeni çalışmalarla tanımlanabileceği; aynı gerekçelerle reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu önleyen veya azaltan diyetel komponentlerin tanımlanacağı ve deneneceği klinik ve deneysel araştırmaların yapılmasının gerekliliği vurgulanmaktadır.

Tablo 5.6. MS- ve MS+ gruplarında ölçülen oksidan/ antioksidan parametrelerin K grubuna ve birbirlerine göre değişimi

	Antioksidan Enzimler			Tiyol	Protein Oksidasyonu	Lipit Peroksidasyonu	
	GPx1	CuZnSOD	CAT		Karbonil	MDA	F2-IsoP
K — MS-	Ö.D.	↑	Ö.D.	Ö.D.	↑	Ö.D.	↑
K — MS+	↑	↑	↓	Ö.D.	↑	↑	↑
MS+ — MS-	Ö.D.	Ö.D.	↓	Ö.D.	Ö.D.	↑	Ö.D.

↑ İstatistiksel açıdan anlamlı artış (p<0.05)

↓ İstatistiksel açıdan anlamlı artış (p<0.05)

Ö.D. İstatistiksel açıdan önemli değil (p>0.05)

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma ile obezite tanısı yeni konmuş ve metabolik risk etmenlerinin değerlendirilmesi ile 'yüksek metabolik risk taşıyan ve taşımayan obez çocuklar' olmak üzere oluşturmuş iki grupta, bu metabolik risk etmenleri ile obezite oluşumunda rolü olabilecek etmenler ve oksidan/ antioksidan statü göstergeleri ile tiroid hormon parametreleri kapsamlı ve karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamında elde edilen sonuçlar aşağıda belirtilmiştir:

1. Çalışma gruplarında yer alan çocuklarda obezite tanısı, relatif vücut ağırlığı belirlenerek konmuştur. MS- ve MS+ gruplarında hesaplanan relatif vücut ağırlığı kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksektir. Ayrıca, metabolik risk kriterlerini taşıyan obez çocukların relatif vücut ağırlığının, taşımayanlara oranla da % 20 fazla olduğu görülmektedir.
2. Tüm obezite gruplarında yer alan çocukların % 27'sinin ailesinde başka obez bireylerin olduğu; özellikle annenin obez olması yönünden kontrol grubu ile anlamlı farklılık gözlendiği; MS+ grubunun % 25'inin annesinin ve % 20'sinin kardeşinin obez olduğu ve obezite grubunun % 15'inin ailesinde 2'den fazla obez bulunduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, genetik etmenlerin obezite oluşumunda önemini vurgular niteliktedir.
3. Çalışma gruplarında yer alan çocukların ailelerinin eğitim durumları değerlendirildiğinde, okur-yazar olmayan annelerin oranının kontrol grubunda % 3, MS- grubunda % 6 ve MS+ grubunda % 16 olduğu belirlenmiştir. Babaların eğitim durumu yönünden bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgu, özellikle annenin eğitim düzeyi ile obezite görülme sıklığı arasındaki olası ilişkiyi destekler niteliktedir. Gelir düzeyi ile obezite arasında da ters bir ilişkinin varlığı pek çok çalışmada vurgulanmakla birlikte, sunulan tez çalışmasında yer alan çocukların benzer şekilde düşük gelir düzeyine sahip olmaları nedeniyle bu ilişkiyi destekleyen bir bulgu tespit edilmiştir.

4. Çocukların doğum ağırlıkları irdelendiğinde, düşük doğum ağırlığıyla (<2500 g) doğan çocukların oranı kontrol grubunda % 6,5, MS- grubunda % 12 ve MS+ grubunda % 22,5 olarak belirlenmiştir. Bu bulgu, düşük doğum ağırlığıyla doğan bebeklere uygulanan yüksek kalorili diyetin ve kötü beslenmenin, çocuklukta ve daha sonraki dönemlerde obezite riskini artırabileceği görüşünü desteklemektedir. Yüksek doğum ağırlığıyla doğan bebeklerde de benzer bir riskin varlığı düşünülmekle birlikte, bu tez çalışmasında bu görüşü destekleyen bir bulgu elde edilememiştir.
5. Beslenme alışkanlıkları obezite gelişiminde son derece önemli bir risk etmenidir. Sunulan çalışmada, MS- ve MS+ gruplarında özellikle ekmek tüketimi yönünden kontrol grubuna oranla istatistiksel açıdan anlamlı farklar (% 30, $p < 0,05$) saptanmıştır. Et, süt, yumurta ve kızartılmış gıdaların tüketimi oranının da, istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte, kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu görülmektedir. Günde 3 öğün düzenli yemek yeme alışkanlığının kontrol grubunda obezite grubuna oranla % 15 fazla olduğu ($p > 0,05$) belirlenmiştir.
6. Obezitenin artmasında rolü olduğu bildirilen etmenlerden biri hareketsiz yaşam tarzındaki artıştır. Sunulan çalışmada yer alan obez çocukların gün içinde televizyon izlemek, bilgisayar oyunları, ödev yapmak gibi hareketsiz geçirdikleri süre sorgulandığında, günde 3 saatten daha fazla bu tür aktivitelere zaman ayıran çocukların sayısının kontrol grubuna oranla 2 kat fazla olduğu saptanmıştır ($p > 0,05$).
7. MS- ve MS+ gruplarında total kolesterol, trigliserit ve LDL kolesterol düzeylerinin kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde arttığı ve HDL kolesterol düzeylerinin azaldığı belirlenmiştir. Lipit profili parametrelerinde gözlenen değişim MS+ grubunda çok daha belirgin olup yüksek metabolik riske sahip olma kriterini yerine getirmektedir. Lipit metabolizmasında bozukluğa işaret eden bu değişiklikler, obezitenin komplikasyonlarından biri olarak değerlendirilen ve obez çocukların yaşamlarının sonraki dönemlerinde görülmesi olası kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna da katkı sağlayacak bozukluklardır.

8. MS+ grubunda açlık kan şekeri, bazal insülin düzeyi ve HOMA-IR değerlerinin gerek MS-, gerekse kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde arttığı ve MS- grubunda ise sadece bazal insülin düzeylerinde bu farkın gözlendiği belirlenmiştir. Oral glukoz tolerans testi sonucu, MS+ grubunda total insülin ve 120.dk insülin düzeylerinin MS- grubuna oranla önemli düzeyde yüksek olduğu ve bu grupta insülin direnci geliştiği saptanmıştır. Bu bulgular, özellikle yüksek metabolik risk taşıyan obez çocuklarda glukoz metabolizmasının bozulduğunu göstermekte ve Tip 2 diyabet gelişiminin mümkün olabileceğini düşündürmektedir.
9. Özellikle yüksek metabolik risk taşıyan obez çocuklarda daha belirgin ve anlamlı düzeyde sistolik ve diyastolik kan basıncı artışı saptanmıştır. Bu bulgu, özellikle çocuklukta aşırı kilo gelişimi ve kan basıncı artışının, yetişkinlik döneminde hipertansiyon gözlenmesinin en güçlü belirleyicisi olması ve hipertansiyonun kardiyovasküler hastalıkların gelişimindeki rolü itibariyle önem arz etmektedir.
10. Sunulan çalışmada tiroid hormon parametrelerine ilişkin elde edilen bulgular, obez çocuklarda tiroid işlev bozukluklarının varlığını destekler niteliktedir. MS- ve MS+ gruplarında ölçülen TSH düzeylerinin gerek birbirlerinden gerekse kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek ve sT4 düzeylerinin anlamlı ölçüde düşük olduğu belirlenmiştir. Ortalama TSH değerleri ve sT4 düzeyleri obezite gruplarında normal sınırlar (TSH: 0,7-4,8 mIU/L; sT4: (0,65-1,71 ng/dl) içinde olmakla birlikte, MS+ grubunda yer alan çocukların % 30'unda TSH değerlerinin normal sınırların üzerinde olduğu görülmektedir. Tüm obezite grubu (n= 64) içinde yapılan değerlendirmede TSH ile gerek relatif vücut ağırlığı gerekse VKİ arasında % 21'lik (sırasıyla p= 0,083, p= 0,093) bir ilişki belirlenmiştir.
11. Obezite ve tiroid hormon değişiklikleri arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar açık değildir. Obezlerde harcanan enerji miktarını artırmaya yönelik adaptif bir yanıt olarak tiroid hormon parametrelerinde değişim gözlenmesi en çok üzerinde durulan mekanizmalardan biridir. Sunulan tez çalışmasında yer alan çocuklarda da benzer bir durum söz konusu olabilir.

Tiroid hormon parametrelerindeki bu değişikliklerin altında, obez çocuklarda görülen oksidatif stres artışının da yer alabileceğine dair çok sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Tarafımızdan yapılan çalışmada tüm obezite grubunda (n= 64) TSH ile MDA düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanması bu mekanizmanın varlığını destekleyen bir bulgudur.

12. Tüm obezite grubunda, TSH düzeyleri ile total kolesterol (% 38), LDL kolesterol (% 33,4), trigliserit (% 43) ve HDL kolesterol (-% 34) düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Ayrıca sT4 düzeyleri ile trigliserit düzeyleri arasında % 31'lik negatif korelasyon belirlenmiştir. Bu korelasyonlar, obezite olgularında tiroid hormon parametrelerinde saptanan subklinik hipotiroidi ile uyumlu değişimin lipit metabolizmasındaki bozukluklara katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.
13. Obezite gruplarında TSH ve sT4 düzeyleri ile glukoz profili parametreleri arasında saptanan anlamlı korelasyonlar, tiroid hormon parametrelerinde gözlenen değişimin obez çocuklarda glukoz profili değişimlerine olası katkısını düşündürür niteliktedir.
14. Toplam obezite grubunda (n= 64) yapılan değerlendirmede de TSH düzeyleri ile sistolik kan basıncı arasında % 32,2 düzeyinde ve anlamlı ($p < 0,05$) bir ilişki ve diastolik kan basıncı ile % 23,4 düzeyinde ancak istatistiksel açıdan önemli olmayan bir ilişki saptanmıştır. Bu bulgu, obez çocuklarda tiroid hormon parametrelerindeki değişimin, gözlenen hipertansiyon için olası bir risk etmeni olabileceği hipotezini destekler yöndedir.
15. Sunulan tez çalışmasında yer alan obez çalışma gruplarında karaciğer işlev bozukluğuna işaret eder şekilde ALT ve AST düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Tüm obezite grubunda VKİ ve relatif vücut ağırlığının, ALT ve AST değerleri ile istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde pozitif korelasyon göstermesi de bu bulguyu desteklemektedir. Dolayısıyla, bu bulgular obez çocuklarda özellikle metabolik risk etmenlerinin varlığında karaciğer işlev bozukluklarının mevcut duruma eşlik ettiğini gösterir niteliktedir.

16. Obez çocuklarda TSH ve sT4 düzeyleri ile ALT ve AST düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli korelasyonların saptanması, tiroid hormon parametrelerindeki değişimin, obez çocuklarda karaciğer işlev bozukluklarına olası katkısını düşündürmektedir.
17. MS+ grubunda oksidan/antioksidan statü parametreleri ile ilgili elde edilen bulgular, yüksek metabolik risk taşıyan obez çocuklarda oksidatif stres varlığını destekler niteliktedir. Protein oksidasyonu ve lipit peroksidasyonundaki anlamlı artışların yanı sıra antioksidan savunma sisteminde de önemli düzeyde değişikliklerin görülmesi bu grupta oksidan/antioksidan dengedeki bozulmaya işaret etmektedir.
18. Metabolik sendrom risk etmenlerini taşımayan obez çocuklarda elde edilen veriler bu grupta da oksidatif stres varlığını düşündürmekle birlikte, karşılaştırmalı değerlendirmede, MS+ grupta gözlenen oksidatif stresin daha belirgin olduğu görülmektedir. Dolayısıyla metabolik sendrom olan ve olmayan gruplar arasında oksidan/antioksidan statü parametreleri yönünden ayırt edici farklar bulunduğu anlaşılmaktadır.
19. Obez çocuklarda, özellikle lipit peroksidasyonu biyogöstergeleri MDA ve F2-IsoP ve CAT ile lipit ve glukoz profili parametreleri arasında saptanan önemli korelasyonlar, oksidatif stres ve metabolik risk etmenleri arasındaki ilişkiyi vurgular niteliktedir. Bununla birlikte, artmış oksidatif stres metabolik risk etmenlerini taşıyan çocuklarda gözlenen komplikasyonları artıran bir neden midir sonuç mudur konusu açık değildir.

Tüm bu sonuçlar, çocukluk çağı obezitesinde oksidan/ antioksidan dengenin bozulduğunu göstermekte ve oksidatif stres varlığına işaret etmektedir. Metabolik risk etmenlerinin bulunması durumunda, oksidatif stres daha belirgin olarak gözlenir. Obez çocuklarda, tiroid hormon statusünde önemli değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişiklikler adaptif bir yanıt olarak meydana gelebileceği gibi, bulgular obezitede gözlenen oksidatif stresin, söz konusu değişimin altında yatan olası mekanizmalardan biri olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, tiroid hormon parametrelerindeki değişimin,

metabolik risk etmenleri olan lipit ve glukoz profili ile kan basıncı değişimlerine katkıda bulunabileceği görüşü desteklenmektedir. Çocukluk çağı obezitesinin fizyopatolojisinin tanımlanmasına katkıda bulunan bulgular, ileri yaşlarda obeziteye bağlı olarak gelişebilecek kardiyovasküler hastalıklar gibi komplikasyonların önlenmesinde ve koruyucu yaklaşımların geliştirilmesinde önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hofbauer, K.G., Nicholson, J.R., Boss, O. (2007). The obesity epidemic: current and future pharmacological treatments. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47, 565-92.
2. World Health Organization, Obesity. <http://www.who.int/topics/obesity/en/>, Erişim: 17.07.13.
3. World Health Organization, Obesity and Overweight. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>, Erişim: 17.07.13.
4. Haidar, Y.M., Cosman, B.C. (2011) Obesity epidemiology. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 24(4), 205-10.
5. Ogden, C.L., Yanovski, S.Z., Carroll, M.D., Flegal, K.M. (2007). The epidemiology of obesity. *Gastroenterology*, 132(6), 2087-102.
6. "Sağlıklı Beslenelim, Kalbimizi Koruyalım" Projesi Araştırma Raporu. (2004) Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel M¼d¼rl¼ę¼, Ankara.
7. Ulusal Hanehalkı Araştırması, Temel Bulgular. (2006). Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi M¼d¼rl¼ę¼, Ankara.
8. TURDEP I ve TURDEP II sonuçları. (2011). 47. T¼rkiye Diyabet Kongresi, http://www.diyabetkongresi2012.org/pdf/%C4%B0lhan_Satman.pdf
9. Nikogosian, H., Lobstein, T. (2007) The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response.
10. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. In.: Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3-5 June, 1997.
11. T¼rkiye Obezite (Őiřmanlık) ile M¼cadele ve Kontrol Programı (2010-2014). (2010). Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel M¼d¼rl¼ę¼, Ankara.
12. Vincent, H.K., Taylor, A.G. (2006). Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *International Journal of Obesity*, 30, 400-418.

13. Myara, I., Alamowitch, C., Michel, O., Heudes, D., Bariety, J., Guy-Grand, B., Chevalier J. (2003). Lipoprotein oxidation and plasma vitamin E in nondiabetic normotensive obese patients. *Obesity Research*, 11 (1), 112-20.
14. Russell, A.P., Gastaldi, G., Bobbioni-Harsch, E., Arboit, P., Gobelet, C., Dériaz O. ve diğeri. (2003). Lipid peroxidation in skeletal muscle of obese as compared to endurance-trained humans: a case of good vs. bad lipids? *FEBS Letters*, 11, 551 (1-3), 104-6.
15. Finaud, J., Lac, G., Filaire, E. (2006) Oxidative stress: relationship with exercise and training. *Sports Medicine*, 36 (4), 327-58.
16. Erdeve, O., Siklar, Z., Kocaturk, P.A., Dallar, Y., Kavas, G.O. (2004). Antioxidant superoxide dismutase activity in obese children. *Biological Trace Element Research*, 98, 219–228.
17. Atabek, M.E., Vatansev, H., Erkul. (2004). Oxidative stress in childhood obesity. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 17, 1063–1068.
18. Codoñer-Franch, P., Boix-García, L., Simó-Jordá, R., Del Castillo-Villaescusa, C., Maset-Maldonado, J., Valls-Bellés, V. (2010). Is obesity associated with oxidative stress in children? *International Journal of Pediatric Obesity*, 5, 56–63
19. Codoñer-Franch, P., Tavárez-Alonso, S., Murria-Estal, R., Herrera-Martín, G., Alonso-Iglesias, E. (2011). Polyamines are increased in obese children and are related to markers of oxidative/nitrosative stress and angiogenesis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96 (9), 2821-5.
20. Codoñer-Franch, P., Tavárez-Alonso, S., Murria-Estal, R., Megías-Vericat, J., Tortajada-Girbés, M., Alonso-Iglesias, E. (2011). Nitric oxide production is increased in severely obese children and related to markers of oxidative stress and inflammation. *Atherosclerosis*. 215 (2), 475-80.
21. Codoñer-Franch, P., Tavárez-Alonso, S., Murria-Estal, R., Tortajada-Girbés, M., Simó-Jordá, R., Alonso-Iglesias, E. (2012). Elevated advanced oxidation protein products (AOPPs) indicate metabolic risk in severely obese children. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 22 (3), 237-43.

22. Giannini, C., de Giorgis, T., Scarinci, A., Ciampani, M., Marcovecchio, M.L., Chiarelli, F., Mohn, A. (2008). Obese related effects of inflammatory markers and insulin resistance on increased carotid intima media thickness in pre-pubertal children. *Atherosclerosis*, 2008, 197 (1), 448-56.
23. Kelishadi, R., Hashemi, M., Mohammadifard, N., Asgary, S., Khavarian, N. (2008). Association of changes in oxidative and proinflammatory states with changes in vascular function after a lifestyle modification trial among obese children. *Clinical Chemistry*, 54 (1), 147-53.
24. Sebeková K, Somoza V, Jarcusková M, Heidland A, Podracká L. (2009). Plasma advanced glycation end products are decreased in obese children compared with lean controls. *International Journal of Pediatric Obesity*, 4 (2), 112-8.
25. Roskams, T., Yang, S.Q., Koteish, A., Durnez, A., DeVos, R., Huang, X., ve diğerleri. (2003). Oxidative stress and oval cell accumulation in mice and humans with alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *American Journal of Pathology*, 163, 1301–1311.
26. Toshima, S., Hasegawa, A., Kurabayashi, M., Itabe, H., Takano, T., Sugano, J., ve diğerleri. (2000). Circulating oxidized low density lipoprotein levels. A biochemical risk marker for coronary heart disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20, 2243–2247.
27. Ceconi, C., Boraso, A., Cargnoni, A., Ferrari, R. (2003). Oxidative stress in cardiovascular disease: myth or fact? *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 420, 217–221.
28. Inoguchi, T., Li, P., Umeda, F., Yu, H.Y., Kakimoto, M., Imamura, M., ve diğerleri. (2000). High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes*, 49, 1939–1945.
29. Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., ve diğerleri. (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 114, 1752–1761.
30. Qatanani, M., Lazar, M.A. (2007). Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. *Genes and Development*, 21, 1443–1455.

31. Onat, A. (2011). Metabolic syndrome: nature, therapeutic solutions and options. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 12 (12), 1887-1900.
32. Nader, N.S., Bahn, R.S., Johnson, M.D., Weaver, A.L., Singh, R., Kumar, S. (2010). Relationships between thyroid function and lipid status or insulin resistance in a pediatric population. *Thyroid*, 20, 1333 – 1339.
33. Bhowmick, S.K., Dasari, G., Levens, K.L., Rettig, K.R. (2007). The prevalence of elevated serum thyroid-stimulating hormone in childhood/ adolescent obesity and of autoimmune thyroid diseases in a subgroup. *Journal of the National Medical Association*, 99, 773 – 776.
34. Stichel, H., P'Allemand, D., Gruters, A. (2000). Thyroid function and obesity in children and adolescents. *Hormone Research*, 54, 14 – 19.
35. Shalitin, S., Yackobovitch-Gavan, M., Phillip, M. (2009). Prevalence of thyroid dysfunction in obese children and adolescents before and after weight reduction and its relation to other metabolic parameters. *Hormone Research*, 71, 155 –161.
36. Reinher, T., de Sousa, G., Andler, W. (2006). Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91, 3088 – 3091.
37. Sari, R., Balci, M.K., Altunbas, H., Karayalcin, U. (2003). The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women. *Clinical Endocrinology*, 59, 258–262.
38. Michalaki M.A., Vagenakis A.G., Leonardou A.S., Argentou, M.N., Habeos, I.G., Makri, M.G., ve diğ erleri. (2006). Thyroid function in humans with morbid obesity. *Thyroid*, 16, 73–78.
39. Bastemir, M., Akin, F., Alkis, E., Kaptanoglu, B. (2007). Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function. *Swiss Medical Weekly*, 137, 431–434.
40. De Pergola, G., Ciampolillo, A., Paolotti, S., Trerotoli, P., Giorgino, R. (2007). Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic

- parameters and blood pressure in overweight and obese women. *Clinical Endocrinology*, 67, 265–269.
41. Knudsen, N., Laurberg, P., Rasmussen, L.B., Bülow, I., Perrild, H., Ovesen, L., ve diğerleri. (2005). Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90, 4019–4024.
42. Rotondi, M., Leporati, P., La Manna, A., Pirali, B., Mondello, T., Fonte, R., ve diğerleri. (2009). Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? *European Journal of Endocrinology*, 160, 403–408.
43. Rotondi M., Cappelli C., Leporati P., Chytiris, S., Zerbini, F., Fonte, R. (2010). A hypoechoic pattern of the thyroid at ultrasound does not indicate autoimmune thyroid diseases in patients with morbid obesity. *European Journal of Endocrinology*, 163, 105–109.
44. Pacifico, L., Anania, C., Ferraro, F., Andreoli, G.M., Chiesa, C. (2012). Thyroid function in childhood obesity and metabolic comorbidity. *Clinica Chimica Acta*, 413 (3-4), 396-405.
45. Nagasaki, K., Narumi, S., Asami, T., Kikuchi, T., Hasegawa, T., Uchiyama, M. (2008). Mutation of a gene for thyroid transcription factor-1 (TTF1) in a patient with clinical features of resistance to thyrotropin. *Endocrine Journal*, 55, 875–8.
46. M. Harris, C., Aschkenasi, C.F., Elias, Chandrankunnel, A., Nillni, E.A., Bjørbaek, C., ve diğerleri. (2001). Transcriptional regulation of the thyrotropin-releasing hormone gene by leptin and melanocortin signaling. *Journal of Clinical Investigation*, 107, 111–120.
47. Burman, K.D., Latham, K.R., Djuh, Y.Y., Smallridge, R.C., Tseng, Y.C., Lukes, Y.G. (1980). Solubilized nuclear thyroid hormone receptors in circulating human mononuclear cells. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 51, 106–116.
48. Wilms, L., Larsen, J., Pedersen, P.L., Kvetny, J. (2010). Evidence of mitochondrial dysfunction in obese adolescents. *Acta Paediatrica*, 99, 906–911.

49. D'Adamo, E., De Leonibus, C., Giannini, C., Corazzini, V., De Remigis, A., Chiarelli, F., Mohn, A. (2012). Thyroid dysfunction in obese pre-pubertal children: oxidative stress as a potential pathogenetic mechanism. *Free Radical Research*, 46 (3), 303-9.
50. Dehghan, M., Akhtar-Danesh, N., Merchant, A.T. (2005). Childhood obesity, prevalence and prevention. *Journal of Nutrition*, 2,4,24.
51. Wright, S.M., Aronne, L.J. (2012). Causes of obesity. *Abdominal Imaging Journal*, 37 (5), 730-2.
52. National Child Measurement Programme - England, 2011-2012 school year. <http://www.hscic.gov.uk/searchcatalogue?productid=10135&q=obesity&sort=Relevance&size=10&page=1#top>. Publication date december 12, 2012.
53. Padez, C., Fernandes, T., Mourão, I., Moreira, P., Rosado, V. (2004). Prevalence of overweight and obesity in 7-9-year-old Portuguese children: trends in body mass index from 1970-2002. *American Journal of Human Biology*, 16 (6), 670-8.
54. Krassas, G.E., Tsametis, C., Baleki, V., Constantinidis, T., Unluhizarci, K., Kurtoglu, S., Kelestimur, F. (2004). Balkan Group for the Study of Obesity. Prevalence of overweight and obesity among children and adolescents in Thessaloniki-Greece and Kayseri-Turkey. *Pediatric Endocrinology Reviews*, 1 Suppl 3, 460-4.
55. Sur, H., Kolotourou, M., Dimitriou, M., Kocaoglu, B., Keskin, Y., Hayran, O., Manios, Y. (2005). Biochemical and behavioral indices related to BMI in schoolchildren in urban Turkey. *Preventive Medicine*, 41 (2), 614-21.
56. Simsek, E., Akpınar, S., Bahcebasi, T., Senses, D.A., Kocabay, K. (2008). The prevalence of overweight and obese children aged 6-17 years in the West Black Sea region of Turkey. *International Journal of Clinical Practise*, 62 (7), 1033-8.
57. Kutluturk, F., Öztürk, B., Yıldırım, B., Özüğurlu, F., Çetin, İ., Etikan, İ. ve diğerleri. (2011). Obezite Prevalansı ve Metabolik Risk Faktörleri ile İlişkisi: Tokat İli Prevalans Çalışması. *Türkiye Klinikleri*, 31 (1), 156-63.
58. BMI classification. http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html. Güncelleme tarihi 12.05.13. Son erişim tarihi 11.11.13.

59. Overweight and obesity. <http://www.cdc.gov/obesity/adult/defining.html>. Güncelleme tarihi 27.04.13. Son erişim tarihi 11.11.13.
60. Centers for disease control and prevention. About BMI for adults. http://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult_bmi/index.html. Güncelleme tarihi 13.09.11. Son erişim tarihi 11.09.13.
61. Kaya, A., Gedik, V.T., Bayram, F., Bahçeci M. (2011). Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon. Hekim için tanı ve tedavi rehberi. [Elektronik Sürüm] Ankara, Bayt.
62. Taylor, R.W., Jones, I.E., Williams, S.M., Goulding, A. (2000). Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72 (2), 490-5.
63. Fox, R.A., Majer, D.J. (1989). *Obesity: Diagnostic and measurement issues*. In: Rotatori A.F., Fox R.A. (eds). *Obesity in children and youth measurement characteristic, causes and treatment*. Charles C Thomas Publisher; spring field, 3-18.
64. Hammond, J., Rona, R.J., Chinn, S. (1994). Estimation in community surveys of total body fat of children using bioelectrical impedance or skinfold thickness measurements. *European Journal of Clinical Nutrition*, 48 (3), 164-71.
65. Must, A., Dallal, G.E., Dietz, W.H. (1991). Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht²) and triceps skinfold thickness. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 53 (4), 839-46.
66. Broca index. <http://wikipedia.qwika.com/de2en/Broca-Index>. Son erişim tarihi 17.11.13
67. Akbulut, G.Ç., Özmen, M., Besler, H.T. (2007). Çağın hastalığı obezite [Elektronik Sürüm] Tübitak Bilim ve Teknik. Mart eki
68. Bozbora, A. (2002). *Obezite ve tedavisi*. İstanbul: Nobel tıp.
69. Vögele, C. (2005). *Etiology of obesity* [Elektronik Sürüm]. Basel: Karger
70. Horton, T.J., Drougas, H., Brachey, A., Reed, G.W., Peters, J.C., Hill, J.O. (1995). Fat and carbohydrate overfeeding in humans: different effects on energy storage. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 62 (1), 19-29.

71. Franzese, A., Valerio, G., Argenziano, A., Esposito-Del Puente, A., Iannucci, M.P., Caputo, G., ve diğeri. (1998). Onset of obesity in children through the recall of parents: relationship to parental obesity and life events. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 11 (1), 63-7.
72. Von Kries, R., Toschke, A.M., Koletzko, B., Slikker, W.Jr. (2002). Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. *American Journal of Epidemiology*, 156 (10), 954-61.
73. Toschke, A.M., Koletzko, B., Slikker, W. Jr., Hermann, M., von Kries, R. (2002). Childhood obesity is associated with maternal smoking in pregnancy. *European Journal of Pediatrics*, 161 (8), 445-8.
74. Köksal, G., Özel, H. “Okul Öncesi Dönemde Obezite” Kitapçığı. (2008). http://www.beslenme.gov.tr/content/files/yayinlar/kitaplar/obezite_bilgi_serisi/D7.pdf
75. Role of Environmental Chemicals in Diabetes and Obesity: A National Toxicology Program Workshop Report. (2012). <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1104597>
76. Baughcum, A.E., Chamberlin, L.A., Deeks, C.M., Powers, S.W., Whitaker, R.C. (2000). Maternal perceptions of overweight preschool children. *Pediatrics*, 106 (6), 1380-6.
77. Von Kries, R., Koletzko, B., Sauerwald, T., von Mutius, E. (2000). Does breast-feeding protect against childhood obesity? *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 478, 29-39.
78. Yalçın, S.S., Tugrul, B., Naçar, N., Tuncer, M., Yurdakök, K. (2002). Factors that affect television viewing time in preschool and primary schoolchildren. *Pediatrics International*, 44 (6), 622-7.
79. Maffeis, C. (2000). Etiology of overweight and obesity in children and adolescents. *European Journal of Pediatrics*, 159 (Suppl-1), 35-44.
80. Bradford, N.F. (2009). Overweight and obesity in children and adolescents. *Primary Care*, 36 (2), 319-39.
81. Patel, P.S., Buras, E.D., Balasubramanyam, A. (2013). The role of the immune system in obesity and insulin resistance. *Journal of Obesity*, 2013, 616193.

82. Cardozo, E.R., Dune, T.J., Neff, L.M., Brocks, M.E., Ekpo, G.E., Barnes, R.B., Marsh, E.E.J. (2013). Knowledge of obesity and its impact on reproductive health outcomes among urban women. *Journal of Community Health*, 38 (2), 261-7.
83. Cheung N., Wong T.Y. Obesity and Eye Diseases. (2007). *Survey of Ophthalmology*, 52 (2), 180–195.
84. American Heart Association. Metabolic syndrome. http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/More/MetabolicSyndrome/Metabolic-Syndrome-ATH_UCM_002080_SubHomePage.jsp Erişim tarihi 06.11.13.
85. Weiss, R., Dziura, J., Burgert, T.S., Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW., ve diğerleri. (2004). Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *The New England Journal of Medicine*, 350, 2362-74.
86. Steven, V., Haffner, M.D., David, G. (2001). Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Journal of the American Medical Association*, 285, 2486-2497.
87. Ford, E.S. (2004). The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and allcauses: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis*, 173 (2), 309-314.
88. Barclay, L. Medscape Medical News. New definition of the metabolic syndrome <http://www.medscape.com/viewarticle/504382>
89. Foster, D.W. (1992). Eating disorders: Obesity, anorexia nervosa, and bulimia nervosa. In: Wilson JD, Foster DW(eds), *Williams text book of endocrinology* 8th ed, Philadelphia:W.B Saunders Company, 1335-1365.
90. Alemzadeh, R., Lifshitz, F. (2003). Childhood obesity In: *Pediatric endocrinology*. Liftshitz F(ed), 4th ed, NewYork: Marcel Dekker, 823-58.
91. Glass, A.R. (1989). Endocrine aspects of obesity. *Medical Clinics of North America*, 73 (1), 139-60.

92. Clayton, P.E., Tillmann, V. (1998). Advances in endocrinology. *Archives of Disease in Childhood*, 78 (3), 278-84.
93. Lustig, R.H. (2001). The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatric Clinics of North America*, 48 (4), 909-30.
94. Le Stunff, C., Bougnères, P.F. (1993). Time course of increased lipid and decreased glucose oxidation during early phase of childhood obesity. *Diabetes*, 42 (7), 1010-6.
95. Hatun, Ş., Çizmecioğlu, F., (2005). Çocukluk çağında metabolik sendrom. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 48, 257-265
96. Kurtoğlu. S., Hatipoğlu, N., Mazıcıoğlu, M., Kendirici, M., Keskin, M., Kondolot, M. (2010). Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 2 (3), 100-6.
97. Baskin, D.G., Wilcox, B.J., Figlewicz, D.P., Dorsa, D.M. (1988). Insulin and insulin-like growth factors in the CNS. *Trends in Neurosciences*, 11 (3), 107-11.
98. Byrne, S.M. (2002). Psychological aspects of weight maintenance and relapse in obesity. *Journal of psychosomatic research*, 53 (5), 1029-36.
99. Birinci Basamağa Yönelik Tanı ve Tedavi Rehberleri. (2003). Ankara. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başk. Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü Yayını, 2.baskı, s.277-280.
100. Arslan, M., Başkal, N., Çorakçı, A., ve ark. (1999). Ulusal Obezite Rehberi, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayını.
101. Baltacı, G., (2006). Obezite tedavisinde egzersizin yeri, 1.Ulusal Adolesan Sağlığı Kongresi, 28 Kasım-01 Aralık Kongre Kitabı, s.131-133.
102. Akgün, B. (2008). Beden Ağırlığı Yönetiminde Davranış Modifikasyonu. (Ed. Baysal A, Baş M.), *Yetişkinlerde Ağırlık Yönetimi*, Ankara. Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını, Ekspres Baskı A.Ş. s. 158-170.
103. Bağrıaçık, N., Görpe, U., Yiğit, H. ve ark. (2003). Obezite tedavisinde ve ilaç kullanımında yeni ufuklar T.C.S.B. "Ulusal Diyabet ve Obezite Programı" kapsamında Diyabet ve Obezite Eğitim Kursu Notları. İstanbul. Türk Diabet Cemiyeti-Türkiye Obezite Araştırma Derneği, Türk Diabet ve Obezite Vakfı Yayını. s. 204-207.

104. Fried, M., Hainer, V., Basdevant, A., Buchwald, H., Deitel, M., Finer, N. ve diğeri. (2007). Interdisciplinary European guidelines for surgery for severe (morbid) obesity.; Bariatric Scientific Collaborative Group Expert Panel. *Obesity Surgery*, 17 (2), 260-70.
105. Lee, J.H., Anzai, Y. (2013). Imaging of thyroid and parathyroid glands. *Seminars in Roentgenology*, 48 (1), 87-104.
106. Danforth, E., Burger, A.G., (1989). The impact of nutrition on thyroid hormone physiology and action, *Annual Review of Nutrition*, 9, 201-227.
107. Jameson, J.L., Weetman, A.P., (2001). Disorders of the thyroid gland, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, (J.L. Jameson ve A.P. Weetman)'da 15th Edition, Mc-Graw Hill.
108. Malik, R., Hodgson, H., (2002). The relationship between the thyroid gland and the liver. *An International Journal of Medicine*, 95, 559-569.
- 109. www.thyroidsociety.com**
110. The Thyroid and Parathyroid Glands: Introduction and Index. <http://arbl.cvmb.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/thyroid/>
111. Larsen, P.R. (1992). The thyroid, “*Cecil Textbook of Medicine*” (Ed. J.B. Wyngaarden, L.H. Smith, C. Bennett)'da 19. Baskı, Philadelphia, W.B. Saunders Press, s. 1248-1271.
112. Murray, M.K., (1993). Tiroid hormonları, “*Harper'in Biyokimyası*” (Ed. P.A. Mayes, D.K. Granner, V.W. Rodwell)'da, İstanbul, Barış Kitabevi, 1210-1256.
113. Simon, A., Zacharin, M. Thyroid Disorder. [Elektronik Kaynak] Chapter 3.
114. Hawkes, W.C., Keim, N.L. (2003). Dietary selenium intake modulates thyroid hormone and energy metabolism in men. *Journal of Nutrition*, 3443-3448.
115. Koloğlu, S. (1996). “*Endokrinoloji*” (S. Koloğlu)'da, Medical Network&Nobel, s.135-314.
116. Visser, T.J. (1996). Pathways of thyroid hormone metabolism. *Acta Medica Austriaca*, 23 (1-2), 10-6.
117. Burtis, C.A., Ashwood, E.R. (1996). “*Fundamentals of Clinical Chemistry*” (Ed. N.W.Tietz)'da, Philadelphia, W.B. Saunders Press, s. 637-649.

118. Fernandez-Ulloa, M., Maxon, H.R. (1989). Thyroid, “*Clinical Chemistry: Theory, analysis and correlation*” (Ed. L.A. Kaplan, A.J. Pesce)’da, St Louis Missouri, C.V. Mosby Company, s. 620 -638.
119. Guyton, A. (1986) *Textbook of medical physiology*. Philadelphia, W.B. Saunders Press.
120. McKenzie, J.M., Zakarja, M. (1995). Hyperthyroidism. In *Endocrinology* (L.J. degroot, ed) 676-711, Philadelphia, W.B. Saunders Press.
121. Sencer, E., Molvalılar, S. (1988). “*Tiroid Hastalıkları*” (Ed. E. Sencer ve S. Molvalılar)’da, İstanbul, Bayrak Matbaası.
122. Utiger, R.D. Hypothyroidism. (1995). “*Endocrinology*” (Ed. L.J. DeGroot)’da, Philadelphia, W.B. Saunders Press, s. 752 -768.
123. Bürgi, U., Gerber, H., Studer, H. (1993). Goitrogenesis in iodine deficiency, “*Iodine Deficiency in Europe*” (Ed. F. Delange, J.T. Dunn ve D. Glinioer)’da, s. 61-67, NewYork, Plenum Press, s. 61-67.
124. Mantuschi, P., Barnes, P.J., Roberts, L.J. (2004). Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *FASEB Journal*, 18, 1791-1800.
125. Drexhage, H.A., Bottazzo, G.F., Doniach, D., Bitensky, L., Chayen, J. (1980). Evidence for thyroid-growth-stimulating immunoglobulins in some goitrous thyroid diseases. *Lancet*, 2, 287-292.
126. Feldt-Rasmussen, U. (2001). Iodine and cancer. *Thyroid*, 11, 483-486.
127. Pacifico, L., Anania, C., Ferraro, F., Andreoli, G.M., Chiesa, C. (2012). Thyroid function in childhood obesity and metabolic comorbidity. *Clinica Chimica Acta*, 18, 413 (3-4), 396-405.
128. Rotondi, M., Magri, F., Chiovato, L. (2011). Thyroid and obesity: not a one-way interaction. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96, 344–346.
129. Knudsen, N., Laurberg, P., Rasmussen, L.B. ve diğerleri. (2005). Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90, 4019–4024.
130. T. Reinehr. (2010). Obesity and thyroid function. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 316, 165–171.

131. T. Reinehr. (2011). Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Current Opinion in Pediatrics*, 23, 415–420.
132. Stichel, H., l'Allemand, D., Gruters, A. (2000). Thyroid function and obesity in children and adolescents. *Hormone Research*, 54, 14–19.
133. Reinehr, T., Andler, W. (2002). Thyroid hormones before and after weight loss in obesity. *Archives of Disease in Childhood*, 87, 320–323.
134. Reinehr, T., de Sousa, G., Andler, W. (2006). Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91, 3088–3091.
135. Bhowmick, S.K., Dasari, G., Levens, K.L., Rettig, K.R. (2007). The prevalence of elevated serum thyroid-stimulating hormone in childhood/adolescent obesity and of autoimmune thyroid diseases in a subgroup. *Journal of the National Medical Association*, 99, 773–776.
136. Reinehr, T., Isa, A., de Sousa, G., Dieffenbach, R., Andler, W. (2008). Thyroid hormones and their relation to weight status. *Hormone Research*, 70, 51–57.
137. Radetti, G., Kleon, W., Buzi, F. ve diğeri. (2008). Thyroid function and structure are affected in childhood obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93, 4749–4754.
138. Shalitin, S., Yackobovitch-Gavan, M., Phillip, M. (2009). Prevalence of thyroid dysfunction in obese children and adolescents before and after weight reduction and its relation to other metabolic parameters. *Hormone Research*, 71, 155–161.
139. Grandone A., Santoro, N., Coppola, F., Calabrò, P., Perrone, L. Del Giudice, E.M. (2010). Thyroid function derangement and childhood obesity: an Italian experience. *BMC Endocrinology Disorders*, 10, 8.
140. Aeberli, I., Jung, A., Murer, S.B. Wildhaber, J., Wildhaber-Brooks, J., Knöpfli, B.H. (2010). During rapid weight loss in obese children, reductions in TSH predict improvements in insulin sensitivity independent of changes in body weight or fat. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95, 5412–5418.

141. Gertig, A.M., Niechciał, E., Skowrońska, B. (2012). Thyroid axis alterations in childhood obesity. *Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism*, 18 (3), 116-9.
142. Dekelbab, B.H., Abou Ouf, H.A., Jain, I. (2010). Prevalence of elevated thyroid-stimulating hormone levels in obese children and adolescents. *Endocrine Practice*, 16, 187–189.
143. Radetti, G., Longhi, S., Baiocchi, M., Cassar, W., Buzi, F. (2012). Changes in life style improve body composition, thyroid function and structure in obese children. *Journal of Endocrinological Investigation*, 35 (3), 281-5.
144. Pekary, A.E., Levin, S.R., Johnson, D.G., Berg, L., Hershman, J.M. (1997). Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1) inhibit the expression and activity of Na⁺/K⁺-ATPase in FRTL-5 rat thyroid cells. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, 17, 185–195.
145. Pekary, A.E., Hershman, J.M. (1998). Tumor necrosis factor, ceramide, transforming growth factor-beta1, and aging reduce Na⁺/I-symporter messenger ribonucleic acid levels in FRTL-5 cells. *Endocrinology*, 139, 703–712.
146. Nagasaki, K., Narumi, S., Asami, T., Kikuchi, T., Hasegawa, T., Uchiyama, M. (2008). Mutation of a gene for thyroid transcription factor-1 (TTF1) in a patient with clinical features of resistance to thyrotropin. *Endocrine Journal*, 55, 875–878.
147. Arnaud-Lopez, L., Usala, G., Ceresini, G. Mitchell, B.D., Pilia, M.G., Piras M.G. ve diğerleri. (2008). Phosphodiesterase 8B gene variants are associated with serum TSH levels and thyroid function. *American Journal of Human Genetics*, 82, 1270–1280.
148. Rapa, A., Monzani, A., Moia, S., Vivenza, D., Bellone, S., Petri, A. ve diğerleri. (2009). Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94, 2414–2420.
149. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., Friedman, J.M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372, 425–432.

150. Friedman, J.M., Halaas, J.L. (1998). Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395, 763–770.
151. Mihály, E., Fekete, C., Tatro, J.B., Liposits, Z., Stopa, E.G., Lechan, R.M. (2000). Hypophysiotropic thyrotropin-releasing hormone-synthesizing neurons in the human hypothalamus are innervated by neuropeptide Y, agouti-related protein, and alpha-melanocyte-stimulating hormone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85, 2596–2603.
152. Rohner-Jeanrenaud, F., Jeanrenaud, B. (1996). The discovery of leptin and its impact in the understanding of obesity. *European Journal of Endocrinology*, 135, 649–650.
153. Menendez, C., Baldelli, R., Camiña, J.P., Escudero, B., Peino, R., Dieguez, C. (2003). TSH stimulates leptin secretion by a direct effect on adipocytes. *Journal of Endocrinology*, 176 (1), 7–12.
154. Burman, K.D., Latham, K.R., Djuh, Y.Y., Smallridge, R.C., Tseng, Y.C., Lukes, Y.G., ve diğerleri. (1980). Solubilized nuclear thyroid hormone receptors in circulating human mononuclear cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 51, 106–116.
155. Wilms, L., Larsen, J., Pedersen, P.L., Kvetny, J. (2010). Evidence of mitochondrial dysfunction in obese adolescents. *Acta Paediatrica*, 99, 906–911.
156. Chait, A., Bierman, E.L., Albers, J.J. (1979). Regulatory role of triiodothyronine in the degradation of low density lipoprotein by cultured human skin fibroblasts. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 48, 887–889.
157. Tulloch, B.R., Lewis, B., Fraser, T.R. (1973). Triglyceride metabolism in thyroid disease. *Lancet*, 1, 391–394.
158. Danzi, S., Klein, I. (2003). Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Current Hypertension Reports*, 5, 513–520.
159. Ojamaa, K., Klemperer, J.D., Klein, I. (1996). Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid*, 6, 505–512.
160. Biondi, B., Cooper, D.S. (2008). The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Reviews*, 29, 76–131.

161. Parle, J.V., Franklyn, J.A., Cross, K.W., Jones, S.R., Sheppard, M.C. (1992). Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. *Clinical Endocrinology*, 37, 411–414.
162. Bogner, U., Arntz, H.R., Peters, H., Schleusener, H. (1993). Subclinical hypothyroidism and hyperlipoproteinaemia: indiscriminate L-thyroxine treatment not justified. *Acta Endocrinologica*, 128, 202–206.
163. Pirich, C., Müllner, M., Sinzinger, H. (2000). Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. *Journal of Clinical Epidemiology*, 53, 623–629.
164. Walsh, J.P., Bremner, A.P., Bulsara, M.K. ve diğerleri. (2005). Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clinical Endocrinology*, 63, 670–675.
165. Pallas, D., Koutras, D.A., Adamopoulos, P. ve diğerleri. (1991). Increased mean serum thyrotropin in apparently euthyroid hypercholesterolemic patients: does it mean occult hypothyroidism? *Journal of Endocrinological Investigation*, 14, 743–746.
166. Asvold, B.O., Vatten, L.J., Nilsen, T.I., Bjøro, T. (2007). The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. *European Journal of Endocrinology*, 156, 181–186.
167. Bakker, S.J., ter Maaten, J.C., Popp-Snijders, C., Slaets, J.P., Heine, R.J., Gans, R.O. (2001). The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86, 1206–1211.
168. Wennlund, A., Felig, P., Hagenfeldt, L., Wahren, J. (1986). Hepatic glucose production and splanchnic glucose exchange in hyperthyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 62, 174–180.
169. Dimitriadis, G., Baker, B., Marsh, H. ve diğerleri. (1985). Effect of thyroid hormone excess on action, secretion, and metabolism of insulin in humans. *American Journal of Physiology*, 248 (5-1), E593–E601.

170. Nader, N.S., Bahn, R.S., Johnson, M.D., Weaver, A.L., Singh, R., Kumar, S. (2010). Relationships between thyroid function and lipid status or insulin resistance in a pediatric population. *Thyroid*, 20, 1333–1339.
171. Miller, D.M., Buettner, G.R., Aust, S.D. (1990). Transition metals as catalysts of “autoxidation” reactions. *Free Radical Biology and Medicine*, 8, 95–108.
172. Valko, M., Morris, H., Cronin, M.T.D. (2005). Metals, toxicity and oxidative stress. *Current Medical Chemistry*, 12, 1161–1208.
173. Cadenas, E., Sies, H. (1998). The lag phase. *Free Radical Research*, 28, 601–609.
174. Kovacic, P., Pozos, R.S., Somanathan, R., Shangari, N., O’Brien, P.J. (2005). Mechanism of mitochondrial uncouplers, inhibitors, and toxins: Focus on electron transfer, free radicals, and structure–activity relationships. *Current Medical Chemistry*, 12, 2601–2623.
175. Valko, M., Izakovic, M., Mazur, M., Rhodes, C.J., Telser, J. (2004). Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 266, 37–56.
176. Leonard, S.S., Harris, G.K., Shi, X. (2004). Metal-induced oxidative stress and signal transduction. *Free Radical Biology and Medicine*, 37, 1921–1942.
177. Liochev, S.I., Fridovich, I. (2002). The Haber–Weiss cycle—70 years later: An alternative view. *Redox Report*, 7, 55–57.
178. De Grey, A.D.N.J. (2002). HO₂^{*}: The forgotten radical. *DNA and Cell Biology*, 21 (4), 251–257.
179. Aikens, J., Dix, T.A. (1991). Peroxyl radical (HOO·) Initiated lipid-peroxidation—The role of fatty-acid hydroperoxides. *The Journal of Biological Chemistry*, 266, 15091–15098.
180. Vorbach, C., Harrison, R., Capecchi, M.R. (2003). Xanthine oxidoreductase is central to the evolution and function of the innate immune system. *Trends in Immunology*, 24, 512–517.
181. DeCoursey, T.E., Ligeti, E. (2005). Regulation and termination of NADPH oxidase activity. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 62, 2173–2193.
182. Ghafourifar, P., Cadenas, E. (2005). Mitochondrial nitric oxide synthase. *Trends in Pharmacological Sciences*, 26, 190–195.

183. Klatt, P., Lamas, S. (2000). Regulation of protein function by S-glutathiolation in response to oxidative and nitrosative stress. *European Journal of Biochemistry*, 267, 4928–4944.
184. Carr, A., McCall, M.R., Frei, B. (2000). Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species-reaction pathways and antioxidant protection. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 20, 1716–1723.
185. Seaver, L.C. ve Imlay, J.A. (2004). Are respiratory enzymes the primary sources of intracellular hydrogen peroxide? *The Journal of biological chemistry*, 279 (47), 48742-50.
186. Messner, K.R. ve Imlay, J.A. (2002). Mechanism of superoxide and hydrogen peroxide formation by fumarate reductase, succinate dehydrogenase, and aspartate oxidase. *The Journal of biological chemistry*, 277 (45), 42563-71.
187. Imlay, J.A. (2003). Pathways of oxidative damage. *Annual review of microbiology*, 57, 395-418.
188. Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M, Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, 160 (1), 1-40.
189. Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M.T., Mazur, M., Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry and cell biology*, 39 (1), 44-84.
190. Djordjevic, V.B. (2004). Free radicals in cell biology. *International review of cytology*, 237, 57-89.
191. Sies, H. ve Cadenas, E. (1985). Oxidative stress: damage to intact cells and organs. *Biological sciences*, 311 (1152), 617-31.
192. Buettner, G.R. ve Schafer, F.Q. (2000). Free radicals, oxidants, and antioxidants. *Teratology*, 62 (4), 234.
193. Lennon, S.V., Martin, S.J., Cotter, T.G. (1991). Dose-dependent induction of apoptosis in human tumour cell lines by widely diverging stimuli. *Cell proliferation*, 24 (2), 203-14.

194. Mates, J.M. (2000). Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology*, 153 (1-3), 83-104.
195. Mates, J.M. ve Sanchez-Jimenez, F.M. (2000). Role of reactive oxygen species in apoptosis: implications for cancer therapy. *The international journal of biochemistry and cell biology*, 32 (2), 157-70.
196. Bjelakovic, G. ve Glud, C. (2007). Surviving antioxidant supplements. *Journal of the National Cancer Institute*, 99 (10), 742-3.
197. Shils, M., Shike, M., Ross, A.C. (1999). ed. Modern nutrition in health and disease. Ninth edition ed. *Selenium*, ed. L.O. Burk RF, Baltimore, Williams&Wilkins, 265-276.
198. Somogyi, A., Rosta, K., Pusztai, P., Tulassay, Z., Nagy, G. (2007). Antioxidant measurements. *Physiological measurement*, 28 (4), R41-55.
199. Kohen, R. ve Nyska, A. (2002). Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicologic pathology*, 30 (6), 620-50.
200. Mates, J.M., Perez-Gomez, C., Nunez de Castro, I. (1999). Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical biochemistry*, 32 (8), 595-603.
201. Sandstrom, J., Nilsson, P., Karlsson, K., Marklund, S.L. (1994). 10-fold increase in human plasma extracellular superoxide dismutase content caused by a mutation in heparin-binding domain. *The Journal of biological chemistry*, 269 (29), 19163-6.
202. Sun, E., Xu, H., Liu, Q., Zhou, J., Zuo, P., Wang, J. (1995). The mechanism for the effect of selenium supplementation on immunity. *Biological trace element research*, 48 (3), 231-8.
203. Kirkman, H.N. ve Gaetani, G.F. (2007). Mammalian catalase: a venerable enzyme with new mysteries. *Trends in biochemical sciences*, 32 (1), 44-50.
204. Kirkman, H.N., Galiano, S., Gaetani, G.F. (1987). The function of catalase-bound NADPH. *The Journal of biological chemistry*, 262 (2), 660-6.

205. Herbette, S., Roeckel-Drevet, P., Drevet, J.R. (2007). Seleno-independent glutathione peroxidases. More than simple antioxidant scavengers. *The FEBS journal*, 274 (9), 2163-80.
206. Ursini, F., Heim, S., Kiess, M., Maiorino, M., Roveri, A., Wissing, J., Flohé, L. (1999). Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation. *Science*, 285 (5432), 1393-6.
207. Haddad, J.J., Land, S.C. (2000). O₂-evoked regulation of HIF-1alpha and NF-kappaB in perinatal lung epithelium requires glutathione biosynthesis. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology*, 278, L492-L503.
208. Haddad, J.J., Olver, R.E., Land, S.C. (2000). Antioxidant/pro-oxidant equilibrium regulates HIF-1alpha and NF-kappa B redox sensitivity. Evidence for inhibition by glutathione oxidation in alveolar epithelial cells. *Biological Chemistry*, 275, 21130-1139.
209. May, J.M. (1998). Ascorbate function and metabolism in the human erythrocyte. *Frontiers in Bioscience*, 3, d1-d10.
210. Berntsen, H., Lønning, P.E., Ekse, D., Netteland, B., Johannessen, D.C., Berge, R., Svarda, A. (1998). Influence of treatment with aminoglutethimide on plasma and red-blood-cell glutathione status in breast cancer patients. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 42, 46-52.
211. Powis, G., Gasdaska, J.R., Gasdaska, P.Y., Berggren, M., Kirkpatrick, D.L., Engman, L., Cotgreave, I.A., Angulo, M., Baker, A. (1997). Selenium and the thioredoxin redox system: effects on cell growth and death. *Oncology Research*, 9, 303-312.
212. Haddad, J.J., Harb, H.L. (2005). L-gama-Glutamyl-L-cysteinyl-glycine (glutathione; GSH) and GSH-related enzymes in the regulation of pro- and anti-inflammatory cytokines: a signaling transcriptional scenario for redox(y) immunologic sensor(s)? *Molecular Immunology*, 42, 987-1014.

213. Scholz, R.W., Graham, K.S., Gumpricht, E., Reddy, C.C. (1989). Mechanism of interaction of vitamin E and glutathione in the protection against membrane lipid peroxidation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 570, 514-71.
214. Presnell, C.E., Bhatti, G., Numan, L.S., Lerche, M., Alkhateeb, S.K., Ghalib, M., Shammaa, M., Kavdia, M. (2013). Computational insights into the role of glutathione in oxidative stress. *Current Neurovascular Research*, 10 (2), 185-94.
215. García-Giménez, J.L., Markovic, J., Dasí, F., Queval, G., Schnaubelt, D., Foyer, C.H., Pallardó, F.V. (2013). Nuclear glutathione. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1830 (5), 3304-16.
216. Kumar, C., Igarria, A., D'Autreaux, B., Planson, A.G., Junot, C., Godat, E., Bachhawat, A.K, (2011). Glutathione revisited: a vital function in iron metabolism and ancillary role in thiol-redox control. *The EMBO Journal*, 30, 2044–2056.
217. Williams, C.H. Jr. (1995). Mechanism and structure of thioredoxin reductase from *Escherichia coli*. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 9 (13), 1267-76.
218. TXNRD3 thioredoxin reductase 3 [Homo sapiens]. [http. 21.1.2009](http://21.1.2009)].
219. Niki, E. (2009). Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. *Free Radical Biology and Medicine*, 47 (5), 469-84.
220. Becker, K., Gromer, S., Schirmer, R.H., Müller, S. (2000). Thioredoxin reductase as a pathophysiological factor and drug target. *European journal of biochemistry*, 267 (20), 6118-25.
221. Kahlos, K., Soini, Y., Säily, M., Koistinen, P., Kakko, S., Pääkkö, P., Holmgren, A. ve diğeri. (2001). Up-regulation of thioredoxin and thioredoxin reductase in human malignant pleural mesothelioma. *International journal of cancer*, 198-204.
222. Hashemy, S.I., Ungerstedt, J.S., Zahedi, Avval, F., Holmgren, A. (2006). Motexafin gadolinium, a tumor-selective drug targeting thioredoxin reductase and ribonucleotide reductase. *The Journal of biological chemistry*, 281 (16), 10691-7.

223. Lykkesfeldt, J. (2007). Malonaldehyde as biomarker of oxidative damage to lipids caused by smoking. *Clinical Chimica Acta*, 380, 50–58.
224. Halliwell, B., Chirico, S. (1993). Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *American Journal of Clinical Nutrition*, 57(suppl) 715S-25S.
225. Esterbauer, H. (1991). Schaur, J. S.; Zollner, H. Chemistry and biochemistry of 4- hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radical Biology and Medicine*, 11, 81–128.
226. Uchida, K. (2008). Shiabata, T. 15-Deoxy-delta(12,14)-prostaglandin J2: an electrophilic trigger of cellular responses. *Chemical Research in Toxicology*, 21, 138–144.
227. Janssen-Heininger, Y.M., Mossman, B.T., Heintz, N.H. Forman, H.J., Kalyanaraman, B., Finkel, T. ve diğ erleri. (2008). Redox-based regulation of signal transduction: principles, pitfalls, and promises. *Free Radical Biology and Medicine*, 45, 1–17.
228. Zmijewski, J.W., Landar, A., Watanabe, A., Dickinson, D.A., Noguchi, N., Darley- Usmar, V.M. (2005). Cell signaling by oxidized lipids and the role of reactive oxygen species in the endothelium. *Biochemical Society Transactions*, 33, 1385–1389.
229. Parthasarathy, S., Santanam, N., Ramachandran, S., Meilhac, O. (2000). Potential role of oxidized lipids and lipoproteins in antioxidant defense. *Free Radical Research*, 33, 197–215.
230. Esterbauer, H., Schaur, R.J., Zollner, H. (1991). Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 11, 81-128.
231. Valenzuela, A. (1991). The biological significance of malondialdehyde determination in the assessment of tissue oxidative stress. *Life Sciences*, 48, 301-309.
232. Nair, V., Cooper, C.S., Vietti, D.E., Turner, G.A. (1986). The chemistry of lipid peroxidation metabolites: crosslinking reactions of malondialdehyde. *Lipids*, 21, 6-10.

233. Marnett, L.J. (1999). Chemistry and biology of DNA damage by malondialdehyde. *IARC Scientific Publications*, 150, 17-27.
234. Marnett, L.J. (1999). Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutation Research*, 424, 83-95.
235. Lykkesfeldt, J. (2007). Malondialdehyde as biomarker of oxidative damage to lipids caused by smoking. *Clinica Chimica Acta*, 380, 50-58.
236. Shacter, E. (2000). Quantification and significance of protein oxidation in biological samples. *Drug Metabolism Reviews*, 32, 307-326.
237. Levine, R.L. (2002). Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 32, 790-796.
238. Berlett, B.S., Stadtman, E.R. (1997). Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *Journal of Biology and Chemistry*, 272, 20313-20316.
239. Beal, M.F. (2002). Oxidatively modified proteins in aging and disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 32, 797-803.
240. Chevion, M., Berenshtein, E., Stadtman, E.R. (2000). Human studies related to protein oxidation: protein carbonyl content as a marker of damage. *Free Radical Research*, 33, 99-108.
241. Shan, X., Aw, T.Y., Jones, D.P. (1990). Glutathione-dependent protection against oxidative injury. *Pharmacology and Therapeutics*, 47, 61-71.
242. Evans, P., Lyras, L., Halliwell, B. (1999). Measurement of protein carbonyls in human brain tissue. *Methods in Enzymology*, 300, 145-156.
243. Wellman, N.S., Friedberg, B. (2002). Causes and consequences of adult obesity: health, social and economic impacts in the United States. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 11, S705-S709.
244. Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y. ve diğerleri. (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 114, 1752-1761.
245. Maddux, B.A., See, W., Lawrence, J.C. Jr, Goldfine, A.L., Goldfine, I.D., Evans, J.L. (2001). Protection against oxidative stress-induced insulin resistance

- in rat L6 muscle cells by micromolar concentrations of alpha-lipoic acid. *Diabetes*, 50, 404–410.
246. Isomaa, B., Almgren, P., Tuomi, T., Forsén, B., Lahti, K., Nissén, M., Taskinen, M.R., Groop, L. (2001). Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 24, 683–689.
247. Grundy, S.M. (2004). Atherosclerosis imaging and the future of lipid management. *Circulation*, 110, 3509–3511.
248. Hansel, B., Giral, P., Nobecourt, E., Chantepie, S., Bruckert, E., Chapman, M.J., Kontush, A. (2004). Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89, 4963–4971.
249. Lakka, H.M., Laaksonen, D.E., Lakka, T.A., Niskanen, L.K., Kumpusalo, E., Tuomilehto, J., Salonen, J.T. (2002). The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Journal of American Medical Association*, 288, 2709–2716.
250. Codoñer-Franch, P., Valls-Bellés, V., Arilla-Codoñer, A., Alonso-Iglesias, E. (2011). Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress. *Translational Research*, 158 (6), 369-84.
251. Mohanty, P., Hamouda, W., Garg, R. ve diğerleri. (2000). Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85, 2970–2973.
252. Mohanty, P., Ghanim, H., Hamouda, W. ve diğerleri. (2002). Both lipid and protein intakes stimulate increased generation of reactive oxygen species by polymorphonuclear leukocytes and mononuclear cells. *American Journal of Clinical Nutrition*, 75, 767–772.
253. Patel, C., Ghanim, H., Ravishankar, S. ve diğerleri. (2007). Prolonged reactive oxygen species generation and nuclear factor-kappaB activation after a high-fat, high-carbohydrate meal in the obese. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92, 4476–4479.

254. Zhang, H., Schmeisser, A., Garlichs, C.D., Plotze, K., Damme, U., Mugge, A. ve diğeri. (1999). Angiotensin II-induced superoxide anion generation in human vascular endothelial cells: role of membrane-bound NADH/NADPH-oxidases. *Cardiovascular Research*, 44, 215–222.
255. Rajagopalan, S., Kurz, S., Munzel, T., Tarpey, M., Freeman, B.A., Griending, K.K. ve diğeri. (1996). Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *Journal of Clinical Invest*, 97, 1916–1923.
256. Warnholtz, A., Nickenig, G., Schulz, E., Macharzina, R., Bräsen, J.H., Skatchkov M. ve diğeri. (1999). Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin-angiotensin system. *Circulation*, 20, 99 (15), 2027-33.
257. Bedard, K., Krause, K.H. (2007). The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiology Reviews*, 87, 245–313.
258. Zhang, M., Brewer, A.C., Schröder, K. ve diğeri. (2010). NADPH oxidase-4 mediates protection against chronic load-induced stress in mouse hearts by enhancing angiogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 107, 18121–18126.
259. Moe, K.T., Aulia, S., Jiang, F. ve diğeri. (2006). Differential upregulation of NOx homologues of NADPH oxidase by tumor necrosis factor-alpha in human aortic smooth muscle and embryonic kidney cells. *Journal of Cellular Molecular Medicine*, 10, 231–239.
260. Zhang, K., Kaufman, R.J. (2008). From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature*, 454, 455–462.
261. Lambert, A.J., Wang, B., Merry, B.J. (2004). Exogenous insulin can reverse the effects of caloric restriction on mitochondria. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 316, 1196–1201.

262. Codoñer-Franch, P., Valls-Bellés, V., Arilla-Codoñer, A., Alonso-Iglesias, E. (2011). Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress. *Translational Research*, 158 (6), 369-84.
263. Tu, B.P., Weissman, J.S. (2004). Oxidative protein folding in eukaryotes: mechanisms and consequences. *Journal of Cellular Biology*, 164, 341–346.
264. Munzel, T., Li, H., Mollnau, H., Hink, U., Matheis, E., Hartmann, M. ve diğerleri. (2000). Effects of long-term nitroglycerin treatment on endothelial nitric oxide synthase (NOS III) gene expression, NOS III-mediated superoxide production, and vascular NO bioavailability. *Circulation Research*, 86, E7–E12.
265. Weyer, C., Yudkin, J.S., Stehouwer, C.D., Schalkwijk, C.G., Pratley, R.E., Tataranni, P.A. (2002). Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and *in vivo* insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis*, 161, 233–242.
266. Atabek, M.E., Keskin, M., Yazici, C., Kendirci, M., Hatipoglu, N., Koklu, E. ve diğerleri. (2006). Protein oxidation in obesity and insulin resistance. *European Journal of Pediatrics*, 165, 753–756.
267. Kelishadi, R., Hashemi, M., Mohammadifard, N., Asgary, S., Khavarian, N. (2008). Association of changes in oxidative and proinflammatory states with changes in vascular function after a lifestyle modification trial among obese children. *Clinical Chemistry*, 54, 147–153.
268. Zhu, Y.G., Zhang, S.M., Wang, J.Y., Xiao, W.Q., Wang, X.Y., Zhou, J.F. (2006). Overweight and obesity-induced oxidative stress in children. *Biomedical and Environmental Sciences*, 19, 353–359.
269. Molnar, D., Decsi, T., Koletzko, B. (2004). Reduced antioxidant status in obese children with multimetabolic syndrome. *International Journal of Obesity Related Metabolism Disorders*, 18, 1197–1202.
270. Ostrow, V., Wu, S., Aguilar, A. ve diğerleri. (2011). Association between oxidative stress and masked hypertension in a multi-ethnic population of obese children and adolescents. *Journal of Pediatrics*, 158, 628–633.

271. Kurtoğlu, S., Hatipoğlu, N., Mazıcıoğlu, M., Kendirici, M., Keskin, M., Kondolot, M. (2010). Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 2 (3), 100-6.
272. Gunzler, W.A., Kremers H., Flohe, H., (1974). An improved coupled test for GPx in blood. *Z.Klin Chem. Klin. Biochem.* 12, 444-448.
273. Templar, J., Kon, S.P., Milligan, T.P., Newman, D.J., Raftery, M.J. (1999). Increased plasma malondialdehyde levels in glomerular disease as determined by a fully validated HPLC method. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 14 (4), 946-51.
274. Fairbanks, V.F., Klee, G.G. (1999). Biochemical aspects of hematology “*Tietz Textbook of Clinical Chemistry*” (Ed. C. A. Burtis, E.R. Ashwood) 3rd ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, s. (1642-1710).
275. Nikogosian, H. ve Lobstein, T. (2007). The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response, Ed. Francesco Branca, WHO, Denmark.
276. World Health Organization. (2003). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases, Technical Report Series No: 916, WHO, Geneva.
277. The Second WHO European Action Plan For Food and Nutrition Policy 2007-2012, <http://www.euro.who.int>.
278. UNICEF web sayfası.
http://www.unicef.org/nutrition/index_breastfeeding.html.
279. Köksal, G., Özel, H., Okul öncesi dönemde obezite. Sağlık Bakanlığı Yayın No:729, Ankara.
280. Gillis, L.J., Bar-Or, O. (2003). Food away from home, sugar-sweetened drink consumption and juvenile obesity. *Journal of American College of Nutrition*, 22 (6), 539-545.

281. Merchant, A.T., Dehghan, M., Cook, D.B., Anad, S.S. (2007). Diet, physical activity, and adiposity in children in poor and rich neighborhoods: a cross-sectional comparison. *Nutrition Journal*, 6:1.
282. Must, A., Strauss, R.S. (1999). Risks and consequences of childhood and adolescent obesity. *International Journal of Obesity Related Metabolism Disorders*, 23 (suppl 2), S2–S11.
283. Neumark-Sztainzer, D., Story, M., Hannan, P.J., Stat, M., Croll, J. (2002). Overweight status and eating pattern among adolescent: where do youth stand in comparison with the healthy people 2010 objectives? *American Journal of Public Health*, 92, 844–850.
284. Türkiye Obezite ile mücadele ve Kontrol Programı (2010-2014). (2010). Sağlık Bakanlığı Yayın No:773, Ankara
285. Elizabeth, A., Vandewater, Mi-suk Shim, Allison, G. (2004). Caplovitz Linking obesity and activity level with children's television and video game use. *Journal of Adolescence*, 27, 71–85.
286. Govindan, M., Gurm, R., Mohan, S., Kline-Rogers, E., Corriveau, N., Goldberg, C. ve diğerleri. (2013). Gender differences in physiologic markers and health behaviors associated with childhood obesity. *Pediatrics*. 132 (3), 468-74.
287. Yalçın, S.S., Tuğrul, B., Naçar, N., Tuncer, M., Yurdakök, K. (2002). Factors that effect television viewing time in preschool and primary schoolchildren. *Pediatrics International*, 44 (6), 622-627.
288. Daniels, S.R. (2009). Complications of obesity in children and adolescents. *International Journal of Obesity (Lond)*. (Suppl 1), S60-5.
289. Marras, V., Casini, M.R., Pilia, S., Carta, D., Civolani, P., Porcu, M., Ucheddu A.P., Loche, S. (2010). Thyroid function in obese children and adolescents. *Hormonal Research of Paediatrics*, 73 (3), 193-7.
290. Manji, N., Boelaert, K., Sheppard, M.C., Holdert, R.L., Gough, S.C., Franklyn, J.A. (2006). Lack of association between serum TSH or free T4 and body mass index in euthyroid subjects. *Clinical Endocrinology*, 64, 125–128.

291. Reinehr, T., Isa, A., De Sousa, G., Dieffenbach, R., Andler, W. (2006). Thyroid hormones and their relation to weight status. *Hormone Research*, 70, 51–57.
292. Nyren, A, Jorde, R., Sundsfjord, J. (2006). Serum TSH is positively associated with BMI. *International Journal of Obesity*. 30, 100–105.
293. Iacobellis, G., Ribaldo, M.C., Zappaterrano, A., Iannucci, C.V., Leonetti, F. (2005). Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clinical Endocrinology*, 62, 487–491.
294. Radetti, G., Kleon, W., Buzi, F., Crivellaro, C., Pappalardo, L., di Iorgi, N., Maghnie, M. (2008). Thyroid function and structure are affected in childhood obesity. *Journal of Clinical Endocrinology of Metabolism*, 93, 4749–4754.
295. Bianco AC, Maia AL, da Silva WS, Christoffolete MA. (2005). Adaptive activation of thyroid hormone and energy expenditure. *Bioscience Reports*, 25, 191–208.
296. Chidakel, A., Mentuccia, D., Celi, F.S. (2005). Peripheral metabolism of thyroid hormone and glucose homeostasis. *Thyroid*, 15, 899–903.
297. Snitker, S., Macdonald, I., Ravussin, E., Astrup, A. (2000). The sympathetic nervous system and obesity: role in aetiology and treatment. *Obesity Reviews*, 1, 5–15.
298. Giray, B., Hincal, F., Teziç, T., Okten, A., Gedik, Y. (2001). Status of selenium and antioxidant enzymes of goitrous children is lower than healthy controls and nongoitrous children with high iodine deficiency. *Biological Trace Elements Research*, 82 (1-3), 35-52.
299. Baskol, G., Atmaca, H., Tanriverdi, F., Baskol, M., Kocer, D., Bayram, F. Oxidative stress and enzymatic antioxidant statu in patients with hypothyroidism before and after treatment. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 115 (8), 522-526.
300. Erdamar, H., Demirci, H., Yaman, H., Erbil, M.K., Yakar, T., Sancak, B., ve diğçerleri. (2008). The effect of hypothyroidism, hyperthyroidism, and their

- treatment on parameters of oxidative stress and antioxidant status. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 46 (7), 1004-1010.
301. Santi, A., Duarte, M.M., Moresco, R.N., Menezes, C., Bagarini, M.D., Schetinger, M.R., Loro, V.L. (2010). Association between thyroid hormones, lipids and oxidative stress biomarkers in overt hypothyroidism. *Clinical Chemistry & Laboratory Medicine*, 48 (11), 1635-1639.
302. Torun, A.N., Kulaksizoglu, S., Kulaksizoglu, M., Pamuk, B.O., Isbilen, E., Tutuncu, NB. (2009). Serum total antioxidant status and lipid peroxidation marker malondialdehyde levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Clinical Endocrinology*, 70 (3), 469-474.
303. Oge, A., Sozmen, E., Karaoglu, A.O. (2004). Effect of thyroid function on LDL oxidation in hypothyroidism and hyperthyroidism. *Endocrine Research*, 30 (3), 481-489.
304. Giannini, C., de Giorgis, T., Scarinci, A., Cimapani, M., Marcovecchio, M.L., Chiarelli, F., ve diğ erleri. (2008). Obese related effects of infl ammatory markers and insulin resistance on increased carotid intima media thickness in pre-pubertal children. *Atherosclerosis*, 197 (1), 448-456.
305. Mohn, A., Catino, M., Capanna, R., Giannini, C., Marcovecchio, M., Chiarelli, F. (2005). Increased oxidative stress in prepubertal severely obese children: effect of a dietary restriction-weight loss program. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90 (5), 2653-2658.
306. Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., Iwaki M., Yamada Y., Nakajima Y., ve diğ erleri.(2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, 114 (12), 1752-1761.
307. Keaney J., Larson M., Vasan R., Wilson PW., Lipinska I., Corey D., ve diğ erleri. (2003). Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 23, 434-439.
308. Chuub, S.A.P., Davis, W.A., Davis, T.M.E. (2005). Interactions between thyroid function, insulin sensitivity and serum lipid concentrations: The Fremantle

- Diabetes Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90 (9), 5317-5320.
309. Biondi B., Cooper DS. (2008). The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Reviews*, 29 (1), 76-131.
310. Parle, J.V., Franklyn, J.A., Cross, K.W., Jones, S.R., Sheppard, M.C. (1992). Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. *Clinical Endocrinology*, 37, 411-414.
311. Bogner, U., Arntz, H.R., Peters, H., Schleusener, H. (1993). Subclinical hypothyroidism and hyperlipoproteinaemia: indiscriminate L-thyroxine treatment not justified. *Acta Endocrinologica*, 128, 202-206.
312. Pirich, C., Müllner, M., Sinzinger, H. (2000). Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. *Journal of Clinical Epidemiology*, 53, 623-9.
313. Bakker, S.J., ter Maaten, J.C., Popp-Snijders, C., Slaets, J.P., Heine, R.J., Gans, R.O. (2001). The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86, 1206-11.
314. Paoli-Valeri, M., Guzmán, M., Jiménez-López, V., Arias-Ferreira, A., Briceño-Fernández, M., Arata-Bellabarba, G. (2005). Atherogenic lipid profile in children with subclinical hypothyroidism. *Anales de Pediatría*, 62, 128-34.
315. Shalitin, S., Yackobovitch-Gavan, M., Phillip, M. (2009). Prevalence of thyroid dysfunction in obese children and adolescents before and after weight reduction and its relation to other metabolic parameters. *Hormone Research*, 71, 155-161.
316. Grandone, A., Santoro, N., Coppola, F., Calabrò, P., Perrone, L., Del Giudice, E.M. (2010). Thyroid function derangement and childhood obesity: an Italian experience. *BMC Endocrinology Disorders*, 10, 8.
317. Aeberli, I., Jung, A., Murer, S.B. ve diğerleri. (2010). During rapid weight loss in obese children, reductions in TSH predict improvements in insulin sensitivity

- independent of changes in body weight or fat. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95, 5412–5418.
318. Grandone A., Santoro N., Coppola F., Calabrò P., Perrone L., Del Giudice EM. (2010). Thyroid function derangement and childhood obesity: an Italian experience. *BMC Endocrine Disorders*, 10 (8), 1-7.
319. Luboshitzky, R., Aviv, A., Herer, P., Lavie, L. (2002). Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*, 12, 421–425.
320. Nagasaki, T., Inaba, M., Kumeda, Y., Hiura, Y., Shirakawa, K., Yamada, S. ve diğerleri. (2006). Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91, 154–158.
321. Lonardo, A., Carani, C., Carulli, N., Loria, P. (2006). ‘Endocrine NAFLD’ a hormonocentric perspective of nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis. *Journal of Hepatology*, 44 (6), 1196-1207.
322. Kotronen, A., Yki-Järvinen, H. (2008). Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28 (1), 27-38.
323. Pacifico, L., Nobili, V., Anania, C., Verdecchia, P., Chiesa, C. (2011). Pediatric nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *World Journal of Gastroenterology*, 17 (26), 3082-3091.
324. Maddux, B.A., See, W., Lawrence, J.C. Jr, Goldfine, A.L., Goldfine, I.D., Evans, J.L. (2001). Protection against oxidative stress-induced insulin resistance in rat L6 muscle cells by micromolar concentrations of alpha-lipoic acid. *Diabetes*, 50, 404–410.
325. Petersen, K.F., Shulman, G.I. (2006). Etiology of insulin resistance. *American Journal of Medicine*, 119:10–16.
326. Sfar, S., Boussoffara, R., Sfar, M.T., Kerkeni, A. (2013). Antioxidant enzymes activities in obese Tunisian children. *Nutrition Journal*, 29, 12-18.

327. Van Guilder, G.P., Hoetzer, G.L., Greiner, J.J., Stauffer, B.L., Desouza, C.A. (2006). Influence of metabolic syndrome on biomarkers of oxidative stress and inflammation in obese adults. *Obesity*, 14, 2127–2131.
328. Lakka, H.M., Laaksonen, D.E., Lakka, T.A., Niskanen, L.K., Kumpusalo, E., Tuomilehto, J., Salonen, J.T. (2002). The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Journal of American Medicine Association* 288, 2709–2716.
329. Dennis, B.A., Ergul, A., Gower, B.A., Allison, J.D., Davis, C.L. (2013). Oxidative stress and cardiovascular risk in overweight children in an exercise intervention program. *Childhood Obesity*, 9 (1), 15-21.
330. Codoñer-Franch, P., Boix-García, L., Simó-Jordá, R., Del Castillo-Villaescusa, C., Maset-Maldonado, J., Valls-Bellés, V. (2010). Is obesity associated with oxidative stress in children? *International Journal of Pediatric Obesity*, 5 (1), 56-63.
331. D'Adamo, E., Marcovecchio, M.L., Giannini, C., de Giorgis, T., Chiavaroli, V., Chiarelli, F., Mohn, A. (2013). Improved oxidative stress and cardio-metabolic status in obese prepubertal children with liver steatosis treated with lifestyle combined with Vitamin E. *Free Radical Research*, 47 (3), 146-53.

EKLER

EK-1: ETİK KURUL İZNI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği

Sayı : B.10.4.İSM.4.06.68.49/

10.10.2012

Konu: Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Etik Kurul Kararı

KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA
ETİK KURULU

"Obezite İle Endokrin Bozucu Kimyasal Maddeler Arasındaki İlişkinin Ve Obez Çocuklarda Tiroid Hormon Parametreleri İle Oksidan/Antioksidan Statü Değişikliklerinin İncelenmesi" adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurumumuz kararının Sağlık Bakanlığı'na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Op. Dr. Ömer Faruk TANER
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Başkan Yardımcısı

ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Yalvaç-Isparta'da doğdu. 1998'de Yalvaç Yabancı Dil Ağırlıklı Lise'den, 2003 yılında Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun oldu. 2005'de Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi F.Toksikoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladı. 2008'de "Hemodiyaliz Hastalarında Neopterin Düzeylerinin Toksikolojik Açıdan Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma ile bilim uzmanlığını tamamladı. 2009 yılında ÖYP ile atandığı Hacettepe Üniversitesi'nde Sağlık Bilimleri Enstitüsü F.Toksikoloji Doktora Programına başladı. Oksidatif Stres, Antioksidan Enzimler ve Endokrin Bozucular başlıca ilgi alanlarıdır.