

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA  
ANABİLİM DALI

**PEDİATRİK OBEZ OLGULARDA SERUM  
A-FABP, sVCAM-1, sE-SELEKTİN ve  
ADİPONEKTİN DÜZEYLERİ ile KAROTİS  
İNTİMA MEDİA KALINLIĞI ARASINDAKİ  
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. EYLEM SEÇKİN BOZKURT**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2010**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA  
ANABİLİM DALI

**PEDİATRİK OBEZ OLGULARDA SERUM  
A-FABP, sVCAM-1, sE-SELEKTİN ve  
ADİPONEKTİN DÜZEYLERİ İLE KAROTİS  
İNTİMA MEDİA KALINLIĞI ARASINDAKİ  
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. EYLEM SEÇKİN BOZKURT**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**Prof. Dr. Filiz KURALAY**

Bu araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından 2008.KB.SAG.32 nolu  
proje ile desteklenmiştir.

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
Tablo Listesi.....	i
Şekil Listesi.....	ii
Grafik Listesi.....	iii
Kısaltmalar.....	iv
Teşekkür.....	vii
Özet.....	1
Abstract.....	3
<b><u>1. GİRİŞ VE AMAC</u></b> .....	<b>5</b>
<b><u>2. GENEL BİLGİLER</u></b> .....	<b>7</b>
<b>2.1. OBEZİTE</b> .....	<b>7</b>
2.1.1. Tanım, sıklık .....	7
2.1.2. Obezitenin Değerlendirilmesi.....	7
2.1.3. Obezitenin Komplikasyonları.....	8
2.1.4. Obezite ve İnsülin Direnci.....	10
<b>2.2. ALKOLİK OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3. ATEROSKLEROZ</b> .....	<b>12</b>
2.3.1. Tanım.....	12
2.3.2. Ateroskleroz Patogenezi.....	14
2.3.3. Aterosklerozun Gelişme Mekanizmaları.....	14
2.3.4. Aterosklerotik Risk Faktörleri.....	15

2.3.5. Erken Ateroskleroz Tanısında Karotis İntima-media Kalınlığı Ölçümü...	16
<b>2.4. ADEZYON MOLEKÜLLERİ.....</b>	<b>16</b>
2.4.1. Adezyon Moleküllerinin Yapısı.....	16
2.4.2. İntegrinler.....	18
2.4.3. Selektinler.....	19
2.4.4. İmmunglobulin süperailisi.....	20
2.4.5. Adezyon Moleküllerinin Çözünebilir Formları.....	20
2.4.6. Adezyon Molekülleri ve Ateroskleroz.....	21
<b>2.5. ADİPONEKTİN .....</b>	<b>22</b>
2.5.1. Adiponektin Yapısı ve Reseptörleri.....	22
2.5.2. Adiponektinin Etki Mekanizması .....	25
<b>2.6. ADİPOSİT YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN (A-FABP).....</b>	<b>28</b>
2.6.1. Yağ Asidi Bağlayan Proteinler.....	28
2.6.2. A-FABP'nin Yapısı ve Ekspresyonu.....	29
2.6.3. A-FABP'nin Etki Mekanizması .....	30
<b><u>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</u></b>	<b>33</b>
<b>3.1. ARAÇ VE GEREÇLER.....</b>	<b>33</b>
3.1.1. Cihazlar ve Kitler.....	33
<b>3.2. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE SAKLANMASI.....</b>	<b>35</b>
3.2.1. Olguların Seçimi.....	35
3.2.2. Örneklerin Toplanması ve Saklanması.....	36
<b>3.3. KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞININ ÖLÇÜMÜ.....</b>	<b>36</b>

<b>3.4. BİYOKİMYASAL ANALİZLER.....</b>	<b>37</b>
3.4.1. sVCAM-1 Ölçüm Yöntemi.....	37
3.4.2. sE-selektin Ölçüm Yöntemi.....	39
3.4.3. Adiponektin Ölçüm Yöntemi.....	41
3.4.4. A-FABP Ölçüm Yöntemi.....	43
3.4.5. Glukoz Ölçüm Yöntemi.....	46
3.4.6. AST Ölçüm Yöntemi.....	46
3.4.7. ALT Ölçüm Yöntemi.....	46
3.4.8.GGT Ölçüm Yöntemi.....	46
3.4.9. Trigliserid Ölçüm Yöntemi.....	47
3.4.10. Total Kolesterol Ölçüm Yöntemi.....	48
3.4.11. HDL Kolesterol Ölçüm Yöntemi.....	48
3.4.12. LDL Kolesterol Ölçümü .....	49
3.4.13. TSH Ölçüm Yöntemi.....	49
3.4.14. Serbest T3 Ölçüm Yöntemi.....	49
3.4.15. Serbest T4 Ölçüm Yöntemi.....	49
3.4.16. İnsülin Ölçüm Yöntemi ve İnsülin Direncinin Saptanması.....	50
<b>3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....</b>	<b>50</b>
3.5.1. Verilerin Kaydedilmesi, Analizi ve Tablolar ile Gösterilmesi.....	50
<b><u>4. BULGULAR.....</u></b>	<b>51</b>
<b>4.1. ÇALIŞMA GRUBUNU TANIMLAYICI BULGULAR.....</b>	<b>51</b>
<b>4.2. RUTİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELER.....</b>	<b>53</b>

<b>4.3. ADEZYON MOLEKÜLLERİ VE ADİPOKİNLER.....</b>	<b>55</b>
<b>4.4. KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI.....</b>	<b>60</b>
<b>4.5. KORELASYON ANALİZLERİ.....</b>	<b>61</b>
<b>4.6. REGRESYON ANALİZLERİ.....</b>	<b>64</b>
<b><u>5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</u></b>	<b>66</b>
<b>5.1. TARTIŞMA.....</b>	<b>66</b>
<b>5.2. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>79</b>
<b><u>6. KAYNAKLAR VE EKLER.....</u></b>	<b>80</b>
<b>6.1. KAYNAKLAR.....</b>	<b>80</b>
<b>6.2. EKLER.....</b>	<b>85</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Obezitenin komplikasyonları.....	9
<b>Tablo 2:</b> Amerikan Kalp Birliği tarafından yapılan aterosklerotik lezyonların sınıflandırılması.....	13
<b>Tablo 3:</b> Adezyon molekülleri, hücresele dağılımları ve fonksiyonları.....	18
<b>Tablo 4:</b> FABP tipleri ve buldukları dokular .....	29
<b>Tablo 5:</b> Tez çalışmasında kullanılan cihazların listesi .....	33
<b>Tablo 6:</b> Tez çalışmasında kullanılan kitlerin listesi.....	34
<b>Tablo 7:</b> Demografik ve antropometrik verilerine göre obez hasta grubu ve kontrol grubunun karşılaştırılması .....	51
<b>Tablo 8:</b> NAFLD (+) obez, NAFLD (-) obez ve kontrol gruplarının antropometrik ölçümlerine göre karşılaştırılması.....	52
<b>Tablo 9:</b> Obez gruba ve kontrol grubuna ait rutin biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....	53
<b>Tablo 10:</b> NAFLD (+) obez, NAFLD (-) obez ve kontrol grubunun rutin biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılması.....	54
<b>Tablo 11:</b> Obez grup ve kontrol grubunun adezyon molekülleri ve adipokin düzeyleri açısından karşılaştırılması.....	55
<b>Tablo 12:</b> Kontrol, NAFLD (+) obez ve NAFLD (-) obez grupların adezyon molekülleri ve adipokinler açısından karşılaştırılması.....	57
<b>Tablo 13:</b> Obez ve kontrol gruplarına ait İMK değerleri.....	60
<b>Tablo 14:</b> Biyokimyasal parametrelerin ve karotis İMK ölçümlerinin BGA ile olan korelasyonları.....	61

<b>Tablo 15:</b> sE-selektin, adiponektin ve A-FABP düzeylerinin birbirleriyle ve diğer biyokimyasal parametrelerle olan anlamlı korelasyonları.....	<b>62</b>
<b>Tablo 16:</b> Yaş ve cinsiyete göre düzeltme sonrası sE-selektin'in diğer parametrelerle olan ilişkisi.....	<b>64</b>
<b>Tablo 17:</b> Yaş ve cinsiyete göre düzeltme sonrası adiponektinin diğer parametrelerle olan ilişkisi.....	<b>64</b>
<b>Tablo 18:</b> Yaş ve cinsiyete göre düzeltme sonrası A-FABP'nin diğer parametrelerle olan ilişkisi.....	<b>65</b>

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> Hücrel adezyon moleküllerinin ve ekstraselüler bağlanma bölgelerine bağlanan ligandların muhtemel intrasitoplazmik etkilerinin şematik görünümü.....	<b>17</b>
<b>Şekil 2:</b> Selektin yapısı.....	<b>20</b>
<b>Şekil 3:</b> Aterosklerozun başlangıcında lökosit-endotel etkileşiminin şematik gösterimi ve bu süreçte farklı adezyon moleküllerinin rolü.....	<b>22</b>
<b>Şekil 4:</b> Adiponektinin yapısı (üstte), adiponektinin multimerik formları (altta).....	<b>23</b>
<b>Şekil 5:</b> Adiponektin reseptörlerinin sinyal uyumu .....	<b>24</b>
<b>Şekil 6:</b> Adiponektinin kardiyovasküler sistemle ilişkili etkileri .....	<b>25</b>
<b>Şekil 7:</b> Adiponektinin aterosklerozun başlangıcı ve ilerlemesinde antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkileri aracılığıyla koruyucu etkisi .....	<b>27</b>
<b>Şekil 8:</b> Adiposit yağ asidi bağlayıcı proteinin adipositlerdeki etkileri .....	<b>30</b>
<b>Şekil 9:</b> Makrofajlarda kolesterol geçişinin ve inflamatuvar yolların A-FABP ile düzenlenmesi.....	<b>31</b>
<b>Şekil 10:</b> Adiposit yağ asidi bağlayıcı proteinin makrofajlardaki etkileri .....	<b>32</b>
<b>Şekil 11:</b> Ana karotis arter düzeyinde intima-media kalınlığının görünümü.....	<b>36</b>



## GRAFİK LİSTESİ

<b>Grafik 1:</b> sVCAM-1 standart eğrisi.....	<b>38</b>
<b>Grafik 2:</b> sE-selektin standart eğrisi .....	<b>40</b>
<b>Grafik 3:</b> Adiponektin standart eğrisi.....	<b>43</b>
<b>Grafik 4:</b> A-FABP standart eğrisi .....	<b>45</b>
<b>Grafik 5:</b> Obez grup ve kontrol grubunda sE-selektin düzeyleri .....	<b>56</b>
<b>Grafik 6:</b> Obez grup ve kontrol grubunda A-FABP düzeyleri .....	<b>56</b>
<b>Grafik 7:</b> Obez grup ve kontrol grubunda adiponektin düzeyleri .....	<b>57</b>
<b>Grafik 8:</b> Kontrol, NAFLD (-) ve NAFLD (+) obez gruplarına ait sE-selektin düzeyleri.....	<b>58</b>
<b>Grafik 9:</b> Kontrol, NAFLD (-) ve NAFLD (+) obez gruplarına ait A-FABP düzeyleri.....	<b>59</b>
<b>Grafik 10:</b> Kontrol, NAFLD (-) ve NAFLD (+) obez gruplarına ait adiponektin düzeyleri...59	

## KISALTMALAR

**ABCA 1:** ATP binding cassette A1

**A-FABP:** Adiposit yağ asidi bağlayıcı proteinin

**AMPK:** Adenozin monofosfat-aktive protein kinaz

**aP2:** Adiposit yağ asidi bağlayıcı protein geni

**APPL:** Adaptör protein

**ALT:** Alanin amionotransferaz

**AST:** Aspartat aminotransferaz

**ATP:** Adenozin trifosfat

**BGA:** Boya göre ağırlık

**COX-2:** Siklooksijenaz-2

**EGF:** Epidermal büyüme faktörü

**ELISA:** Enzim-linked immunosorbent assay- Enzim bağlı immünosorbent ölçüm

**ESL-1:** E-selektine özel ligand

**GGT:** Gama glutamil transferaz

**HBA:** Hidroksibenzoik asit

**HMW:** Yüksek molekül ağırlıklı

**HDL-K:** Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol

**HOMA-IR:** İnsülin direnci homeostazis modeli değerlendirme

**HRP:** Horse radish peroxidase

**HSL:** Hormon duyarlı lipaz

**ICAM-1:** İntersellüler adezyon molekülü-1

**IL:** İnterlökin

**İMK:** İntima media kalınlığı

**IRS-1:** İnsülin reseptör substrat 1

**LFA-1:** Lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen-1

**LDL-K:** Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol

**LXR:** Liver X Reseptor

**LMW:** Düşük molekül ağırlıklı

**MMW:** Orta molekül ağırlıklı

**NAD:** Nikotinamid adenin dinükleotid

**NAFLD:** Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı

**NASH:** Nonalkolik steatohepatit

**NF-kB:** Nükleer faktör-kappa B

**NO:** Nitrik oksit

**PPAR:** Peroksizom proliferatör aktivatör reseptör

**PSGL-1:** P-selektin glikoprotein ligandı

**PECAM-1:** Trombosit endotelial hücre adezyon molekülü-1

**PDGF:** Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

**PPRE:** Peroksizom proliferatör yanıt elementi

**PF-4:** Trombosit faktörü-4

**SR-A:** A sınıfı çöpçü reseptör

**SYA:** Serbest yağ asidi

**TMB:** Tetrametil benzidin

**TNF:** Tümör nekrozis faktör

**USG:** Ultrasonografi

**sVCAM-1:** Çözünebilir vasküler hücresel adezyon molekülü-1

**VLA-4:** Very late activation-4

**VKİ:** Vücut kütle indeksi

## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel birikimini benimle paylaşan ve manevi desteğini esirgemeyen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Canan ÇOKER'e ve Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine;*

*Tez çalışmalarım süresince bilimsel olarak bana yol gösteren, kolaylık sağlayan, tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Filiz KURALAY'a;*

*Uzmanlık eğitimim boyunca bana her konuda büyük destek olan, hoş görüşü ve manevi desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Banu ÖNVURAL'a;*

*Tez hastalarımın toplanması konusunda gösterdiği hassasiyetle bana destek olan, tez projemin her aşamasında bilgisi ve manevi desteğiyle yanımda olan Sayın Doç. Dr. Nur ARSLAN'a;*

*Tez hastalarımın ultrasonografilerinin yapılması aşamasında çok fazla emeği geçen Sayın Dr. Çiğdem KARAGÖZ ve Sayın Dr. Özge ORBAY'a;*

*Eğitim sürecindeki sonsuz katkılarından dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Ali Rıza ŞİŞMAN ve Yrd. Doç. Dr. Tuncay KÜME'ye*

*Uzmanlık eğitimim boyunca arkadaşlık ve dostluklarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, bana her konuda destek olan ve hep yanımda olan Dr. Öznur BİLEN, Dr. Nur Hilal YUSUFOĞLU ve Dr. Yılmaz ÖZALP'e;*

*Tez çalışmamın araştırma laboratuvarındaki analizleri sırasında desteğini esirgemeyen Sayın Memduh BÜLBÜL'e;*

*Tez ve diğer tüm evraklarımın takibinde büyük duyarlılık gösteren, güler yüzüyle bana moral veren anabilim dalı sekreterimiz Sayın Eda OLUM'a;*

*Beni bugünlere getiren, her zaman yanımda olduklarını hissettiren, manevi desteklerini esirgemeyen sevgili annem, babam ve kardeşime; tez yazımı sırasında anlayışla bana destek olan eşim Ozan BOZKURT ve ailesine, çalışmalarım sırasında en büyük motivasyon kaynağım olan canım oğluma en içten dileklerle teşekkür ederim.*

*Dr. Eylem SEÇKİN BOZKURT*

2010

## ÖZET

Obezitenin ve buna bağlı olarak gelişen alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) kardiyovasküler sisteme verdiği hasarın prelinik dönemde ortaya konabilmesi için obezitenin takibinde erken aterosklerotik değişiklikler hakkında bilgi veren parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmanın amacı, pediatrik obez hastalarda, ateroskleroza endotelial aktivasyon aşamasında katılan adezyon moleküllerinden çözünebilir vasküler hücrel adezyon molekülü-1 (sVCAM-1) ve sE-selektin'in, yağ dokunun ateroskleroz ile ilişkili olduğu düşünölen adipokinlerinden adiponektin ve adiposit yağ asidi bağlayıcı proteinin (A-FABP) serum düzeylerini belirlemek ve ölçtüğümüz bu parametrelerin erken aterosklerozun önemli bir göstergesi olan karotis intima media kalınlığı (İMİK) ile olan ilişkisini incelemektir. Buna ilaveten obez olgular NAFLD varlığı yönünden incelemeye alınarak, bu parametreler arası ilişki ayrıca değerlendirilmiştir.

Çalışmaya 10-18 yaşları arasında antropometrik verilerine göre ekzojen obezite tanısı alan 31 obez ve 25 sağlıklı olmak üzere toplam 56 pediatrik olgu dahil edildi. Tüm olguların serumlarında sVCAM-1, sE-selektin, adiponektin, A-FABP düzeylerine ve beraberinde rutin biyokimyasal parametrelerine (glukoz, karaciğer enzimleri, lipid profili, insölin) bakıldı. İnsölin direnci değerlendirmesi, açlık glukoz ve insölin değerleri kullanılarak hesaplanan insölin direnci homeostazis modeli değerlendirme (HOMA-IR) indeksi ile yapıldı. Serum sVCAM-1, sE-selektin, adiponektin ve A-FABP düzeyleri ELISA ile saptandı. Tüm olgulara karotis İMİK ölçümü için karotis Doppler ultrasonografisi; buna ilaveten obezite tanısı alanlarda yağlı karaciğer varlığını araştırmak için batın ultrasonografisi yapıldı. Olgular NAFLD (+) obez, NAFLD (-) obez ve sağlıklı kontrol olmak üzere gruplandırıldı. İstatistiksel analizler "SPSS 15.0" programında gerçekleştirildi.

Obez grup ve kontrol grubu arasında karaciğer enzimleri, lipid parametreleri ve insölin direnci düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptandı. Obez grupta, kontrol grubuna göre serum adiponektin düzeylerinin düşük ( $p= 0,035$ ); serum A-FABP ( $p= 0,000$  ), sE-selektin ( $p= 0,012$  ) ve İMİK düzeylerinin ( $p= 0,037$ ) yüksek olduğu; sVCAM-1 düzeyleri açısından ise gruplar arasında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. Karaciğer yağlanmasına göre obez grup yeniden değerlendirildiğinde, HOMA-IR düzeyleri NAFLD (+) obez grupta, NAFLD (-) obez gruba ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek; sE-selektin ve A-FABP düzeyleri ise hem NAFLD (+) hem NAFLD (-) obez grupta, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek;

adiponektin düzeyleri ise gruplar arasında benzer bulunmuştur. NAFLD (-) obez grup ile kontrol grubu arasında İMK düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmazken; NAFLD (+) gruba ait İMK düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu gözlenmiştir (p= 0,032 ). Yaş ve cinsiyete göre yapılan düzeltme sonrasında sE-selektin'in AST, ALT, GGT, trigliserid ve A-FABP ile; adiponektinin boya göre ağırlık, ALT, GGT, trigliserid ve HOMA-IR ile; A-FABP'nin boya göre ağırlık, ALT, GGT, trigliserid, HDL-K ve HOMA-IR ile olan anlamlı ilişkisinin devam ettiği gözlenmiştir.

Sonuç olarak adiponektin ve A-FABP'nin, yağ doku artışıyla serum düzeylerinin değiştiği ve NAFLD patogenezinde yer alan insülin direnciyle yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Adezyon molekülleri ve adipokin düzeylerinin, subklinik aterosklerozun göstergesi olan İMK ile bir ilişkisi bulunmamasına karşın; A-FABP'nin yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak sE-selektin ile olan anlamlı ilişkisi, A-FABP'nin endotelial hasar gelişimine giden patolojik yollarda önemli role sahip olduğunu düşündürmektedir. Çocukluk çağı obezitesinde endotelial hasarın göstergesi olarak sE-selektin düzeylerinin arttığı, yapısal damar duvarı değişikliklerini yansıtan İMK artışının ise ancak obeziteye karaciğer yağlanması eşlik etmesi durumunda ortaya çıktığı gösterilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre pediatrik obez olguların takibinde erken aterosklerotik değişiklikler konusunda sE-selektin ve A-FABP düzeylerinin ölçümünün bilgi verici olduğunu; buna ilaveten obeziteye bağlı karaciğer yağlanması gelişen olgularda, batın ultrasonografisi ile birlikte karotis İMK ölçümünün yararlı olacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite, ateroskleroz, A-FABP, adiponektin, adezyon molekülleri, intima media kalınlığı, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı

## ABSTRACT

There are some parameters required informing us about the early atherosclerotic changes in the follow-up of obesity for demonstrating the damage that obesity and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) gave to the cardiovascular system in preclinical stages. The aim of this study is to determine the serum levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) and sE-selectin which are adhesion molecules participating the atherosclerosis in endothelial activation stage and also the serum levels of adiponectin and adipocyte fatty acid binding protein (A-FABP) which is expressed by adipocytes and thought to be involved in atherosclerosis in paediatric obese patients. We also investigated the relationship between these parameters and carotid intima media thickness (IMT) which is a surrogate marker of early atherosclerosis. These parameters were also evaluated regarding the presence of nonalcoholic fatty liver disease among obese patients.

A total of 56 children, composed of 31 obese children diagnosed as exogen obesity and 26 healthy children with age interval 10-18 years were enrolled in the study. Serum levels of sVCAM-1, sE-selektin, adiponektin, AFABP and routine biochemical parameters (glucose, liver enzymes, lipid profile, insülin) were determined in all children. Insulin resistance were evaluated by homeostasis model assessment insulin-resistance (HOMA-IR) index that was calculated from fasting insulin and glucose values. Serum levels of sVCAM-1, sE-selectin, adiponectin and AFABP levels were determined by ELISA. All patients underwent carotide Doppler ultrasonography for the evaluation of IMT, and obese patients underwent abdominal ultrasonography for the evaluation of NAFLD. The children were divided into three groups as NAFLD (-) obese, NAFLD (+) obese and healthy children. Statistical analysis was performed by SPSS 15.0 .

There were significant differences for liver enzymes, lipid levels and insulin levels between obese and healthy children. Serum adiponectin levels were lower ( $p= 0,035$  ); serum A-FABP ( $p= 0,000$ ), sE-selektin ( $p= 0,012$ ) and IMT ( $p= 0,037$ ) were higher in obese patients compared to control group; however there was no significant difference for sVCAM-1 levels between groups. When obese group is evaluated for NAFLD, HOMA-IR levels were higher in NAFLD (+) obese group compared to NAFLD (-) obese and control groups. Serum levels of sE-selectin and A-FABP were higher in both NAFLD (+) and NAFLD (-) obese groups when compared with control group. No significant differences were found between groups for adiponectin levels. IMK levels of NAFLD (+) obese group were significantly higher



compared to control ( $p= 0,032$  ); however there was no significant difference between NAFLD (-) obese and control groups. Significant associations between sE-selectin and AST, ALT, GGT, triglycerid, A-FABP levels proceeded after adjustment for age and sex. Correlation between adiponectin and weight for height, ALT, GGT, triglycerid, HOMA-IR were not changed after adjustment for age and sex. Significant associations between A-FABP and weight for height, ALT, GGT, trigliserid, HDL-K, HOMA-IR were not changed after adjustment for age and sex.

In conclusion, serum levels of adiponectin and A-FABP changed with increased adipose tissue and it was shown that these parameters were associated with insulin resistance that was enrolled in pathogenesis of NAFLD. There was no significant association between IMT that was the predictor of subclinic atherosclerosis and serum levels of adhesion molecules and adipokines; however age- and sex adjusted serum levels of A-FABP were associated with sE-selectin which reminds us that A-FABP may have an important role in the pathogenesis of endothelial injury. It was shown that sE-selectin levels increase as a predictor of endothelial damage in paediatric obesity and IMT increase predicting the structural vascular wall changes just develop if fatty liver disease accompany obesity. According to our results, in the follow-up of early atherosclerotic changes in paediatric obese patients, determining serum levels of sE-selectin and A-FABP may be elucidatory, however carotis intima media thickness measurement with abdominal ultrasonography may be more helpful in fatty liver disease accompanying obesity.

**Key Words:** Obesity, atherosclerosis, A-FABP, adiponectin, adhesion molecules, intima media thickness, non-alcoholic fatty liver disease

## 1. GİRİŞ VE AMAC

Obezite, vücutta aşırı yağ birikimi olarak tanımlanan bir enerji metabolizması bozukluğudur. Çocuk ve adolesan yaşlarda obezite görülme oranı tüm dünyada hızla artmaktadır. Obez çocukların 1/3'ü, obez adolesanların ise %80'i erişkin yaşa ulaştıklarında obez kalmaktadırlar (1). Çocukluk çağı obezitesi, erişkin dönem vücut ağırlığından bağımsız olarak erişkinlerde kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır (2). Yapılan son çalışmalar, ateroskleroz sürecinin erken yaşlarda başladığını ve obezite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (3). Ateroskleroz, damar duvarı hasarına yanıt olarak gelişen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Vasküler hasar sonucu hücrel adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artış görülür (4). E-selektin, vasküler hücrel adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), lökosit ve monositlerin endotel hücre yüzeyine adezyonunu ve transendotelyal göçünü sağlayarak aterosklerozun erken fazında oldukça önemli rol oynarlar (5). Çocukluk çağında başlayan aterosklerozun erken bir bulgusu olarak karotis intima media kalınlığının arttığı gözlemlenebilir. Artmış karotis intima media kalınlığı (İMK), yüksek rezolusyonlu ultrasonografi ile görüntülenebilen vasküler risk faktörleriyle korele olan subklinik aterosklerozun yapısal bir göstergesidir (6).

Adipoz doku, enerji deposu olmasının yanında çeşitli biyoaktif ürünleri (adipokinler, kemokinler ve serbest yağ asitleri) üretip dolaşıma salgılayan major bir endokrin organ gibi görev yapar. Adipoz doku kaynaklı bu biyoaktif moleküller, lokal ve sistemik etkileri aracılığı ile enerji metabolizmasını, insülin direncini, inflamasyonu ve vasküler yanıtı düzenler. Artmış adipoz doku tarafından bu ürünlerin dengesiz üretimi metabolik sendrom ve aterosklerotik damar hastalığı oluşum sürecinde rol oynamaktadırlar (7). Adiponektin, adezyon molekül ekspresyonunu ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu baskılayarak, makrofajdan köpük hücrelerine dönüşümü inhibe ederek aterosklerozun başlangıcı ve gelişmesinde koruyucu etkisi olan, adipoz dokudan salınan bir adipokindir (8). Adipositlerin major sitoplazmik proteini olan adiposit yağ asidi bağlayıcı protein (A-FABP), insülin direnci, lipid metabolizması ve ateroskleroz ile yakından ilişkili bulunmuştur (9). A-FABP'nin adipositlerle birlikte makrofajlarda da bulunduğu, ateroskleroz sürecinde makrofajdan köpük hücre dönüşümünü kolaylaştırdığı gösterilmiştir (10).

Son yirmi yılda pediatrik obezite prevalansında görülen artış ile birlikte obezitenin önemli komplikasyonlarından biri olan alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (Nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD) erken yaşlarda karşımıza çıkmaktadır (11). Obezitenin ve buna bağlı olarak gelişen NAFLD'nin kardiyovasküler sisteme verdiği zararın prelinik dönemde ortaya konabilmesi ve gerekli önlemlerin alınabilmesi için obezitenin takibinde erken aterosklerotik değişiklikler hakkında bilgi veren parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmadaki amacımız, öncelikle pediatrik grup obez hastalarda adezyon moleküllerinden sVCAM-1 ve sE-selektin'in, yağ doku adipokinlerinden adiponektin ve A-FABP'nin serum düzeylerini belirlemek ve ölçtüğümüz bu parametrelerin karotis İMK ile olan ilişkisini incelemektir. Buna ilaveten obez olgular NAFLD varlığı yönünden incelemeye alınarak, bu parametreler arası ilişki ayrıca değerlendirilmiştir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. OBEZİTE**

#### **2.1.1. Tanım, sıklık**

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü tarafından vücutta insan sağlığı için risk oluşturacak düzeyde anormal ve aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmıştır. Obezite diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi bazı kronik hastalıklar için büyük bir risk oluşturur (12).

Son 20 yılda gelişen ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı obezitesinin prevalansı çok hızlı bir şekilde artmaktadır (13). Dünya Sağlık Örgütü, 2006 yılında dünya çapında yaklaşık 155 milyon okul çağındaki çocuğun aşırı kilolu ya da obez olduğunu saptamıştır. Son zamanlarda yapılan araştırmalar, Türkiye de dahil olmak üzere dünyanın farklı bölgelerinde her iki cinsten aşırı kilolu ya da obez çocukların görülme oranının arttığını göstermiştir (14). Amerika'da 1966-70 ve 1988-91 yılları arasında 12-17 yaş arasındaki erkek çocuklarda obezite prevalansı %5'ten %13'e, kız çocuklarda %5'ten %9'a çıkmıştır (15). Discigil ve arkadaşları, Aydın ilinde 6-16 yaşları arasındaki çocuklar ile yaptıkları çalışma sonucu, aşırı kiloluluk ve obezite prevalansını %12,2 ve %3,7 olarak bulmuşlardır (16). Çocukluk çağı obezitesi genellikle erişkin dönemde de devam ederek hiperlipidemi, diyabet ve koroner kalp hastalığı gibi önemli sağlık sorunlarının gelişimine zemin hazırlamaktadır (14).

#### **2.1.2. Obezitenin Değerlendirilmesi**

Obezitenin tanımlanması ve vücut yağ doku içeriğinin değerlendirilmesinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Bunlar direkt ve indirekt yöntemler olarak sınıflandırılır. Direkt yöntemler, vücudun yağlı ve yağsız komponentlerini tahmin etmede kullanılır. Su altında ağırlık ölçümü, manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi, dual enerji X-ray absorpsiyometri ve biyoelektrik empedans analizi gibi yöntemleri içermektedir. Bu yöntemler genellikle zor, pahalı veya invazivdir (17).

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

indirekt yöntemlerdir. Bunlardan boya göre ağırlık, VKİ ve cilt kıvrım kalınlığı ölçümü en sık kullanılanlardır (18). Vücut kütle indeksi, erişkin yaş grubu için sık kullanılan güvenilir bir metottur ve ağırlık/boy<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>) olarak hesaplanır. VKİ ≥ 25 olanlar aşırı kilolu, ≥ 30 olanlar obez olarak kabul edilir (15). VKİ, yaşa ve cinse göre değişkenlik gösterdiği için, yaşa ve cinse göre VKİ persentilleri belirlenmiştir. Obezite tanısında bu persentil çizelgesinde %85'in üzerinde kalanlar aşırı kilolu, %95'in üzerinde kalanlar ise obez olarak değerlendirilmektedir (19).

### **2.1.3. Obezitenin Komplikasyonları**

Obezite birçok kronik hastalığın gelişmesinde önemli bir faktördür ve çok sayıda sistemi etkileyen komplikasyonları vardır (Tablo 1). Yapılan çalışmalarda beş ile on yaş arasındaki aşırı kilolu çocukların yaklaşık %60'ının kardiyovasküler hastalık (hipertansiyon, dislipidemi, sol ventrikül hipertrofisi, ateroskleroz) için en az bir risk faktörüne sahip olduğu, % 20'sinin ise iki ya da daha fazla risk faktörüne sahip olduğu gösterilmiştir (20).

Çocukluk çağı obezitesi hipertansiyon, endotelyal disfonksiyon, karotis intima media kalınlaşması, karaciğer yağlanması, tip 2 diyabet, uyku apnesi ve intrakraniyal hipertansiyon gibi pek çok komplikasyona eğilim oluşturmaktadır. Obezitenin süresi uzadıkça ve ciddiyeti arttıkça komplikasyonları daha erken ve daha sık görülmektedir. Bu da çocukluk çağı obezitesinin önemini arttırmaktadır (19).

**Tablo 1.** Obezitenin komplikasyonları

<b>Kardiyovasküler Komplikasyonlar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipertansiyon</li><li>• Dislipidemi</li><li>• Sol ventrikül hipertrofisi</li><li>• Ateroskleroz</li></ul>
<b>Endokrin Komplikasyonlar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tip 2 diyabet</li><li>• Polikistik over sendromu</li><li>• Metabolik sendrom</li></ul>
<b>Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kolelitiazis</li><li>• Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı</li></ul>
<b>Solunum Sistemi Komplikasyonları</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Uyku apnesi</li><li>• Astım</li></ul>
<b>Ortopedik Komplikasyonları</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kapital epifiz kayması</li><li>• Osteoartrit</li></ul>
<b>Nörolojik Komplikasyonlar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• İdiopatik intrakranial hipertansiyon /psödötümör serebri</li></ul>
<b>Psikososyal Komplikasyonlar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Depresyon, anksiyete</li></ul>

#### **2.1.4. Obezite ve İnsülin Direnci**

İnsülin direnci, dokular tarafından insüline yanıtın zayıfladığı, primer olarak hiperglisemiye ve pankreatik hücreler tarafından aşırı kompensatuar insülin sekresyonuna neden olan bir durumdur. Tip 2 diyabet, pankreasın bu kompensatuar aktiviteyi sürdüremediği ve  $\beta$  hücrelerinin etkilenerek insülin sekresyonunun azaldığı durumda ortaya çıkar (21).

İnsülin direnci gelişiminde primer olarak reseptör bozukluğundan çok, reseptör sonrası yolların bir veya daha fazlasındaki bozukluğun etken olduğu düşünülmektedir. İnsülin direncinin altta yatan en önemli mekanizmalarından biri serbest yağ asitlerinin fazla miktarda olması ve bu nedenle insülin reseptör substrat 1 (IRS-1) sinyal iletiminin baskılanmasıdır. Son on yıldaki çalışmalarla, yağ asitlerinin, IRS-1'in tirozin fosforilasyonunu bozduğu gösterilmiştir. İnsülin reseptör substratlarının tirozin fosforilasyonu, insülin aktivitesinin genel bir etkisidir; bunun tersine bozulmuş tirozin fosforilasyonu, hızlanmış defosforilasyon ve serin kalıntılarının fosforilasyonu insülin direncine yol açmaktadır (22).

Obezite ile insülin direnci arasındaki ilişki, dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeylerinin artması ya da yağ doku artışına bağlı bazı inflamatuvar mekanizmaların devreye girmesiyle açıklanabilir. Obez kişilerde tümör nekrozis faktör (TNF)  $\alpha$ , interlökin (IL) 6, IL-8 gibi inflamatuvar sitokinlerin ve leptinin plazma düzeylerinin artmasıyla kronik düşük düzeyli bir inflamasyon ortaya çıktığı gözlenmiştir. Deneysel çalışmalar, TNF- $\alpha$ 'nın insülin direnciyle ilişkili bazı yolları ( I kappa B kinaz beta ve sitokin sinyalizasyonu baskılayıcısı 3) aktive ederek; IRS-1, glukoz taşıyıcısı tip 4, peroksizom proliferatör aktivatör reseptör (PPAR)  $\gamma$  ve adiponektine ait genlerin ekspresyonlarını değiştirerek insülin duyarlılığını etkilediği gösterilmiştir. IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin de insülin direnciyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (23).

#### **2.3. ALKOLİK OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI**

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, çoğunlukla obezite ve insülin direnciyle birlikte olan ve alkol alımı olmaksızın karaciğerde özellikle makroveziküler yağ birikimiyle karakterize metabolik bir sendromdur (11). Karaciğer hastalığının histolojik spektrumu, basit steatozis (inflamasyon olmaksızın makroveziküler yağlanma), steatohepatit (makroveziküler

yağlanma ile birlikte inflamasyon ve fibrozis varlığı) ve sirozu içermektedir (24). Tüm dünyada NAFLD görülme sıklığı giderek artmaktadır. Kesin tanı biyopsi ile koyulduğundan NAFLD prevalansının tam tespit edilmesi zordur. Genel olarak erişkin obez hastaları kapsayan çalışmalarda basit steatoz, nonalkolik steatohepatit (NASH) ve siroz prevalansı, sırasıyla, %60, %20-25 ve %2-3 olarak bildirilmektedir(22).

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının patogenezinde insülin direnci, oksidatif stres ve inflamatuvar kaskadın rolü olduğu düşünülmektedir. “Çift darbe teorisi” hastalığın patogenezinin açıklanmasında kullanılmaktadır. Steatozisin gelişmesi sürecinde “birinci darbe”, steatohepatit gelişme sürecinde “ikinci darbe“ faktörleri etkilidir. İnsülin direncinin “birinci darbe” gelişiminde en önemli faktör olduğu düşünülmektedir (25). İnsülin direnci, iskelet kası ve adipoz doku tarafından glukoz alımının bozulmasına ve insülinin lipoliz üzerindeki baskısının ortadan kalkmasına bağlı olarak dolaşımda nonesterifiye yağ asidi düzeylerinin artmasına neden olur. İnsülin direncinin neden olduğu hiperinsülinemi, dolaşımda artmış olan yağ asidlerinin hepatik alımını ve lipogenezisi artırır. Buna ek olarak mitokondriyal  $\beta$  oksidasyonda bozulma, artmış yağ asid sentezi, trigliseridden zengin çok düşük dansiteli lipoprotein bozulmuş sekresyonu hepatik steatozise neden olur (26). Karaciğerde “birinci darbe” sonucunda ortaya çıkan steatozis, “ikinci darbe” olarak adlandırılan oksidatif stres ve anormal sitokin üretiminin devreye girmesiyle steatohepatit gelişimine zemin hazırlar. Kas ve yağ dokusundan salınan yağ asitleri, karaciğerde trigliseridlere dönüşmeyip mitokondri, peroksisom ve mikrozoamlarda oksidasyona uğrar. Oksidasyon ürünleri, karaciğer hasarına ve takiben fibrozise neden olur. Lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres sonucu oluşan 4-hidroksinonenal ve malondialdehid, karaciğerdeki stellat hücrelerini aktive eder. Aktive olmuş stellat hücreleri de kollajen üretimini, Mallory cisimciği oluşumunu ve nötrofil kemotaksisini stimüle eder. Nükleer faktör-kappa B (NF- $\kappa$ B) gibi proinflamatuvar transkripsiyon faktörleriyle, TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin de NAFLD gelişim sürecinde rolü olduğu gösterilmiştir (25).

NAFLD etyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte hiperlipidemi, obezite ve diyabetle yakın ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Yağlanma ve steatohepatit şeklindeki asemptomatik karaciğer hastalığı erişkin obezlerde sık olarak görülmektedir. Son yıllarda çocukluk çağı obezitesinin prevalansının artmasıyla birlikte NAFLD görülme sıklığı çocuklarda da artış göstermiştir (27). NAFLD görülme sıklığının VKİ ile yakından ilişkili olduğu



düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda obez olmayanlarda yağlanma ve steatohepatit prevalansı %15 ve %3; VKİ 30-39,9 kg/m<sup>2</sup> olanlarda %65 ve %20; VKİ ≥40 kg/m<sup>2</sup> olanlarda %85 ve %40 olarak bulunmuştur (28).

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının tanısının konulmasında alkol kullanımının olmaması, fizik muayene bulguları, biyokimyasal bulgular (sıklıkla karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk), karaciğer fonksiyon testlerini bozacak sistemik bir hastalığın olmaması ve görüntüleme yöntemleri yol göstericidir. Laboratuvar bulguları ve ultrasonografi, kesin tanıyı koydurmaz. NASH'nin tanısının konulması ve şiddetinin belirlenmesinde karaciğer biyopsisi altın standarttır (22).

## **2.3. ATEROSKLEROZ**

### **2.3.1. Tanım**

Ateroskleroz, damar lümeninde daralmaya neden olan intimal plaklarla karakterize orta ve büyük boy arterlerin kronik immünoinflamatuvar, fibroproliferatif hastalığıdır. Genellikle çocukluk çağında başlayan ve klinik bulguları erişkin dönemde ortaya çıkan ilerleyici bir hastalık sürecidir (29). Amerikan Kalp Birliği tarafından aterosklerotik lezyonların histolojik sınıflaması yapılmıştır (Tablo 2). İzole köpük hücrelerinden başlayarak yağlı çizgilenme, ara lezyon, ateroma, fibroateroma ve komplike lezyon olmak üzere altı sınıfa ayrılmıştır (30).

Aterosklerotik lezyonlar aorta, karotis ve iliak arterler gibi elastik arterlerde bulunmakla birlikte koroner ve popliteal arterler gibi muskuler arterlerde de bulunabilir. Klinik bulgular lezyonun yerleştiği yere bağlı olarak değişkenlik gösterir. Koroner arterlerde olması durumunda miyokard infarktüsü, beyine giden damarlarda olması durumunda felç, iliyofemoral arterlerde olması durumunda intermittant kladikasyo gibi çok çeşitli klinik hastalıklara neden olabilmektedir (31).

**Tablo 2.** Amerikan Kalp Birliği tarafından yapılan aterosklerotik lezyonların sınıflandırılması

Terminoloji ve Temel Histoloji	İlerleme Evreleri	Esas Büyüme Mekanizmaları	En Erken Başlangıç	Klinik Korelasyon
<b>Tip I (başlangıç ) Lezyon</b> İzole makrofaj köpük hücreler	I	Esas olarak lipid birikimine bağlı büyüme	İlk dekaddan itibaren	Klinik olarak sessiz
<b>Tip II (yağlı çizgiler) Lezyon</b> Ağırlıklı olarak intrasellüler lipid birikimi	II			
<b>Tip III (intermediate) lezyon</b> Tip II değişiklikler ve küçük ekstrasellüler lipid birikimi	III		Üçüncü dekaddan itibaren	
<b>Tip IV (ateroma) lezyon</b> Tip II değişiklikler ve ekstrasellüler lipid çekirdek	IV			
<b>TipV (fibroateroma) lezyon</b> Lipid çekirdek ve fibrotik tabaka, multipl lipid çekirdekler ve fibrotik yüzeyler veya ağırlıklı kalsifiye-ağırlıklı fibrotik	V		Dördüncü dekaddan itibaren	
<b>Tip VI (komplike) lezyon</b> Yüzey defekti, hematom, hemoraji, trombus	VI	Trombüs oluşumu, hematom		

### 2.3.2. Ateroskleroz Patogenezi

Ateroskleroz gelişiminde endotel hücreler, lökositler ve intimal düz kas hücreleri major rol oynar (29). Arter duvarı intima, media ve adventisya olmak üzere üç katmandan oluşur. İntima tabakası tek sıra endotel hücreleriyle kaplı lümen en yakın olan tabakadır. Endotel hücreleri trombozisi, vasküler tonusu ve lökosit akışını düzenler. Media tabakası, çoğunlukla düz kas hücrelerinden oluşmaktadır. Adventisya elastin, kollagen, fibroblast ve düz kas hücresi içermektedir. (32).

Aterosklerotik lezyonlar üç temel sürecin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bu süreçler T lenfosit ve makrofajlarla birlikte intimal düz kas hücrelerinin birikimi; düz kas hücre proliferasyonu ile birlikte büyük miktarda kollajen, elastin ve proteoglikan içeren bağ doku matriksi oluşumu; hücre içinde ve aynı zamanda çevre bağ dokusunda özellikle serbest kolesterol ve kolesterol esteri formunda lipid birikimidir. Aterosklerozun en erken lezyonları küçük çocuk ve bebeklerde “yağlı çizgilenme” şeklinde, ilerlemiş lezyonlar ise fibröz plak şeklinde erken erişkin dönemde görülebilir ve yaşla birlikte ilerler (33).

### 2.3.3. Aterosklerozun Gelişme Mekanizmaları

Aterosklerozu başlatan mekanizmaları açıklayan birkaç hipotez öne sürülmüştür. Bunlar arasında hasar yanıt hipotezi ve oksidatif modifikasyon hipotezi vardır.

#### **Hasara yanıt hipotezi;**

Bütünlüğü bozulmamış bir endotel, güçlü vazodilatör etkili nitrik oksite (NO) ilaveten antitrombotik ve fibrinolitik faktörlerin de salınımına neden olur. Normal kan damarlarında NO ve asetilkolin, vazodilatasyona neden olur. Fakat endotel hasarıyla birlikte hücre bütünlüğünün bozulması, güçlü vazodilatörlerin etkisini olumsuz etkiler. Hasarlı endotel, tromboksan A<sub>2</sub> ve prostaglandinler gibi vazokonstriktör ajanların üretimini arttırarak anormal asetilkolin yanıtlarına, bunun yanında intrasellüler Ca<sup>+2</sup> ve endotelin kökenli vazokonstriktörlerde artışa yol açan anormal intrasellüler sinyal mekanizmalarının oluşumuna neden olur (33).

Hasara yanıt hipotezi aterosklerozun, endotel hasarıyla başlayan arter duvarının kronik infamatuar yanıtı olduğunu düşündürmektedir. Bu hipotezin içeriği ana hatlarıyla şu şekildedir (34):

- Endotel geçirgenliğinde artış, lökosit adezyonu ve trombotik etki gibi endotelyal fonksiyon bozukluklarına yol açan kronik endotelyal hasar
- Damar duvarında başta düşük dansiteli lipoprotein (LDL) olmak üzere lipoprotein birikimi
- Lipoproteinlerin oksidasyon ile modifikasyonu
- Monositlerin ve diğer lökositlerin endotele adezyonu, takiben intimaya göç etmeleri; makrofaj ve köpük hücrelerine dönüşmeleri
- Trombositlerin adezyonu
- Aktive trombosit ve makrofajlardan düz kas hücrelerinin media tabakasından intimaya göç etmesine neden olan faktörlerin salınımı
- İntimada düz kas hücrelerinin proliferasyonu, kollajen ve proteoglikan birikimine neden olan ekstraselüler matriks oluşumu
- Hem hücre dışında hem hücre içinde (makrofaj ve düz kas hücreleri) artmış lipid birikimi

### **Oksidatif Modifikasyon Hipotezi;**

Bu hipotezde normal LDL'nin aterojenik olmadığı konusuna odaklanılmıştır. Lezyona eğilimli arter bölgelerinden subendotel alana geçerken LDL, oksidasyona; apolipoprotein B-100'deki lizin grupları modifikasyona uğrar. Böylelikle lipoprotein partiküllerinin negatif yükü artar. Apolipoprotein B-100'deki bu modifikasyonlar, LDL'nin (modifiye LDL) çöpçü reseptörler aracılığıyla makrofajlara alınmasını sağlar. Sonuçta kolesterol ester içeren köpük hücreler oluşur. Biriken bu köpük hücreler aterosklerotik lezyon gelişiminin merkezini oluşturmaktadır (32). Okside LDL, makrofajlar için güçlü kemoatraktan olan lizofosfotidilkolin içerir. Lizofosfotidilkolin, endotelyumda bulunan ve monosit adezyonunu artıran vasküler hücresel adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır (33).

### **2.3.4. Aterosklerotik Risk Faktörleri**

Epidemiyolojik çalışmalar aterosklerozun görülme sıklığı ve klinik seyrini etkileyen birçok risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Bu risk faktörleri önlenebilen ve önlenemeyen risk faktörleri olarak iki sınıfta incelenmektedir.

Önlenemeyen veya değiştirilemeyen risk faktörleri; yaş, cinsiyet ve genetik (ailesel yatkınlık) faktörlerdir. Değiştirilebilen ya da önlenebilen risk faktörleri ise sigara kullanımı, obezite, stres, fiziksel aktivite azlığı, hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabetes mellitus olarak sıralanabilir. Lipoprotein (a), homosistein, trombotik risk faktörleri ve inflamatuvar risk faktörleri de yeni tanımlanan risk faktörleri arasındadır (33) .

### **2.3.5. Erken Ateroskleroz Tanısında Karotis İntima-media Kalınlığı Ölçümü**

Ateroskleroz çocuklukta başlayan yavaş ve ilerleyici bir hastalıktır. Koroner arterler ve karotis arterleri içeren patolojik değişiklikler genellikle yaşamın ileri evrelerinde klinik olarak belirgin hale gelir (35). Yüksek rezolüsyonlu B-Mod ultrasonografi (USG), arter duvarındaki yapısal ve fonksiyonel aterosklerotik değişiklikleri erken dönemde tespit eden güvenilir, non-invaziv bir metoddur (6). Karotis arterleri, boyundaki yüzeyel yerleşimleri ve ultrasonografi ile görüntülenmelerinin kolay olması nedeniyle en sık kullanılan damarlardır (36). Karotis İMK, kommon karotis arterin intima ve media tabakalarının ultrasonografik olarak kalınlığının ölçülmesiyle değerlendirilir ve subklinik ateroskleroz tanısında kullanılır (37). Artmış karotis İMK, erken aterosklerozun yapısal bir göstergesidir (6). İMK'nin yüksek rezolüsyonlu USG ile ölçümü kolay, ucuz ve değerlendirmesi hızlıdır. Ancak doğruluğu ve tekrarlanabilirliği yapan kişinin eğitimine ve kullanılan prosedüre bağlıdır (38).

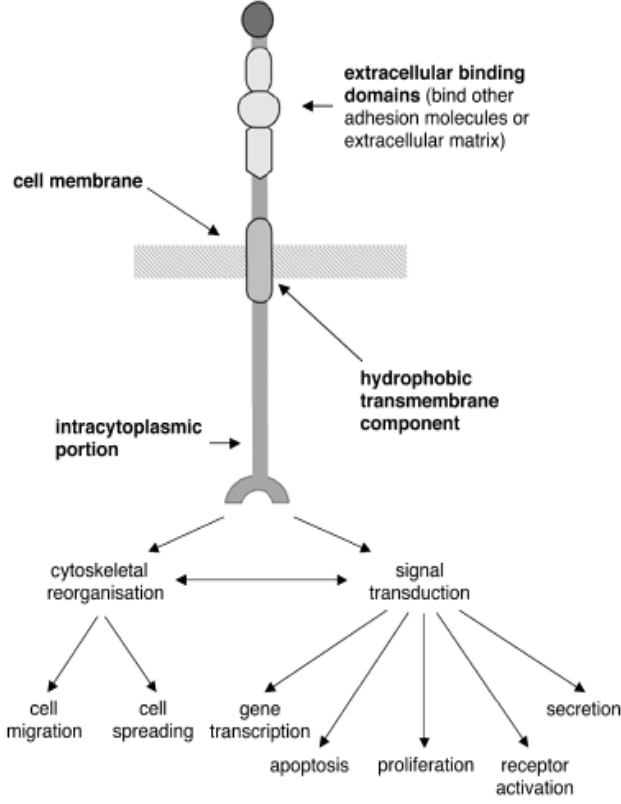
Ailesel hiperkolesterolemisi olan çocuklarda, olmayanlara göre karotis İMK'nin arttığı; İMK'de zamanla gözlenen artış hızının da bu çocuklarda daha yüksek olduğu bulunmuştur (39). Pediatrik obez çocuklarda yapılan çalışmalar, genel olarak bu grupta karotis İMK'nin sağlıklı çocuklara göre artmış olduğunu göstermektedir (6, 40). İleri yaşlarda kardiyovasküler hastalık gelişme olasılığı olan bu risk gruplarında, karotis İMK'nin artmış bulunması, bu ölçüm yönteminin subklinik ateroskleroz tanısındaki rolünü desteklemektedir.

## **2.4. ADEZYON MOLEKÜLLERİ**

### **2.4.1. Adezyon Moleküllerinin Yapısı**

Hüresel adezyon molekülleri hücre-hücre ve hücre-ekstraselüler matriks etkileşimini düzenleyen transmembran glikoproteinleridir. Yapısal olarak ekstraselüler matriks

bileşenlerini ya da diğer adezyon moleküllerini bağlayan ekstraselüler kısım, hidrofobik transmembran kısım ve hücre sitoskeleton ve intraselüler sinyalizasyon yolları arasındaki etkileşimi düzenleyen intrasitoplazmik kısımdan oluşur (Şekil 1) (41).



**Şekil 1.** Hücresel adezyon moleküllerinin ve ekstraselüler bağlanma bölgelerine bağlanan ligandların muhtemel intrasitoplazmik etkilerinin şematik görünümü (41).

Hücresel adezyon molekülleri yapılarına ve fonksiyonlarına göre farklı gruplara ayrılır (Tablo 3). Bunlar integrinler, immunglobulin süper ailesi ve selektinlerdir. Ateroskleroz patogeneğinde yer alan bu moleküllerin, büyük bir kısmı endotelde bulunmakla birlikte lökosit ve trombositlerde de bulunurlar. Hatta ICAM-1 ve VCAM-1 aterosklerotik lezyonlarla ilişkili intimal düz kas hücrelerinde de bulunur. Adezyon molekülleri membran bağlı olmalarının yanında hücre yüzeyinden serbestleşip plazmada çözünür formda da bulunabilir (41).

**Tablo 3.** Adezyon molekülleri, hücresel dağılımları ve fonksiyonları

Adezyon Molekülleri	Dağılımı	Fonksiyonu
<b>İntegrinler</b>		
Glikoprotein IIb/IIIa	Trombosit	Trombüs oluşumu
VLA-4	Lökosit	VCAM-1'e bağlanır
LFA-1	Lökosit	ICAM-1'e bağlanır
Mac-1	Monosit, granülosit	ICAM-1'e bağlanır
<b>Selektinler</b>		
L-selektin	Lökosit	Lökosit yuvarlanması
E-selektin	Endotel	Lökosit yuvarlanması
P-selektin	Trombosit, endotel	Trombosit/endotel etkileşimi, lökosit yuvarlanması
<b>İmmünglobulin süper ailesi</b>		
ICAM-1	Endotel, lökosit, fibroblast, düz kas hücresi aterosklerotik lezyonları	Lökositlerin bağlanması ve göçü
VCAM-1	Endotel, düz kas hücresi aterosklerotik lezyonları	Lökositlerin bağlanması
PECAM	Endotel, lökosit, trombosit	Trombosit/endotel etkileşimi, lökositlerin bağlanması ve göçü

#### 2.4.2. İntegrinler

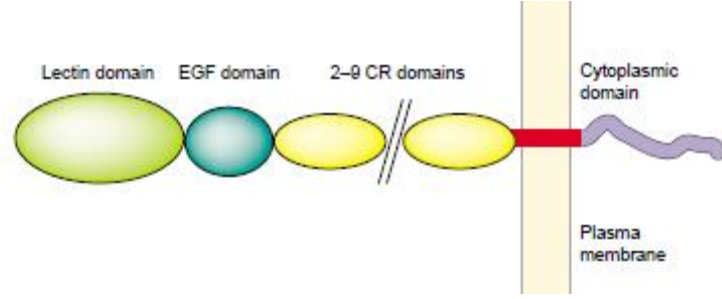
İntegrinler,  $\alpha$  ve  $\beta$  alt birimlerinden oluşan heterodimerik transmembran glikoproteinleridir. 18  $\alpha$  ve 8  $\beta$  zincirinin değişik kombinasyonu ile 24 farklı integrin

tanımlanmıştır (42). Genelde immunglobulin süper ailesinin hücresel adezyon molekülleriyle fibronektin ve fibrinojen gibi büyük ekstraselüler matriks proteinlerine bağlanırlar.  $\beta$  alt birimine göre alt gruplara ayrılabilir.  $\beta_1$  ve  $\beta_3$  integrinler trombositlerde bulunur ve trombosit adezyonunda görev alır. Çoğu trombosit integrini hücre yüzeyinde aktif olarak bulunur, ancak  $\beta_3$  integrin glikoprotein IIb/IIIa, trombosit uyarılmasından sonra aktifleşir.  $\beta_1$  integrinler, lökositlerde de bulunur. Very late activation-4 (VLA-4),  $\alpha_4$  ve  $\beta_1$  alt gruplarından oluşur, VCAM-1 ile etkileşir.  $\beta_2$  integrinlerden lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen-1 (LFA-1: lymphocyte function-related antigen-1),  $\alpha_L$  ve  $\beta_2$  alt gruplarından; Mac-1,  $\alpha_m$  ve  $\beta_2$  alt gruplarından oluşur.  $\beta_2$  integrinler ICAM-1'e bağlanırlar (41).

### 2.4.3. Selektinler

Selektinler üç farklı glikoproteinden oluşan bir ailedir. Bu proteinler N-terminal C tipi lektin kısmı, epidermal büyüme faktörü (EGF: Epidermal growth factor) benzeri kısım, kısa tekrarlayan bölümler, transmembran kısım ve küçük sitoplazmik kısım şeklinde bölümlere sahiptir (Şekil 2). Selektin ailesinin üç üyesi de eksprese edildikleri yere göre adlandırılırlar. L-selektin lökositlerden, E-selektin sitokinle aktive endotelial hücrelerden eksprese edilir. P-selektin ise aktive olmuş trombositlerden ve endotelial hücrelerden eksprese edilir (43). L-selektin hemen hemen tüm lökositlerde bulunur, aktivasyon durumuna göre bazı T ve B hücreleriyle doğal öldürücü hücrelerde de bulunabilir. P-selektin ise trombositlerin alfa granüllerindeki istirahat hücrelerinde ve endotelial hücrelerin Weibel-Palade cisimciklerinde depolanır ve de sadece aktivasyon sonrası hücre yüzeyinde bulunur. P-selektin'in hücre yüzeyindeki bu aktivitesi birkaç dakika gözlenir. E-selektin transkripsiyonel olarak bazı inflamatuvar sitokinler tarafından uyarılır. NF $\kappa$ B transkripsiyon faktörü bu genin uyarılmasında önemli rol oynar. Hücre aktivasyonundan sonra selektin molekülleri hızlıca hücre yüzeyinden uzaklaşır. Hücre yüzeyinden uzaklaştırılması, hücre içine alınma ve lizozoma yönlendirme (P-selektin ve E-selektin) yoluyla ya da hücre yüzeyinden dökülme/proteolitik ayrılma (L-selektin, E-selektin) şeklinde olur. P-selektin'in en önemli ligandı, lökositlerden eksprese edilen P-selektin glikoprotein ligandıdır (PSGL-1).PSGL-1, aynı zamanda daha düşük afiniteyle L-selektin ve E-selektin için de ligandır. E-selektine özel ligand (ESL-1) da tanımlanmıştır. (42).





**Şekil 2.** Selektin yapısı. N-terminal lektin bölümü, epidermal büyüme faktörü (EGF: Epidermal growth factor) bölümü, komplement regülatur (CR) proteinlerle benzerlik gösteren tekrarlayan bölümler (L-selektin için iki, E-selektin için altı, P-selektin için dokuz), transmembran bölüm, sitoplazmik bölüm (44).

#### 2.4.4. İmmunglobulin Süper Ailesi

İmmunglobulin süper ailesi şeklinde ifade edilmesinin nedeni, bu grubun elemanlarının ekstraselüler kısımlarında bir ya da daha fazla immunglobulin-benzeri bölüm içermeleridir. ICAM-1, VCAM-1 ve trombosit endotelial hücre adezyon molekülü (PECAM-1: platelet endothelial cell adhesion molecule-1) bu grupta yer alır. VCAM ve ICAM alt grupları integrinleri bağlarlar. PECAM-1 trombosit, monosit ve nötrofiller üzerinde, ayrıca lökositlerin endotelden göçünde rolü olan endotelial interselüler bağlantı bölgelerinde bulunur. ICAM-1 endotel ve lökositlerde bulunur. VCAM-1 de endotel hücrelerinde bulunur. VCAM-1 ve ICAM-1 intimal düz kas hücrelerindeki aterosklerotik lezyonlarda da bulunabilir (41).

#### 2.4.5. Adezyon Moleküllerinin Çözünebilir Formları

Endotelial aktivasyon sonrasında E-selektin, VCAM-1 ve ICAM-1'in membran bağlı formları eksprese olur. Adezyon moleküllerinin çözünebilir formlarının artmış olması, endotelial aktivasyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Çözünebilir formlar, ektodomain dökülmesi olarak tanımlanan orijinal membran bağlı molekülün ekstraselüler bölgesinin proteolitik ayrılması ile oluşur. (45). Bu proteolitik ayrılma basamağında

metalloproteinazların ve nötrofil elastazın rol oynadığı düşünülmektedir. Pek çok inflamatuvar hastalıkta adezyon moleküllerinin çözünebilir formların dolaşımdaki düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (46).

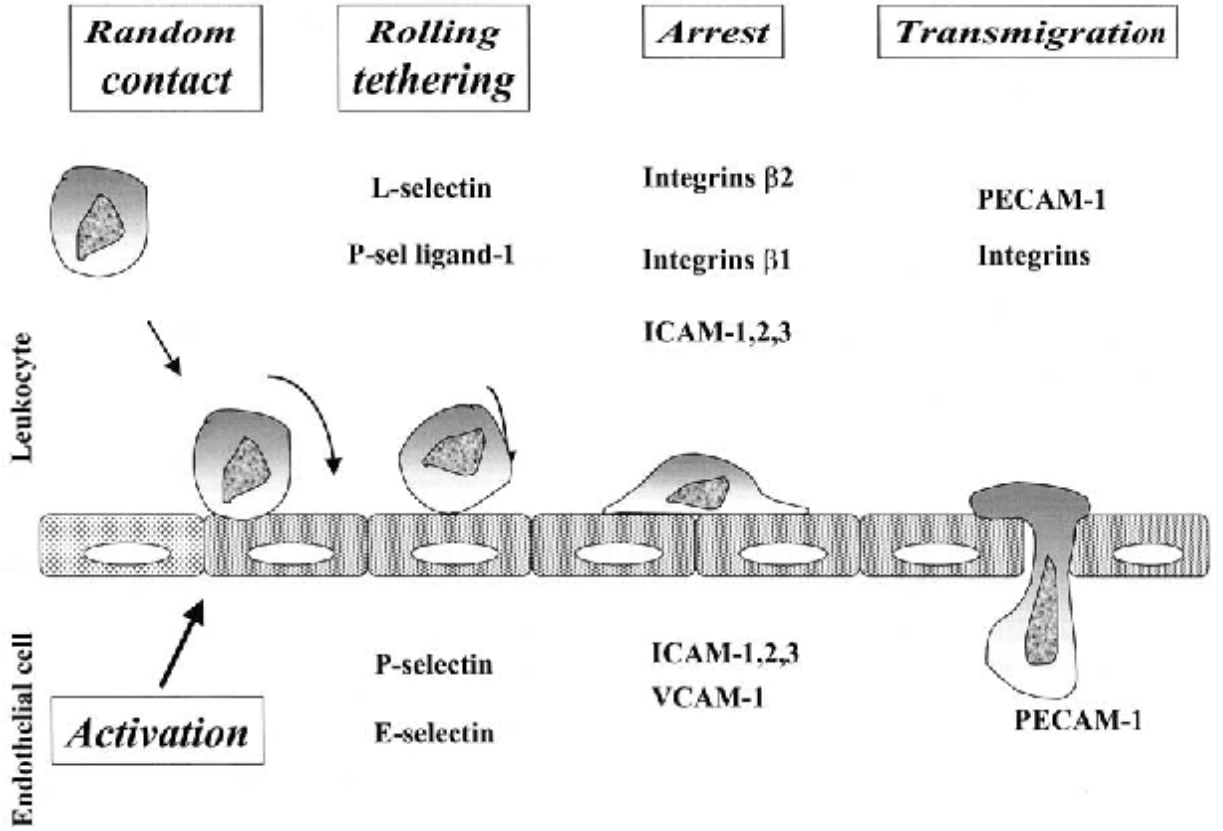
#### **2.4.6. Adezyon Molekülleri ve Ateroskleroz**

Aterosklerozun erken fazı inflamatuvar hücrelerin dolaşımdan toplanmasını ve transendotelial göçünü kapsar. Bu süreç özellikle hücrel adezyon molekülleriyle düzenlenir (Şekil 3). Damar endoteline doğru lökosit göçü şu basamakları içerir: Primer lökosit-endotel etkileşimi (bağlanma ve yuvarlanma); sekonder lökosit-endotel etkileşimi (sıkı adezyon) ve transendotelial migrasyon (47). Selectinler (P, E ve L) ve onların ligandları (özellikle P-selektin ligandı) lökositlerin yuvarlanmasında ve damar duvarına bağlanmasında görev alır. İntersellüler adezyon molekülleri (ICAM), vasküler hücrel adezyon molekülleri (VCAM-1) ve de bazı integrinler inflamatuvar hücrelerin damar yüzeyine sıkı adezyonunu indükler. PECAM-1, hücrelerin kandan damar içine ve alttaki dokuya ekstrasvazasyonunda rol alır (42).

E-selektin, P-selektin ile birlikte endotelial inflamasyonun hem akut hem de kronik fazında eksprese olur ve monositlerin, nötrofillerin, efektör T ve B hücrelerin, doğal öldürücü hücrelerin yuvarlanmasında rol alır. E-selektin'in inflamasyon olmadığı durumlarda sürekli ve düzenli bir ekspresyonu yoktur, inflamasyon esnasında sentezlenir. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , trombosit faktörü-4 (PF4) ve trombosit aktivasyonu ile salınan trombosit spesifik kemokin gibi inflamatuvar sitokinler tarafından uyarılmış olan endotel hücrelerinde bulunur (48). E-selektin ve P-selektin defektli farelerde aterosklerozun erken ve geç evresinde sırasıyla %80 ve %40 oranında korunma olduğunun gösterilmesi bu moleküllerin eksikliğinin ateroskleroza inhibe ettiğine işaret etmektedir (49).

VCAM-1'in fizyolojik koşullarda düzenli ekspresyonu yoktur. Endotelin TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  gibi sitokinlere maruz kaldığı proinflamatuvar durumlarda, endotel aktivasyonu ile VCAM-1 ekspresyonu artar. VCAM-1, gelişen aterosklerotik lezyonlardaki düz kas hücrelerinden de eksprese olur. NO ve L-arginin ise, VCAM-1'in ekspresyonunu azaltır. VCAM-1 endotelial hücre yüzeyinden proteolitik ayrılma ile salınır (47). Aortanın intimal tabakasında kolesterol birikimine yanıt olarak arteriyel endotel hücreleri tarafından VCAM-1 ekspresyonunun indüklendiği gösterilmiştir (48). VCAM-1'in total eksikliği embriyo için

öldürücüdür, fakat ateroskleroz gelişimine yatkın farelerde VCAM-1'in kısmi eksikliğinin ateroskleroza karşı koruyucu olduğu gözlenmiştir (50). Anstabil anjinalı kişilerde dolaşımdaki ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin düzeyleri sağlıklı kişilere göre daha yüksek bulunmuştur (51).



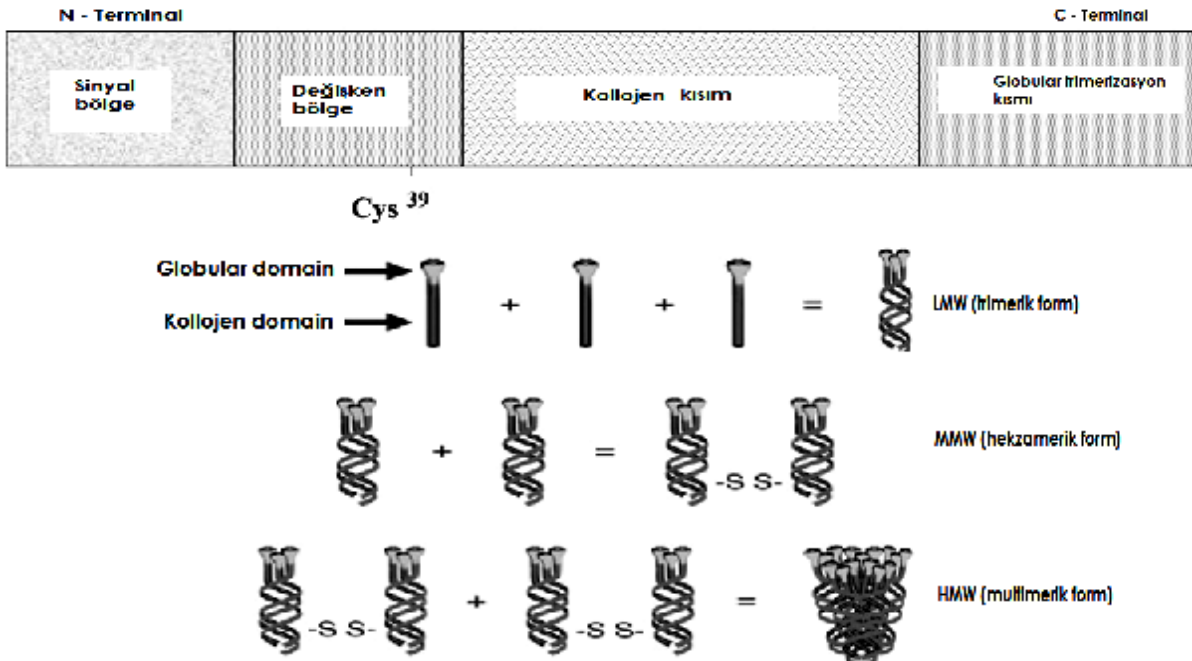
**Şekil 3.** Aterosklerozun başlangıcında lökosit-endothel etkileşiminin şematik gösterimi ve bu süreçte farklı adezyon moleküllerinin rolü (42).

## 2.5. ADİPONEKTİN

### 2.5.1. Adiponektin Yapısı ve Reseptörleri

Adiponektin adipoz dokudan salınan ve dolaşımda bol miktarda bulunan önemli metabolik etkileri olan adipositokinlerden biridir. “Adipose most abundant gene transcript 1 (apM1)”, “adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30)”, adipoQ ve “gelatin

binding protein of 28 kDa (GBP28)” gibi farklı isimlendirmeleri vardır. İnsan adiponektin geni 3q27 kromozomu üzerine lokalizedir (8). Adiponektin amino terminal sinyal dizisi, değişken bölge, kollajenöz kısım ve karboksi terminal globüler kısım olmak üzere dört bölümden oluşur (Şekil 4) (52). Kollajen VIII, X, kompleman C1q ve TNF  $\alpha$  ile yapısal benzerlik gösterir (8). Adiponektin adiposit içinde multimerik formlarına dönüşür. Bunlar düşük molekül ağırlıklı trimerik form (LMW, 75-90kDa), orta molekül ağırlıklı heksamerik form (MMW) ve yüksek molekül ağırlıklı (HMW, yaklaşık 500 kDa) formdur. Yüksek molekül ağırlıklı form sekiz ya da daha fazla monomerdan oluşur. Heksamerik form oluşumuna 39. sistein kalıntıları arasında kurulan disülfid bağları aracılık eder. Monomerik form 28-30 kDa ağırlığında olup periferal dolaşımda bulunmaz, sadece adipoz dokuda bulunur. Adiposit içinde üretilen multimerik formlar ve adiponektinin proteolizi sonucu oluşan globüler kısım dolaşımda bulunabilir. HMW formunun aktif form olduğu ve insülin sensitivitesinde rol oynadığı düşünülmektedir (52).

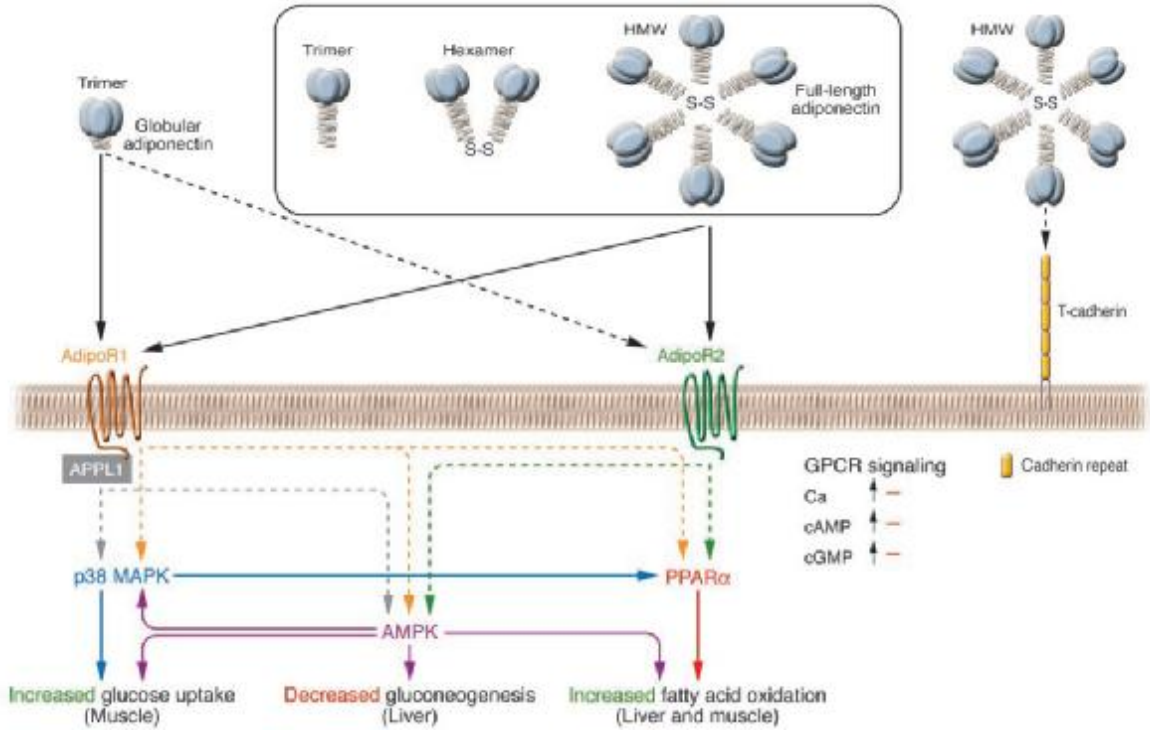


**Şekil 4.** Adiponektinin yapısı (üstte), adiponektinin multimerik formları (altta) (52).

Adiponektinin AdipoR1 ve AdipoR2 olmak üzere iki reseptörü vardır. Son zamanlarda “T-Cadherin” isimli yeni bir adiponektin reseptörü de tanımlanmıştır. AdipoR1 esas olarak iskelet kasında eksprese edilir ve adiponektinin globular formuna yüksek afinite, tüm

adiponektine düşük afinite gösterir. AdipoR2 karaciğerde eksprese edilir ve her iki adiponektin formuna da orta düzeyde afinite gösterir (53). AdipoR1 ve AdipoR2, 7 transmembran domaini içeren yüzey membran proteinidir. N terminalleri integral, C terminalleri ise eksternaldir. Adiponektin, AdipoR1 reseptörün eksternal C-terminal domainine bağlanır, N-terminal sitoplazmik domain ise bir adaptör protein olan APPL ile (adaptor protein containing pleckstrin homology domain, phosphotyrosine-binding domain, and leucine zipper motif) etkileşir (Şekil 5) (54). Lodish ve ark. endotelyal ve düz kas hücrelerinden eksprese olan “T – Cadherin”in adiponektinin hegzamerik ve HMW formu için (globular ya da trimerik formu için değil) reseptör olduğunu ileri sürmüşlerdir (55).

AdipoR1 ve AdipoR2 sinyal yolu açısından birbirinden farklılık gösterir. AdipoR1, adenozin monofosfat-aktive protein kinaz (AMPK) metabolik yolunun aktivasyonu ile sıkı bir şekilde bağlantılı olup, artmış yağ asidi oksidasyonu ile birlikte hepatik glukoz üretiminin inhibisyonunu düzenler. AdipoR2, çoğunlukla yağ asidi oksidasyonunu artırıp inflamasyon ve oksidatif stresi inhibe ederek enerji dağılımını uyararak PPAR- $\alpha$  metabolik yolunun aktivasyonu ile bağlantılıdır (56).

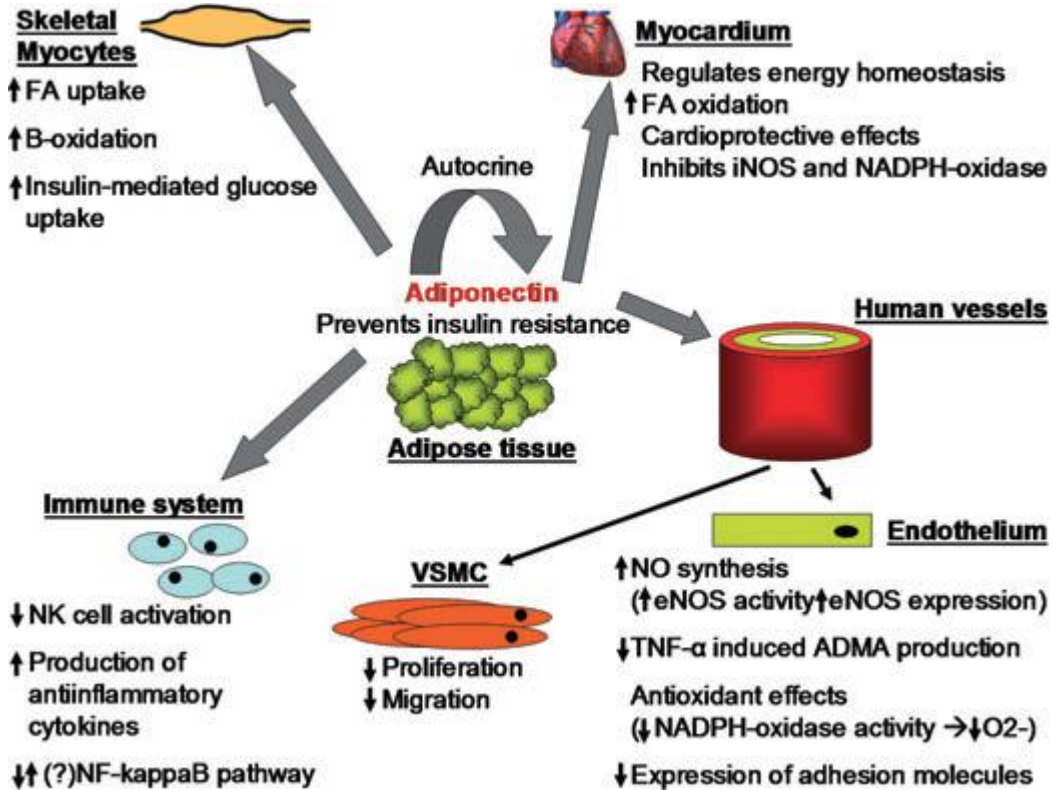


Şekil 5: Adiponektin reseptörlerinin sinyal uyumu (54).

Adiponektin ekspresyonu ve salınımı bazı hormonlar ve sitokinler tarafından düzenlenir. Katekolaminler, glukokortikoidler, IL-6 ve TNF- $\alpha$ , prolaktin, büyüme hormonu ve androjenler adiponektin üzerinde inhibitör etkiye sahiptir. PPAR- $\gamma$  agonisti olarak bilinen Tiazolidindionlar adiponektin ekspresyonunu artırır (53). İnsülinin adiponektin ekspresyonu üzerine etkisi tartışmalıdır. Yapılan bazı invitro çalışmalarda insülinin adiponektin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (57). Klinik bir çalışmada diyabet hastalarına uzun dönemli insülin tedavisi verilmesinin adiponektin düzeylerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (58). İnsülin düzeylerinin yüksek olduğu ciddi insülin direnç sendromu olan kişilerde (genetik olarak insülin reseptör defekti olan) yapılan bir araştırmada ise adiponektin düzeyleri oldukça yüksek bulunmuştur (59).

### 2.5.2. Adiponektinin Etki Mekanizması

Adiponektin enerji homeostazisini, glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen bir hormondur. Hepatik glukoz üretimini inhibe ederek, kasta glukoz alımını artırarak, hem karaciğer hem kasta yağ asid oksidasyonunu artırarak ve enerji tüketimini artırarak insülin duyarlılığını artırır. İnsülin direnci gelişmiş farelere adiponektin verilmesiyle hiperglisemi ve hiperinsülineminin düzeldiği gözlenmiştir (Şekil 6) (60).



**Şekil 6:** Adiponektinin kardiyovasküler sistemle ilişkili etkileri (61).

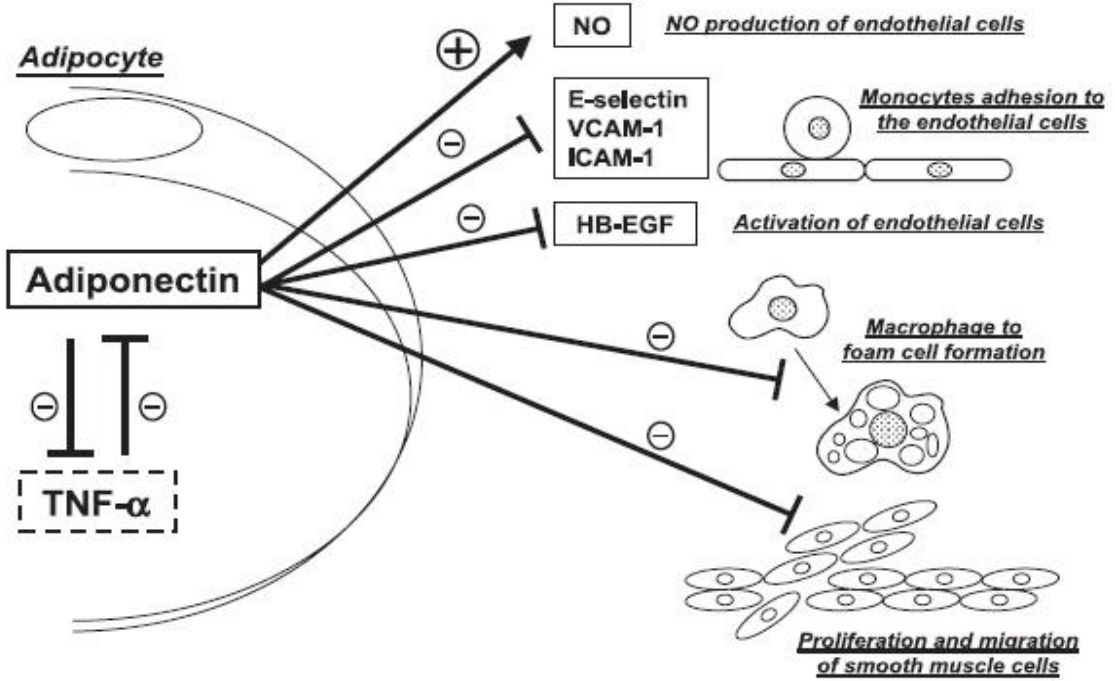
Tip 2 diyabet hastalarında diyabeti olmayanlara göre VKİ'den bağımsız olarak adiponektin düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Plazma adiponektin düzeylerinin plazma glukoz, trigliserid ve insülin düzeyleriyle negatif korele, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyleriyle pozitif korele olduğu gösterilmiştir. Tip 2 diyabeti olan grup eşlik eden koroner arter hastalığı açısından değerlendirildiğinde, plazma adiponektin düzeyi Tip 2 diyabet ve koroner arter hastalığı olan grupta, tip 2 diyabet olup koroner arter hastalığı olmayan gruba göre daha düşük bulunmuştur (62).

Adiponektin karbonhidrat, lipid ve enerji homeostazisindeki önemli rolünün yanında vasküler homeostaziste de çok önemli rol oynar. Kardiyovasküler hastalıklarda ve özellikle aterogenezde önemli inflamatuvar mekanizmaları etkiler. Adiponektin endotel hücrelerinde TNF- $\alpha$  ile stimüle olan VCAM-1, E-selektin, ICAM-1 ve IL-8 ekspresyonunu inhibe eder ve TNF- $\alpha$  ile stimüle olmuş endotel hücrelerine monosit göçünü azaltır (Şekil 7). Adiponektinin adezyon molekül ekspresyonunu baskıladığı intraselüler sinyalin, cAMP protein kinaz A aktivasyonu aracılığıyla endotelial NF $\kappa$ B sinyal yolunun inhibisyonu olduğu düşünülüyor (63).

Lipid yüklü köpük hücrelerinin birikimi ve makrofaj ilişkili inflamasyon, aterosklerotik lezyon gelişiminde anahtar özelliklerdir. Adiponektin A sınıfı çöpçü reseptör (SR-A) ekspresyonunu baskılayarak makrofajdan köpük hücresine dönüşümü inhibe eder ve makrofajlarda intraselüler kolesterol ester içeriğini azaltır (63). Okamoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Apo E eksik farelere adiponektin verilmesi sonucu, endotelial hücrelerin hiperkolesterolemiyle indüklenen vasküler hasardan korunduğu ve köpük hücrelerine okside olmuş düşük molekül ağırlıklı lipoprotein (ox-LDL) alınmasının baskılandığı gözlenmiştir. (64). Adiponektin, makrofajlarda antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 üretimini stimüle ederek matriks metalloproteinaz doku inhibitörü-1 üretimini artırır ve böylelikle ateroklerotik plakların stabilizasyonunda rol oynar.(63).



Adiponektin trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)-BB'ye direk bağlanarak düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve göçünü de baskılar. PDGF-BB ile stimüle düz kas hücrelerinde p42/44 ekstraselüler sinyal ilişkili kinaz fosforilasyonunu inhibe eder (8) Adiponektin, endotelial fonksiyon ve anjiogeneziste anahtar rol oynayan endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS) önemli bir düzenleyicisi olarak rol alır. Endotelial hücrelerde AMPK bağlı sinyal mekanizmalarıyla eNOS fosforilasyonuna katkıda bulunur ve eNOS ekspresyonunu/aktivitesini artırır. Endotelial NO üretimi vasküler inflamatuvar yanıtı baskılar (63).



**Şekil 7.** Adiponektinin aterosklerozun başlangıcı ve ilerlemesinde antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkileri aracılığıyla koruyucu etkisi (8).

Adiponektinin AMPK bağlı mekanizmalarla kardiyak miyositlerde ve fibroblastlarda apoptozisi inhibe ettiği gözlenmiştir. Adiponektinin iskemi/reperfüzyon hasarından koruyucu etkisi kardiyak hücrelerde siklooksijenaz-2 (COX-2) aktivasyonuna bağlıdır. İki sinyal yolu birbirinden bağımsızdır. AMPK yolu, esas olarak antiapoptotik fonksiyonu düzenlerken;



COX-2 yolu antiinflamatuvar etkileri düzenler. COX-2 enzimatik yolağının selektif inhibitörlerle tedavisinin kardiyovasküler komplikasyonları artırdığı gözlenmiştir (52).

## **2.6. ADİPOSİT YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN (A-FABP)**

### **2.6.1. Yağ Asidi Bağlayan Proteinler**

Yağ asidleri (YA) triaçilgliserolde depolanan enerjinin önemli bir kaynağı olup fosfolipid ve kolesterol gibi kompleks lipid oluşumunda kullanılırlar. Albumin, lipokalinler ve yağ asidi bağlayan proteinlere (FABP: fatty acid binding protein) bağlanmalarıyla çözünebilirlikleri artar ve böylelikle taşınmaları kolaylaşır. Yağ asidlerinin hücreye alınması birkaç basamaktan oluşur: (1) plazma membranının dış kısmına bağlanma, (2) membranı geçme, (3) plazma membranının sitozolik kısmından ayrılma şeklindedir. Yağ asidlerinin plazma membranını geçmesi basit difüzyon ve protein ilişkili taşınma olmak üzere iki şekilde olur. Bu taşıyıcılardan biri plazma membran bağlı FABP ( $FABP_{PM}$ ), diğeri intraselüler ya da sitoplazmik FABP ( $FABP_C$ )'dir (65).

Sitoplazmik FABP'ler serbest yağ asidlerinin (SYA) çözünebilirliğini artırarak SYA'ların spesifik enzimlere ve hücresele kompartmanlara taşınmasını (oksidasyon için mitokondri ve peroksizomlara, reesterifikasyon için endoplazmik retikulum, depolanması için yağ damlacıklarına, ya da gen ekspresyonunun düzenlenmesi için nukleusa) sağlar. FABP'ler sinyal iletimi gibi SYA'ların yer aldığı çeşitli hücresele olaylarda indirekt olarak düzenleyici etkilere sahiptir. SYA'leri, insülin direnci ve metabolik sendromla ilişkili olan protein kinaz C, inhibitör kapa kinaz (IKK) ya da c-jun NH<sub>2</sub>-terminal kinaz (JNK) aktivasyonu aracılığıyla stres yanıtını iletirler. SYA'ların lipid metabolizmasında yer alan genlerin transkripsiyonunu da düzenlediği gösterilmiştir. SYA ilişkili genlerin transkripsiyonunun düzenlenmesi birkaç mekanizmayla açıklanmaktadır; transkripsiyon faktörüne bağlanma ve aktive etme, mRNA stabilitesinin değiştirilmesi ya da transkripsiyon faktör ekspresyonunun düzenlenmesi. FABP'lerin PPAR ailesinin transkripsiyon faktörleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Sitoplazmik FABP'lerin dokuya özgü dağılımına bağlı olarak 9 farklı tipi tanımlanmıştır: L (karaciğer), I (intestinal), H (kas ve kalp), A (adiposit), E (epidermal), Il (ileal), B (beyin), M(miyelin) ve T (testis) (Tablo 4) (66).

**Tablo 4.** FABP tipleri ve buldukları dokular (66)

FABP tipi	Gen ismi	Alternatif isimleri	Doku
Karaciğer FABP	FABP1	L-FABP	Karaciğer, bağırsak, mide
İntestinal FABP	FABP2	I-FABP	Bağırsak, mide
Kalp FABP	FABP3	H-FABP	Kalp, böbrek, iskelet kasi, aorta, adrenaller, plasenta, beyin, testis, over, akciğer, meme bezi
Adiposit FABP	FABP4	A-FABP; aP2; ALBP	Adipoz doku, makrofajlar
Epidermal FABP	FABP5	E-FABP; mal 1; KLBP	Deri, beyin, lens, retina, endotel, adipoz doku, böbrek, karaciğer
İleal FABP	FABP6	II-FABP	İleum, over
Beyin FABP	FABP7	B-FABP	Beyin
Myelin FABP	FABP8	MP2	Periferel sinir sistemi
Testis FABP	FABP9	T-FABP	Testis

### 2.6.2. A-FABP'nin Yapısı ve Ekspresyonu

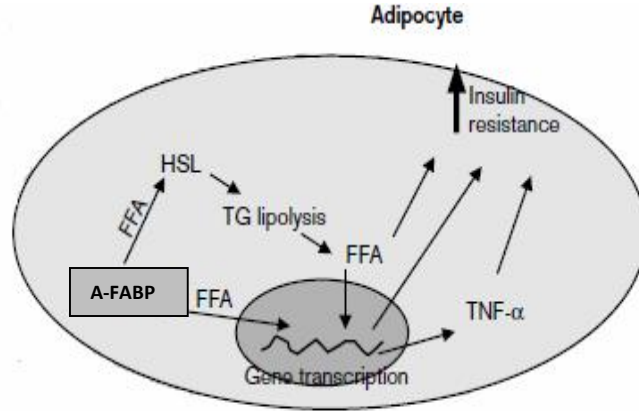
Adiposit yağ asidi bağlayıcı protein (A-FABP; aP2 ya da FABP4) 15-kDa ağırlığında esas olarak adipoz dokudan eksprese edilen küçük lipid bağlayıcı bir proteindir. Bu protein olgun adipositlerin major sitozolik proteindir (total hücresel proteinin % 6'sı). A-FABP, adipositlerle biyolojik ve fonksiyonel olarak çarpıcı benzerlikleri olan makrofajlarda da bulunur (67).

Adipositlerde A-FABP ekspresyonu adiposit farklılaşması sırasında artar ve daha çok transkripsiyonel düzeyde düzenlenir. İn vitro çalışmalar adipositlerde A-FABP'nin ekspresyonunun yağ asitleri, PPAR- $\gamma$  ve insülin ile pozitif olarak düzenlendiğini göstermiştir. PPAR- $\gamma$ , A-FABP'nin ekspresyonunu A-FABP gen promoter bölgesinde PPRE (peroxisomeproliferator responsive element: peroksizom proliferatör yanıt elementi)

aracılığıyla düzenler (66). Makrofajlarda A-FABP ekspresyonu, okside LDL ile indüklenebilir ve kolesterol düşürücü statin grubu ilaçlarla baskılanabilir (68, 69).

### 2.6.3. A-FABP'nin Etki Mekanizması

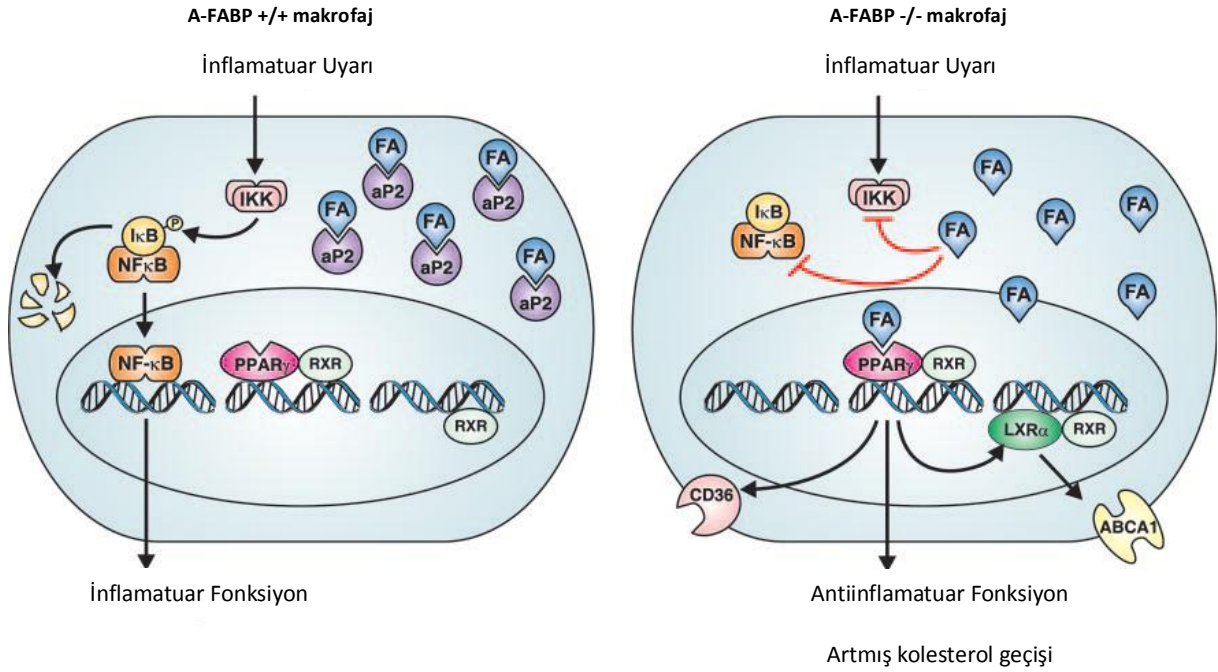
A-FABP'nin insülin direnci, lipid metabolizması ve ateroskleroz üzerine önemli etkileri vardır. A-FABP gen defekti olan fareler hem genetik hem de diyetle bağlı obezite varlığında dislipidemi, hiperglisemi, insülin direnci ve yağlı karaciğer hastalığı gelişiminden korunmuştur (67). A-FABP geni eksik adipositler in vivo ve in vitro bazal lipolizde yaklaşık % 40 azalma gösterirler. Lipolizdeki azalma A-FABP'nin hormon duyarlı lipazı (HSL) bağlayıp aktive etmesine bağlıdır (Şekil 8). HSL'nin A-FABP tarafından aktivasyonu, FABP'nin yağ asitlerini bağlama özelliğine dayanır (70). A-FABP yokluğunda beta adrenerjik stimulusya akut insülin cevabı belirgin olarak baskılanır (66).



**Şekil 8.** Adiposit yağ asidi bağlayıcı proteinin adipositlerdeki etkileri. Adipositlerde A-FABP ekspresyonunun lipolizi tetiklediği, TNF- $\alpha$  ekspresyonunu artırdığı ve insülin direncine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (71).

A-FABP ekspresyonu, aterogeneziste yer alan iki anahtar makrofaj fonksiyonunu (kolesterol geçişi ve inflamatuvar aktivite) etkiler. A-FABP yokluğunda makrofaj PPAR- $\gamma$  aktivitesi artarken proinflamatuvar sinyal yolu baskılanır (Şekil 9). PPAR- $\gamma$  tarafından yürütülen CD36 (modifiye LDL'nin hücre içine alınmasını düzenleyen çöpçü reseptör) ekspresyonunda artış, hücrel lipoprotein alımının stimüle olmasına neden olur. Bu da PPAR $\gamma$ -Liver X Reseptor  $\alpha$  (LXR)-ATP binding cassette (ABC) A1 kolesterol çıkış yolunu tetikler. LXR- $\alpha$  aktivasyonu, makrofajdan apolipoprotein A1 veya HDL gibi alıcılara serbest kolesterol çıkışını sağlayan kolesterol taşıyıcılarında (ABCA1 ve apolipoprotein E) artışa

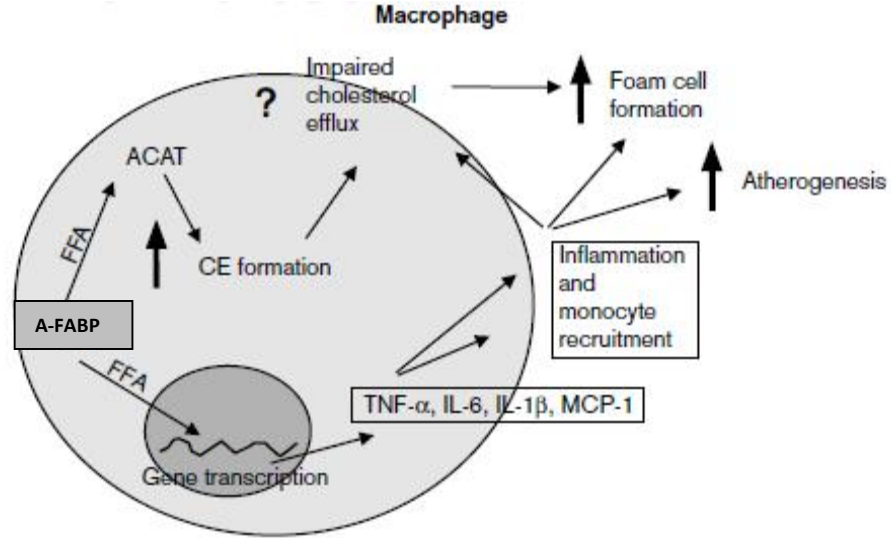
neden olur. PPAR- $\gamma$  ve LXR- $\alpha$  aktivasyonu ya da ABCA1 ve apolipoprotein E'nin aşırı ekspresyonu aterosklerozda azalmaya neden olur. PPAR- $\gamma$  ve LXR- $\alpha$  antiinflamatuvar aktiviteyle de ilişkilidir. A-FABP eksik makrofajlarda NF- $\kappa$ B sinyal yolu bozulur ve takiben NF- $\kappa$ B ile düzenlenen gen üretimi azalır (72).



**Şekil 9.** Makrofajlarda kolesterol geçişinin ve inflamatuvar yolların A-FABP ile düzenlenmesi. A-FABP varlığında (solda), yağ asidi ve diğer biyoaktif lipid düzenleyicilerin kullanımı kısıtlanır. Yağ asitleri IKK-NF $\kappa$ B yolunun bileşenleriyle ve PPAR- $\gamma$  ile etkileşime giremez. A-FABP yokluğunda (sağda), yağ asidinin artmış kullanımı NF- $\kappa$ B yolunu inhibe eder, bu da inflamatuvar yanıtta blokaja neden olur. PPAR- $\gamma$  aktivitesinin artmasıyla kolesterol geçişi de hızlanır. Bu model A-FABP'nin makrofaj sinyal yollarını kontrol edebileceğini gösterir ve metabolik sendrom ve aterosklerozun patogeneziye katkıda bulunacağını gösterir (72).

Makrofajlardaki A-FABP ekspresyonunun zamana ve konsantrasyona bağlı olarak okside LDL ile stimüle olduğu ve okside LDL tarafından indüklenen A-FABP ekspresyonunun, makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü kolaylaştırdığı gözlenmiştir (10, 68). Perrella ve ark. A-FABP'nin hiperkolesterolemiyle indüklenen ateroskleroz gelişiminde önemli bir aracı olduğunu ve A-FABP eksikliğinin, makrofaj toplanmasında ve

kompleks lezyon oluşumunda anlamlı olarak azalmaya neden olduğunu saptamıştır (73). Apolipoprotein E eksik farelerde A-FABP geninin ablasyonu serum lipid, glukoz veya insülin düzeylerinde önemli değişiklik olmadan aterosklerozda belirgin derecede (~%90) azalmaya neden olur. Bu da A-FABP ekspresyonunun, glukoz ve lipid metabolizması üzerine etkisinden bağımsız olarak ateroskleroza katkıda bulunduğunu gösterir (74). A-FABP eksikliğinin benzer etkileri ilerlemiş aterosklerozda ve ciddi hiperkolesterolemi varlığında da tespit edilmiştir (75). Makrofaj A-FABP ekspresyonu, adiposit ekspresyonundan bağımsız olarak aterogenezini destekler (74).



**Şekil 10.** Adiposit yağ asidi bağlayıcı proteinin makrofajlardaki etkileri. Makrofajlardaki A-FABP'nin köpük hücre oluşumu ve aterogenez üzerine etkisi (71).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1. ARAÇ VE GEREÇLER**

##### **3.1.1. Cihazlar ve Kitler**

**Tablo 5.** Tez çalışmasında kullanılan cihazların listesi

<b>Cihaz adı</b>	<b>Marka/Yöntem</b>	<b>Model</b>	<b>Üretici Firma</b>
<b>Otoanalizör</b>	Architect	C16000	Abbott Diag.,USA
<b>Otoanalizör</b>	İmmulite	2500	SiemensDiag., USA
<b>ELISA plak okuyucu</b>	BioTek	KC4	BioTek, USA
<b>ELISA plak yıkayıcı</b>	Thermo	Wellwash 4MK2	Thermo, USA
<b>Mikroplate shaker</b>	IKA	KS 130 B	IKA, Germany
<b>Vorteks</b>	Velp Scientifica		Velp Scientifica, Italy
<b>Saf su cihazı</b>	Milipore Mili-Q	ZLX55003Y	Hettich Co, Almanya
<b>Santrifüj</b>	Heraeus	Biofuge stratos	Heraeus, Almanya
<b>Otomatik pipet</b>	Transferpette-8		Brand, Germany
<b>Otomatik pipet</b>	Pipetman Neo		Gilson, France
<b>Derin dondurucu</b>	Thermo	VLT1740-5-V40	Thermo Electron Co, USA

**Tablo 6.** Tez çalışmasında kullanılan kitlerin listesi

<b>Kit adı</b>	<b>Yöntem</b>	<b>Katalog No</b>	<b>Firma</b>
<b>sE-selektin</b>	ELİSA	BMS205CE	Bender Medsystems, USA
<b>sVCAM</b>	ELİSA	BMS232CE	Bender Medsystems, USA
<b>A-FABP</b>	ELİSA	RD191036200R	BioVendor, Czech Republic
<b>Adiponektin</b>	ELİSA	EZHADP-61K	Linco, USA
<b>HDL</b>	Enzimatik Kolorimetrik	3K33-20	Abbott Diag.,USA
<b>LDL</b>	Enzimatik Kolorimetrik	1E31-20	Abbott Diag.,USA
<b>Total Kolesterol</b>	Enzimatik Kolorimetrik	7D62-20	Abbott Diag.,USA
<b>Trigliserid</b>	Enzimatik Kolorimetrik	7D74-20	Abbott Diag.,USA
<b>Glukoz</b>	Enzimatik Kolorimetrik	3L82-20	Abbott Diag.,USA
<b>AST</b>	Enzimatik Kolorimetrik	7D81-20	Abbott Diag.,USA
<b>ALT</b>	Enzimatik Kolorimetrik	7D56-20	Abbott Diag.,USA
<b>GGT</b>	Enzimatik Kolorimetrik	7D65-20	Abbott Diag.,USA
<b>ft3</b>	Kemilüminesans İmmunometrik	L5KF36	SiemensDiag., USA
<b>ft4</b>	Kemilüminesans İmmunometrik	L5KFT46	SiemensDiag., USA
<b>TSH</b>	Kemilüminesans İmmunometrik	L5KTS6	SiemensDiag., USA
<b>İnsülin</b>	Kemilüminesans İmmunometrik	L2INA2	SiemensDiag., USA

## 3.2. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE SAKLANMASI

### 3.2.1. Olguların Seçimi

Çalışmanın hasta grubunun oluşturulmasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme-Metabolizma polikliniğine kilo fazlalığı yakınması ile başvuran ve antropometrik verilerine göre ekzojen obezite tanısı alan, 10-18 yaş arasında 31 çocuk dahil edilmiştir. Obezite tanısı alan hastalara yağlı karaciğer varlığının tespiti için batın USG rutin olarak yapılmıştır. USG’de yağlı karaciğeri saptanan ve/veya alanin aminotransferaz (ALT) enzim yüksekliği olan hastalara enfeksiyöz, metabolik ve otoimmün kaynaklı karaciğer patolojileri ekarte edildikten sonra NAFLD tanısı koyulmuştur. Obezite tanısı alan 31 çocuktan 16’sında NAFLD tespit edilmiştir. Batın USG’si yapılamayan altı hasta NAFLD açısından değerlendirilememiştir. Cushing Sendromu, steroid kullanma öyküsü, büyüme hormonu eksikliği, tip 1 diabetes ve hipotiroidi saptanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubu olarak rutin sağlık kontrolü için çocuk polikliniğine başvuran, yaş ve cinsiyet olarak hasta grubuna benzer olan 25 sağlıklı çocuk araştırmaya dahil edilmiştir.

Obezite tanısı, olguların antropometrik ölçümlerine göre koyulmuştur. Hastaların hesaplanan VKİ’leri, aynı cinsteki çocukların VKİ persentilleri ile karşılaştırılıp, 95 persentilin üzerinde olanlar obez olarak kabul edilmiştir. Ayrıca obezitenin derecelendirmesinde kullanılmak üzere tüm hastaların boya göre ağırlık (BGA; göreceli ağırlık) değerleri hesaplanmıştır. Boya göre ağırlık, çocuğun ağırlığını ideal ağırlık ile karşılaştıran bir yöntemdir. Yaşa ve cinse göre düzenlenmiş boy ve vücut ağırlığını içeren tablolardan yararlanarak çocuğun boy yaşına uygun vücut ağırlığı bulundu. Boyun 50 persentilinde olduğu yaşın 50 persentilindeki ağırlığı, o çocuğun ideal ağırlığı olarak kabul edildi. Çocuğun ölçülen ağırlığının ideal ağırlığa oranlanması ile BGA hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hasta ve kontrollerin ebeveynlerine bilgilendirme formu okunarak bilgi verildikten sonra onam formu imzalatıldı (EK 1 ve EK 2).

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 19 haziran 2008 tarihli ve 08/14/2008 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra başlatıldı (EK 3).

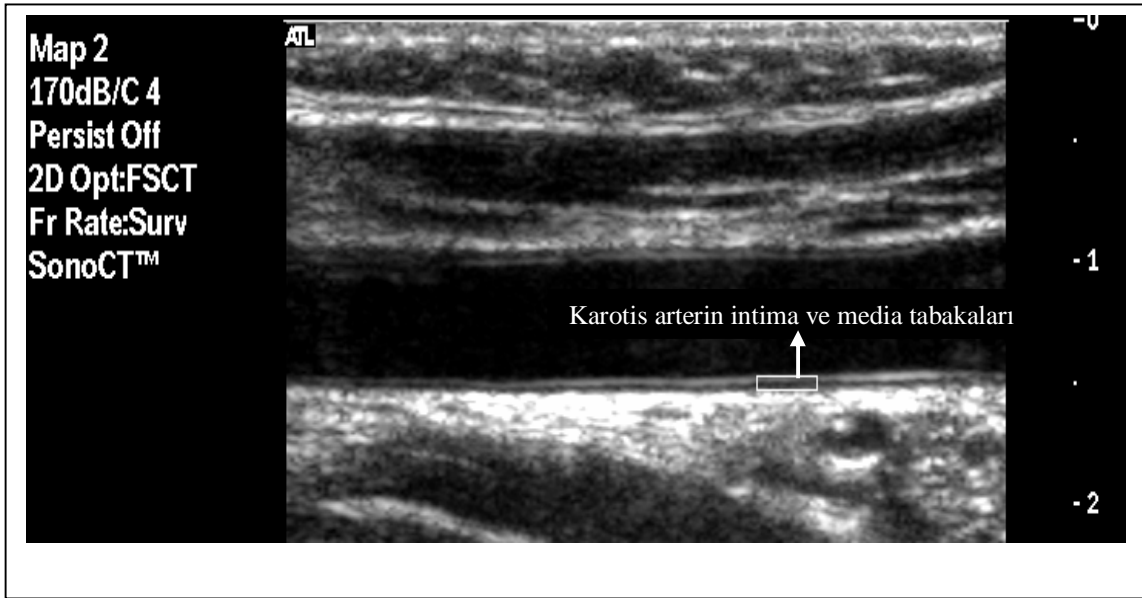


### 3.2.2. Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Hastalardan ve kontrollerden 12 saatlik açlık sonrası birer kez ön kol venlerinden düz kan tüpüne 7 mL kan alındı. Alınan kan örnekleri 1500 g'de 10 dk santrifüj edilip çalışılncaya kadar -40 °C'de saklandı.

### 3.3. KAROTİS İNTİMA-MEDİA KALINLIĞININ ÖLÇÜMÜ

Tüm olguların Doppler USG ile karotis intima media kalınlığı ölçümü yapıldı. Karotis İMK ölçümleri için hastalar sekiz saatlik açlık sonrası, on dakika dinlenme ardından, ısı kontrollü odada, supin pozisyonunda incelemeye alındı. İncelemeler dört yıllık deneyimi olan bir radyolog tarafından yüksek rezolüsyonlu Doppler USG (Philips HDI 500, Bothell, WA, USA ) cihazı ile, 7-12 mHz lineer array transduser kullanılarak yapıldı. USG görüntüleri sol karotis bulb'ın 1 cm aşağısından, anterior ve posterior duvarın intimal yüzeyleri görülecek şekilde longitudinal planda elde edildi. Daha sonra bu görüntüler magnifiye edilerek, posterior duvardan İMK ölçümleri bilgisayar programı (Q-LAB ) ile otomatik olarak yapıldı.



Şekil 11. Ana karotis arter düzeyinde intima-media kalınlığının görünümü.

### 3.4. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

#### 3.4.1. sVCAM-1 Ölçüm Yöntemi

Analiz için Bender Medsystems Human sVCAM-1 ELISA kiti kullanıldı. sVCAM ölçüm prensibi, serumdaki sVCAM-1'i kantitatif olarak tespit eden enzim bağlı immünosorbent ölçüm yöntemine (ELISA: Enzim-linked immunosorbent assay) dayanmaktadır. Bu teknikte kuyucuklar sVCAM-1'e karşı geliştirilmiş antikorlarla kaplanmıştır. sVCAM-1 içeren standartlar ve hasta örnekleri kuyucuklardaki antikorlara bağlanır. Konjugat karışımı (biotinle konjuge anti-human sVCAM antikor ve Streptavidin-horse radish peroxidase: HRP) eklenir. Biotinle konjuge anti-human sVCAM-1 antikor, ilk antikor tarafından yakalanan sVCAM-1'e bağlanır. Streptavidin-HRP, biotinle konjuge anti-human sVCAM-1 antikoruna bağlanır. İnkübasyonu takiben bağlanamayan Streptavidin-HRP yıkama basamağıyla uzaklaştırılır. Substrat solusyonu eklenir. Standart, örnek ve kontroldeki sVCAM-1 miktarıyla orantılı olarak renkli ürün oluşur. Reaksiyon asit ilavesiyle sonlandırılır ve 450 nm'de ölçüm yapılır. Bilinen konsantrasyonlara karşı ölçülmüş absorbanslar ile oluşturulmuş standart eğri ile örnekteki sVCAM-1 miktarı hesaplanır. sVCAM-1 konsantrasyonu ng/mL olarak ifade edilir.

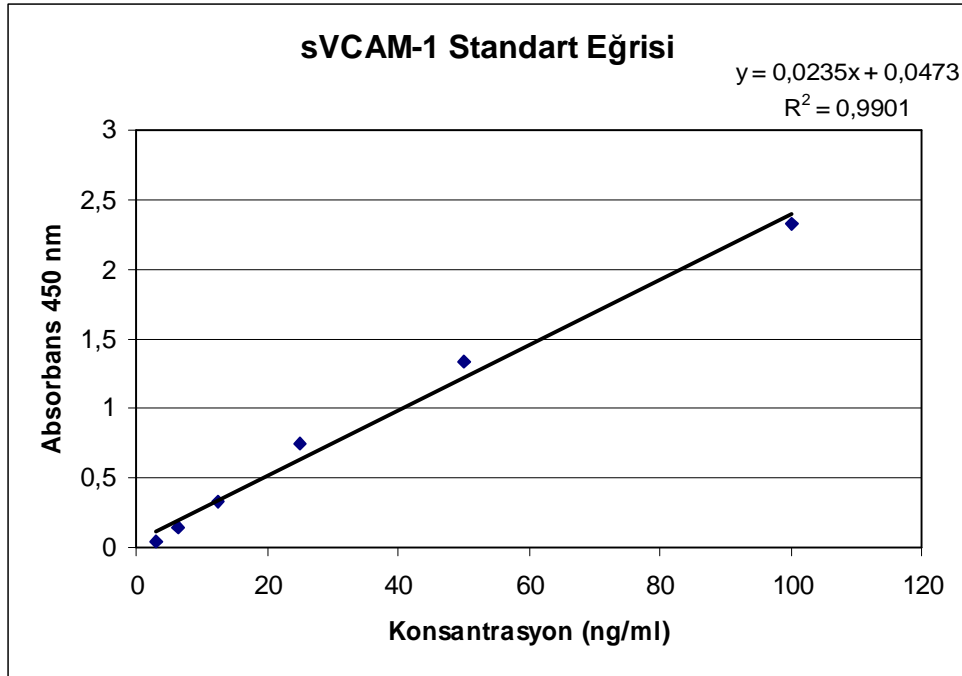
#### **Standartlar ve Hazırlanışları:**

1. Standart liyofilize halde olup 900µL distile su ile çözülerek hazırlandı. Stok standart konsantrasyonumuz 200 ng/mL.
2. Stoktan seri dilüsyon ile 100; 50; 25; 12,5; 6,3 ve 3,1 ng/mL konsantrasyonlarında standartlar hazırlandı.

#### **Uygulama Basamakları:**

1. Tüm reaktif ve örnekler oda ısısına getirildi.
2. Hasta örnekleri ve kontroller örnek dilüsyon tamponuyla 1:50 seyreltildi.
3. Her kuyucuk 400µL yıkama tamponuyla iki kez yıkandı.
4. Tüm kuyucuklara 50µL konjugat karışımı eklendi.
5. Dilüsyonu tamamlanan standart, kontrol ve örneklerden 100µL kuyucuklara eklendi.

6. Kuyucukların üzeri kapatılarak oda ısında çalkalayıcıda 100 rpm'de iki saat inkübe edildi.
7. Plak ters çevrilerek içi boşaltıldı ve her kuyucuk 400µL yıkama tamponuyla üç kez yıkandı.
8. Her bir kuyucuğa 100µL tetrametil benzidin substrat solüsyonu (TMB) eklenip üzeri kapatıldıktan sonra oda ısısında 10 dakika inkübe edildi.
9. ELISA plak okuyucusunda 620 nm'de en yüksek standardın absorbansı 0,9-0,95 olduğunda stop solüsyonu ile reaksiyon sonlandırıldı. 450nm'de tüm örneklerin absorbansı belirlendi.
10. Elde edilen absorbans değerleri 100; 50; 25; 12,5; 6,3 ve 3,1 ng/mL'lik standartlar ile hazırlanan eğriye yerleştirilerek sVCAM-1 konsantrasyon değerleri saptandı. Standart eğri lineer regresyon kullanılarak çizildi (Grafik 1) ve denklemi hesaplandı.
11. Örneklerin konsantrasyonu bu denklem ile hesaplanıp dilüsyon katsayısı 50 ile çarpıldıktan sonra gerçek değerler belirlendi.
12. Kalite kontrol materyalinin konsantrasyonu 475,95 ng/mL bulundu (350-750 ng/mL ).
13. Konsantrasyon= (Absorbans-0,0473) / 0,0235



**Grafik 1:** sVCAM-1 standart eğrisi

### 3.4.2. sE-selektin Ölçüm Yöntemi

Analiz için Bender Medsystems Human sE-selektin ELISA kiti kullanıldı. sE-selektin kiti ölçüm prensibi, serumdaki sE-selektini kantitatif olarak tespit eden ELISA yöntemine dayanmaktadır. Kuyucuklar sE-selektine karşı geliştirilmiş antikorlarla kaplanmıştır. sE-selektin içeren standartlar ve örnekler kuyucuklardaki antikorlara bağlanır. HRP ile konjuge anti-human sE-selektin antikoruna eklenir ve ilk antikor tarafından yakalanan sE-selektine bağlanır. İnkübasyonu takiben yıkama basamağı ile bağlanamayan antikorlar uzaklaştırılır. Tüm kuyucuklara substrat solüsyonu eklenir. Standart ya da örnekteki sE-selektin miktarıyla orantılı olarak renkli ürün oluşur. Reaksiyon asit ilavesiyle sonlandırılır ve 450 nm’de ölçüm yapılır. Bilinen konsantrasyonlara karşı ölçülmüş absorbanslar ile oluşturulmuş standart eğri ile örnekteki sE-selektin miktarı hesaplanır. sE-selektin konsantrasyonu ng/mL olarak ifade edilir.

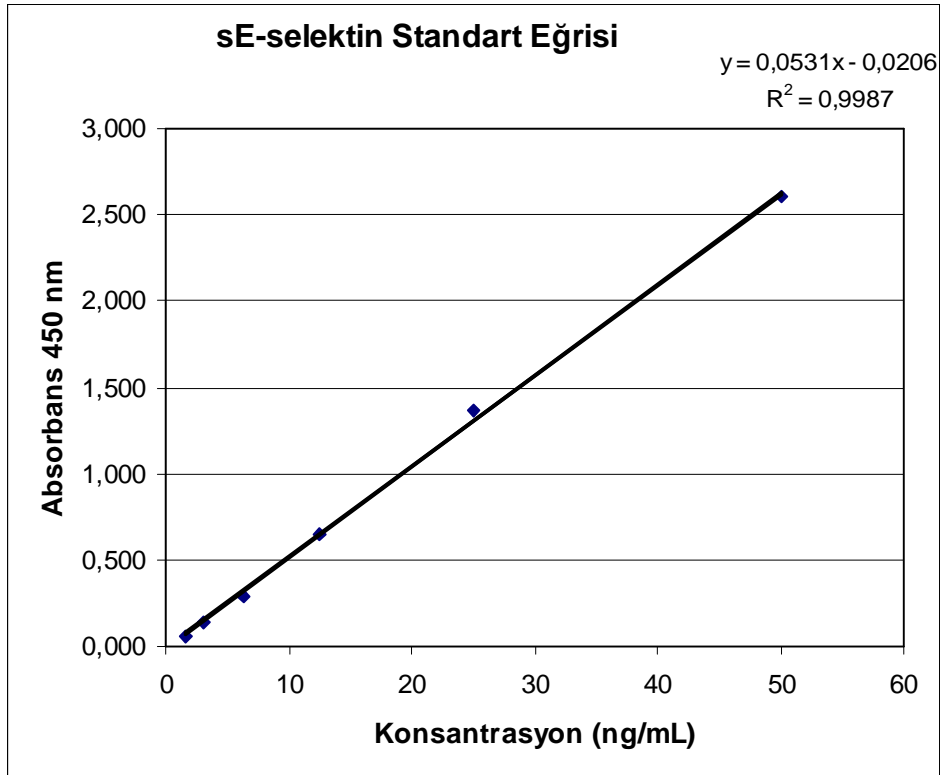
#### **Standartlar ve Hazırlanışları:**

1. Standart liyofilize halde olup 300µL distile su ile çözülerek hazırlandı. Stok standart konsantrasyonumuz 100 ng/mL.
2. Stoktan seri dilüsyon ile 50; 25; 12,5; 6,3; 3,1 ve 1,6 ng/mL konsantrasyonlarında standartlar hazırlandı.

#### **Uygulama Basamakları:**

1. Tüm reaktif ve örnekler oda ısısına getirildi.
2. Her kuyucuk 400µL yıkama tamponuyla iki kez yıkandı.
3. Dilüsyonu tamamlanan standartlardan 100 µL standart kuyucuklarına eklendi.
4. Örnek kuyucuklarına 80 µL örnek dilüenti koyuldu. Üzerine 20 µL örnek pipetlendi.
5. Tüm kuyucuklara 50µL HRP-konjugat eklendi.
6. Kuyucukların üzeri kapatılarak oda ısısında çalkalayıcıda 100 rpm’de iki saat inkübe edildi.
7. Plak ters çevrilerek içi boşaltıldı ve her kuyucuk 400µL yıkama tamponuyla beş kez yıkandı.

8. Her bir kuyucuğa 100µL TMB substrat solüsyonu eklenip üzeri kapatıldıktan sonra oda ısısında 10 dakika inkübe edildi.
9. ELISA plak okuyucusunda 620 nm’de en yüksek standardın absorbanı 0,9-0,95 olduğunda stop solüsyonu ile reaksiyon sonlandırıldı.
10. Absorbanslar 450 nm’de ELISA plak okuyucusu ile kısa sürede belirlendi.
11. Elde edilen absorban değerleri 50; 25; 12.5; 6,3; 3,1 ve 1,6 ng/mL’lik standartlar ile hazırlanan eğriye yerleştirilerek sE-selektin konsantrasyon değerleri saptandı. Standart eğri lineer regresyon kullanılarak çizildi (Grafik 2) ve denklemi hesaplandı.
12. Örneklerin konsantrasyonu bu denklem ile hesaplanıp dilüsyon katsayısı 5 ile çarpıldıktan sonra gerçek değerler belirlendi.
12. Kalite kontrol materyalinin konsantrasyonu 57,7 ng/mL bulundu (40-140ng/mL ).
13. Konsantrasyon= (Absorbans + 0,0206) / 0,0531



**Grafik 2.** sE-selektin standart eğrisi

### 3.4.3. Adiponektin Ölçüm Yöntemi

Analiz için Linco Human Adiponektin ELISA kiti kullanıldı. Adiponektin düzeyleri serum örneklerinde sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. Bu teknikte kuyucuklar adiponektine özgü monoklonal antikolarla kaplanmıştır. Örneklerdeki adiponektin molekülleri bu antikolar tarafından yakalanır. İkinci antikor olarak biyotin işaretli monoklonal antikor eklenir ve yakalanan adiponektin moleküllerine bağlanır. Bağlanamayan moleküller yıkama basamağı ile ortamdan uzaklaştırılır. Streptavidin HRP enzimi eklenerek biyotin işaretli antikolara bağlanır. Serbest enzim konjugatının fazlası yıkanarak uzaklaştırılır. Peroksidaz ile reaksiyona giren tetrametil benzidin substratı kuyucuklara eklendiğinde enzimatik reaksiyon başlatılmış olur. Belirlenen inkübasyon süresinin bitiminde enzimatik reaksiyon durdurularak kuyucuklarında oluşan sarı renkli çözeltinin 450 ve 590 nm'de absorbanısı okunur. Absorbans artış bilinmeyen örnekteki yakalanan adiponektin miktarıyla orantılıdır. Bilinen konsantrasyonlara karşı ölçülmüş absorbanıslar ile oluşturulmuş standart eğri ile örnekteki adiponektin miktarı hesaplanır.

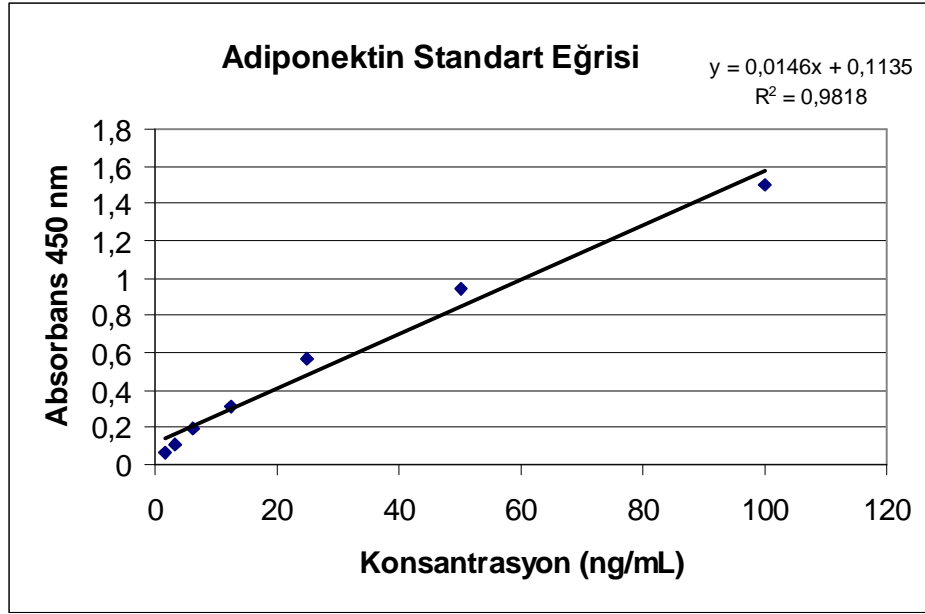
#### **Standartlar ve Hazırlanışları:**

1. Standart liyofilize halde olup 500µL distile su ile çözülerek hazırlandı. Stok standart konsantrasyonumuz 200 ng/mL.
2. Stoktan seri dilüsyon ile 100; 50; 25; 12,5; 6,25; 3,125 ve 1,56 ng/mL konsantrasyonlarında standartlar hazırlandı.

#### **Uygulama Basamakları:**

1. Tüm reaktif ve örnekler oda ısısına getirildi.
2. Tüm örnekler örnek dilüenti ile 1:500 oranında dilüe edildi.
3. Her kuyucuk 300 µL yıkama tamponuyla üç kez yıkandı.
4. Tüm kuyucuklara 60 µL assay buffer A çözeltisi eklendi.
5. Dilüsyonu tamamlanan standartlardan ve örneklerden 20 µL kuyucuklara eklendi.

6. Tüm kuyucuklara 20 µL biyotin işaretli antikor koyuldu.
7. Kuyucukların üzeri kapatılarak oda ısında çalkalayıcıda 400 rpm'de iki saat inkübe edildi.
7. Plak ters çevrilerek içi boşaltıldı ve her kuyucuk 300µL yıkama tamponuyla üç kez yıkandı.
8. Her kuyucuğa 100µL enzim solüsyonu eklenip oda ısında çalkalayıcıda 30 dakika inkübe edildi.
9. Plak ters çevrilerek içi boşaltıldı ve her kuyucuk 300µL yıkama tamponuyla beş kez yıkandı.
10. Her kuyucuğa 100 µL substrat solüsyonu eklendi. Üzeri kapatılarak çalkalayıcıda 5-10 dakika inkübe edildi.
11. İnkübasyon sonunda 100 µL stop solüsyonu ile reaksiyon sonlandırıldı.
12. ELISA plak okuyucusunda 450 nm ve 590 nm'de beş dakika içinde okuma yapıldı.
13. Elde edilen absorbans değerleri 100; 50; 25; 12.5; 6,25; 3,125 ve 1,56 ng/mL'lik standartlar ile hazırlanan eğriye yerleştirilerek adiponektin konsantrasyon değerleri saptandı. Standart eğri lineer regresyon kullanılarak çizildi (Grafik 3) ve denklemi hesaplandı.
14. Örneklerin konsantrasyonu bu denklem ile hesaplanıp dilüsyon katsayısı 500 ile çarpıldıktan sonra gerçek değerler belirlendi. Bulduğumuz konsantrasyonlar ng/mL cinsindedi. Tüm olgularımızın adiponektin konsantrasyonlarını µg/mL'ye çevirerek değerlendirdik.
15. Konsantrasyon= (Absorbans-0,1135) / 0,0146



**Grafik 3.** Adiponektin standart eğrisi

#### 3.4.4. A-FABP Ölçüm Yöntemi

Analiz için BioVendor Human A-FABP ELİSA kiti kullanıldı. Standartlar, kontroller ve örnekler poliklonal anti-human A-FABP antikoruyla kaplı kuyucuklarda inkübe edilir. 60 dakika inkübasyon ve yıkama sonrasında, biyotinle işaretli poliklonal anti-human A-FABP antikor eklenir ve yakalanan A-FABP ile 60 dakika inkübe edilir. Diğer yıkama sonrasında, streptavidin HRP konjugat eklenir. Otuz dakika inkübasyon ve son yıkama basamağının ardından kalan konjugatın substrat solüsyonu (TMB) ile reaksiyona girmesine izin verilir. Reaksiyon asidik solüsyon eklenmesi ile sonlandırılır ve oluşan sarı renkli ürünün absorbansı 450 nm’de okunur. Absorbans A-FABP’nin konsantrasyonuyla orantılıdır. Standart eğrisi standart konsantrasyonlarına karşı absorbans değerleri kullanılarak çizilir. Örneklerin konsantrasyonu bu standart eğrisi kullanılarak hesaplandı.

#### **Standartlar ve Hazırlanışları:**

1. Standart liyofilize halde olup 1000µL distile su ile çözülerek hazırlandı. Stok standart konsantrasyonumuz 25 ng/mL.



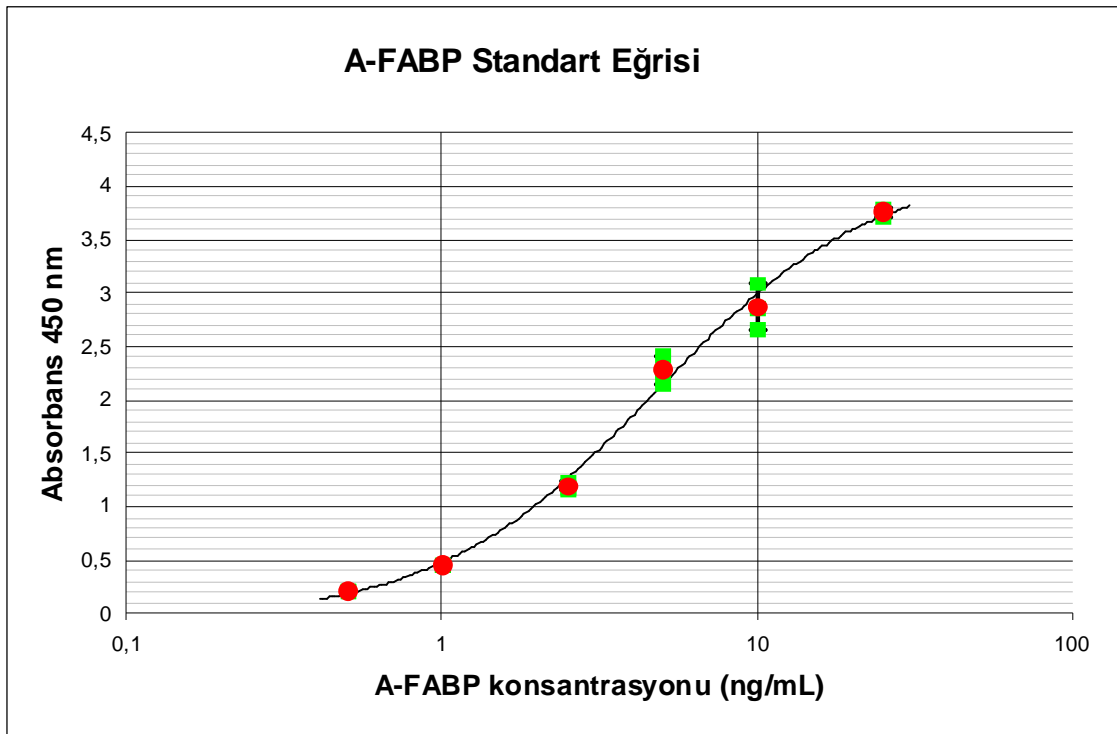
2. Stoktan seri dilüsyon ile 10; 5; 2,5; 1 ve 0,5 ng/mL konsantrasyonlarında standartlar hazırlandı.

### **Uygulama Basamakları:**

1. Tüm reaktif ve örnekler oda ısısına getirildi.
2. Hasta örnekleri ve kontroller örnek dilüsyon tamponuyla 1:10 seyreltildi.
3. Dilüsyonu tamamlanan standart, kontrol ve örneklerden 100 µL kuyucuklara eklendi
4. Kuyucukların üzeri kapatılarak oda ısısında bir saat çalkalayıcıda 300 rpm'de inkübe edildi.
5. Plak ters çevrilerek içi boşaltıldı ve her kuyucuk 350 µL yıkama tamponuyla beş kez yıkandı.
6. Tüm kuyucuklara 100 µL Biotin işaretli antikor eklenir.
7. Kuyucukların üzeri kapatılarak oda ısısında bir saat çalkalayıcıda 300 rpm'de inkübe edildi.
8. Plak ters çevrilerek içi boşaltıldı ve her kuyucuk 350 µL yıkama tamponuyla beş kez yıkandı.
9. Her kuyucuğa 100 µL Streptavidin-HRP konjugat eklenir.
10. Kuyucukların üzeri kapatılarak oda ısısında 30 dakika çalkalayıcıda 300 rpm'de inkübe edildi.
11. Plak ters çevrilerek içi boşaltıldı ve her kuyucuk 350 µL yıkama tamponuyla beş kez yıkandı.
12. Tüm kuyucuklara 100 µL substrat solüsyonu eklenip üzeri kapatıldıktan sonra oda ısısında 10 dakika inkübe edildi.
13. Stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırılır.
14. Absorbanslar 450 nm'de ELISA plak okuyucusu ile kısa sürede belirlendi.
15. Elde edilen absorbans değerleri 25; 10; 5; 2,5; 1 ve 0,5 ng/mL'lik standartlar ile hazırlanan eğriye yerleştirilerek A-FABP konsantrasyon değerleri saptandı. Standart eğrisi dört-parametre algoritması kullanılarak çizildi.

16. Örneklerin konsantrasyonu bu denklem ile hesaplanıp dilüsyon katsayısı 10 ile çarpıldıktan sonra gerçek değerler belirlendi.

17. Düşük seviyeli kalite kontrolün konsantrasyonu 17,5 ng/mL (Beklenen değer: 16-24 ng/mL ) ve yüksek seviyeli kalite kontrolün konsantrasyonu 54,5 ng/mL (Beklenen değer: 46-70 ng/mL ) bulundu.



**Grafik 4.** A-FABP standart eğrisi

$$Y = (a-d)/(1+(x/c)^b) + d$$

$$a = -0,05715, b = 1,248, c = 4,749, d = 4,197$$

$$R^2 = 0,9957$$

### **3.4.5. Glukoz Ölçüm Yöntemi**

Glukoz ölçümleri Architect C16000 (Abbott Diag., USA) otoanalizöründe spektrofotometrik yöntemle yapıldı. Ölçüm için enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılmaktadır. Glukoz, adenzin trifosfat (ATP) ve magnezyum iyonlarının varlığında heksokinaz ile fosforlanarak glukoz-6-fosfat ve adenzin difosfatı üretir. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimi nikotinamid adenin dinükleotid (NAD)'i NADH'ye, glukoz-6-fosfatı 6-fosfoglukonata dönüştürür. 340 nm'de ölçülen NADH oluşumu glukoz konsantrasyonuyla orantılıdır.

### **3.4.6. AST Ölçüm Yöntemi**

Aspartat aminotransferaz (AST) ölçümleri, Architect C16000 (Abbott Diag., USA) otoanalizöründe spektrofotometrik yöntemle yapıldı. Ölçüm için enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılmaktadır. Örnekte bulunan AST, amino grubunun, oksalasetat ve L-glutamat oluşturmak üzere L-aspartattan  $\alpha$ -ketoglutarata transferini katalizler. NADH ve malat dehidrogenaz varlığında oksalasetat L-malata indirgenir. Bu reaksiyonda NADH, NAD'e okside olur. Reaksiyon, NADH'nin NAD'ye oksitlenmesinden dolayı 340 nm'deki absorbans düşüş hızının ölçümü ile izlenir.

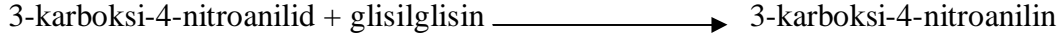
### **3.4.7. ALT Ölçüm Yöntemi**

ALT ölçümleri, Architect C16000 (Abbott Diag., USA) otoanalizöründe spektrofotometrik yöntemle yapıldı. Ölçüm için enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılmaktadır. Örnekteki ALT, amino grubunun pirüvat ve L-glutamat oluşturmak üzere L-alaninden  $\alpha$ -ketoglutarata transferini katalizler. NADH ve laktat dehidrogenaz varlığında pirüvat L-laktata indirgenir. Bu reaksiyonda NADH, NAD'e okside olur. Reaksiyon, NADH'nin NAD'ye oksitlenmesinden dolayı 340 nm'deki absorbans düşüş hızının ölçümü ile izlenir.

### **3.4.8. GGT Ölçüm Yöntemi**

Gama glutamil transferaz (GGT) ölçümleri, Architect C16000 (Abbott Diag., USA) otoanalizöründe spektrofotometrik yöntemle yapıldı. GGT, aşağıdaki reaksiyonu katalizler.

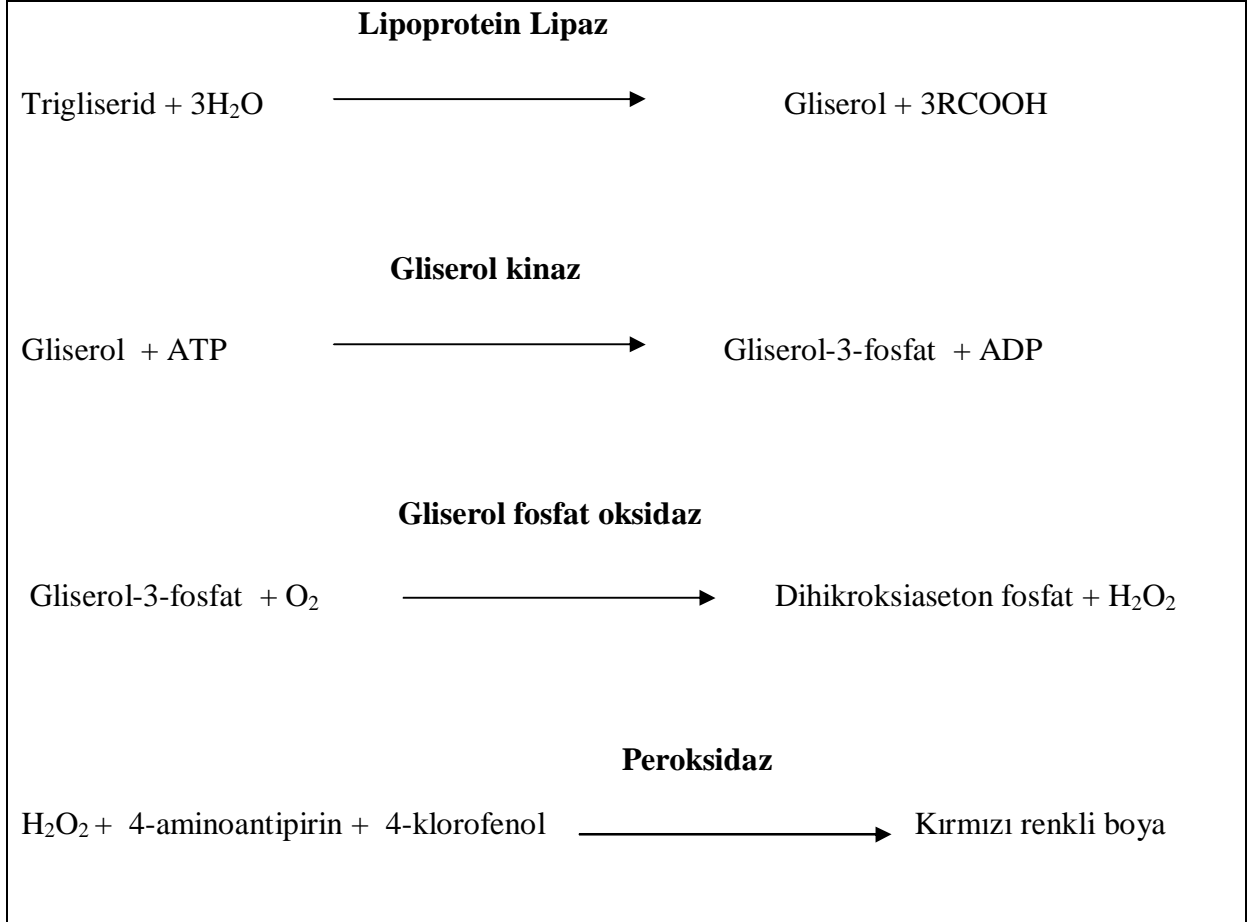
### GGT



412 nm'deki absorbans artışı örnekteki GGT seviyesi ile doğru orantılıdır.

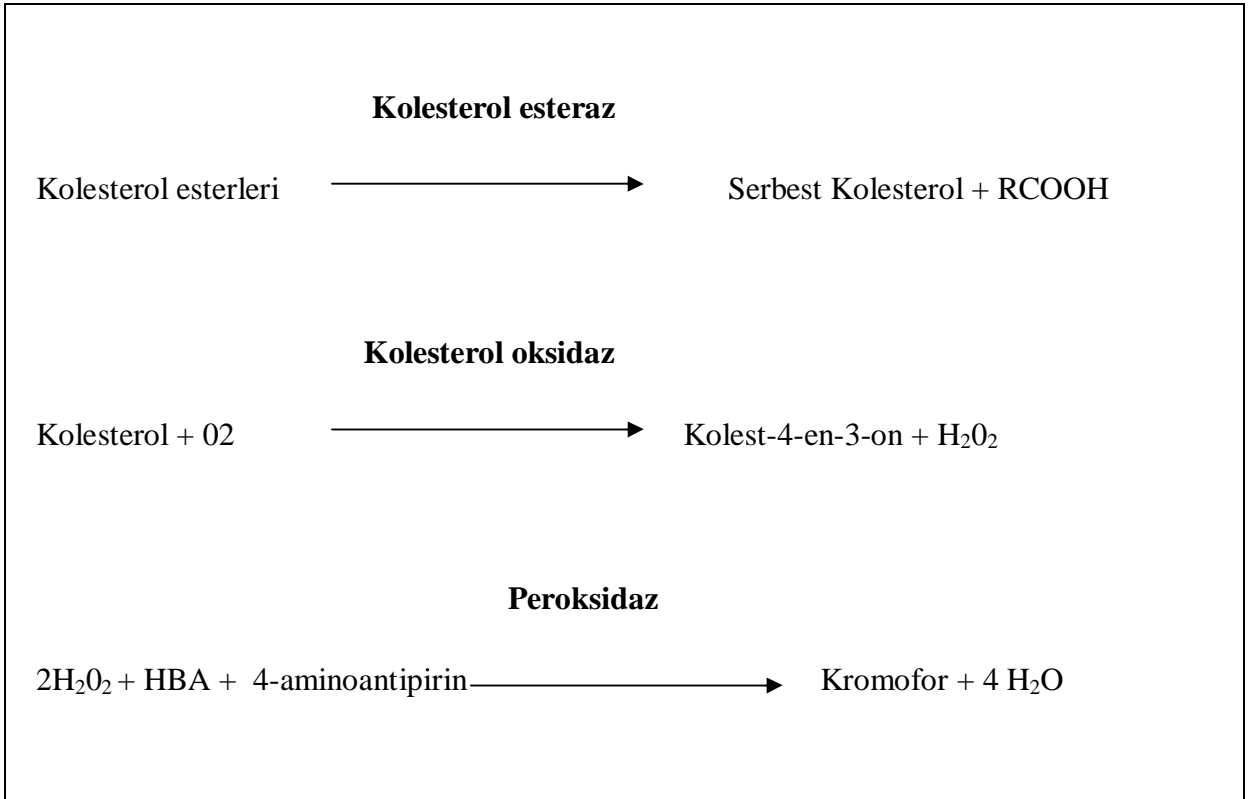
### 3.4.9. Trigliserid Ölçüm Yöntemi

Trigliserid ölçümleri, Architect C16000 (Abbott Diag., USA) otoanalizöründe spektrofotometrik yöntemle yapıldı. Ölçüm için enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılmaktadır. Trigliseridler enzimatik olarak lipaz tarafından yağ asitlerine ve gliserole hidrolize edilmektedirler. Gliserol, gliserol kinazlı ATP tarafından gliserol-3-fosfat ve ADP oluşturmak için fosforile edilmektedir. Gliserol-3-fosfat, gliserol fosfat oksidaz ile dihidroksiaseton fosfata oksidize edilmekte ve hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) üretilmektedir. Peroksidaz ile katalize edilen bir renkli reaksiyonda,  $\text{H}_2\text{O}_2$  kırmızı renkli bir boya oluşturmak için 4-aminoantipirin ve 4-klorofenol ile reaksiyona girmektedir. Bu renkli boyanın absorbansı örnekteki trigliserid varlığının konsantrasyonu ile orantılıdır.



### 3.4.10. Total Kolesterol Ölçüm Yöntemi

Total kolesterol ölçümleri, Architect C16000 (Abbott Diag., USA) otoanalizöründe spektrofotometrik yöntemle yapıldı. Ölçüm için enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılmaktadır. Kolesterol esterler, kolesterol esteraz ile enzimatik olarak kolesterol ve serbest yağ asitlerine hidroliz olmaktadır. Serbest kolesterol daha sonra kolesterol oksidaz ile Kolest-4-en-3-on ve hidrojen perokside okside olmaktadır. Son olarak hidrojen peroksit, hidroksibenzoik asit (HBA) ve 4-aminoantipirin ile reaksiyona girerek 500 nm'de okunan kromoforu (quinoneimine dye) oluşturmaktadır.



### 3.4.11. HDL Kolesterol Ölçüm Yöntemi

HDL kolesterol ölçümleri, Architect C16000 (Abbott Diag., USA) otoanalizöründe spektrofotometrik yöntemle yapıldı.

Ölçüm için enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılmaktadır. "Accelerator selective detergent" yöntemi ile ölçüm yapılır. Yöntem, HDL'den kaynaklanmayan esterleşmemiş kolesterol ile kolesterol oksidaz reaksiyonunun hızlandırılması ve özel deterjan kullanarak HDL kolesterolün spesifik olarak çözünmesi esasına dayanmaktadır.

Analiz öncesi herhangi bir ön işlem veya santrifügasyon basamağı olmaksızın iki aşamalı bir analiz yöntemi kullanılmaktadır. Birinci basamakta kolesterol oksidaz enziminin etkisi ile HDL dışındaki esterifiye kolesterolden açığa çıkan hidrojen peroksit, peroksidaz enzimi ve N,N,bis (4-sulphobutyl)-m-toluidine-disodium (DSBmT) ile reaksiyona girerek renksiz bir ürün oluşturmaktadır. İkinci basamakta ise HDL kaynaklı kolesterol bir deterjan yardımı ile lipoproteinden ayrılarak, kolesterol esteraz ile reaksiyona girmektedir. Oluşan serbest kolesterol 4-aminoantipyrine ile renkli ürün oluşturmaktadır.

#### **3.4.12. LDL Kolesterol Ölçümü**

LDL Kolesterol düzeyleri 'Friedewald Formülü' kullanılarak hesaplandı.

$$\text{LDL Kolesterol} = \text{Total Kolesterol} - \left( \text{HDL Kolesterol} + \frac{\text{Trigliserid}}{5} \right)$$

#### **3.4.13. TSH Ölçüm Yöntemi**

Tiroid stimulan hormon (TSH) analizi, solid faz iki yönlü kemiluminesans immunometrik ölçüm yöntemi kullanılarak İmmulite 2500 analizöründe gerçekleştirildi.

#### **3.4.14. Serbest T3 Ölçüm Yöntemi**

Serbest triiodotironin (fT3) analizi, yarışmalı analog-bazlı kemiluminesans enzim immün yöntemi kullanılarak İmmulite 2500 analizöründe gerçekleştirildi.

#### **3.4.15. Serbest T4 Ölçüm Yöntemi**

Serbest tiroksin (fT4) analizi, yarışmalı analog-bazlı kemiluminesans enzim immün yöntemi kullanılarak İmmulite 2500 analizöründe gerçekleştirildi.

### **3.4.16. İnsülin Ölçüm Yöntemi ve İnsülin Direncinin Saptanması**

İnsülin analizi, solid faz enzim işaretli kemiluminesans immün yöntemi kullanılarak İmmulite 2500 analizöründe gerçekleştirildi.

İnsülin direnci homeostazis modeli değerlendirme indeksi (HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of İnsülin Resistance), açlık glukoz ve açlık insülin değerleri kullanılarak insülin direncini değerlendirmeyi sağlayan bir modeldir.

$$\text{HOMA} = \text{açlık insülin değeri } (\mu\text{IU/mL}) \times \text{açlık glukoz değeri } (\text{mg/dL}) / 405$$

## **3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER**

### **3.5.1. Verilerin Kaydedilmesi, Analizi ve Tablolar ile Gösterilmesi**

Bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde “SPSS 15.0 for Windows” programı kullanıldı. Elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standart sapma (ss) olarak ifade edildi. Gruplar arası değerlendirme nonparametrik Mann-Whitney U testi ile gerçekleştirildi. Korelasyon analizinde "Spearman korelasyon testi" kullanıldı. Korelasyonun;  $r = 0,00 - 0,24$  ise zayıf,  $r = 0,25 - 0,49$  ise orta,  $r = 0,50 - 0,74$  ise güçlü,  $r = 0,75 - 1,00$  ise çok güçlü olarak değerlendirildi. Adezyon molekülleri, adiponektin ve A-FABP'nin yaş ve cinsiyete göre değişkenlik gösterebileceği düşünülerek, çoklu doğrusal regresyon analizi yapıldı. Bu analizle yaş ve cinsiyet düzeltmesi sonrası adezyon molekülleri, adiponektin ve A-FABP'nin diğer parametrelerle olan anlamlı ilişkisi yeniden değerlendirmeye alındı. Tüm analizlerde  $p < 0,05$  anlamlı olarak değerlendirildi.

## **4. BULGULAR**

### **4.1. ÇALIŞMA GRUBUNU TANIMLAYICI BULGULAR**

Çalışma grubu 10-18 yaş arasında antropometrik verilerine göre ekzojen obezite tanısı alan 31 çocuktan, kontrol grubu ise yaş ve cinsiyet olarak benzer 25 sağlıklı çocuktan oluşturuldu. Cushing Sendromu, steroid kullanma öyküsü, büyüme hormonu eksikliği, tip 1 diabetes ve hipotiroidi saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan obez hasta grubuna ve kontrol grubuna ait demografik ve antropometrik özellikler Tablo 7’de gösterilmektedir.

**Tablo 7.** Demografik ve antropometrik verilerine göre obez hasta grubu ve kontrol grubunun karşılaştırılması

	<b>Obez Grup</b> (n = 31)	<b>Kontrol Grubu</b> (n = 25)	<b>p</b>
Yaş (Ort ± ss)	13,12 ± 2,04	14,16 ± 2,54	0,096
Ağırlık (kg) (Ort ± ss)	71,07 ± 15,96	49,58 ± 11,54	<b>0,000</b>
Boy (cm) (Ort ± ss)	158,41 ± 9,40	159,05 ± 12,38	0,656
Boya göre ağırlık ( % ) (Ort ± ss)	147,74 ± 23,26	101,88 ± 8,11	<b>0,000</b>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) (Ort ± ss)	27,43 ± 4,88	18,63 ± 2,18	<b>0,000</b>

Bu bulgulara göre obez hasta grubu ve kontrol grubu arasında yaş ve boy açısından anlamlı bir fark yoktur. Ağırlık (p= 0,000), VKİ (p= 0,000) ve BGA (p= 0,000) değerleri obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir.



Obezite tanısı alan hastalardan USG’de yağlı karaciğeri saptanan ve/veya ALT enzim yüksekliği olan hastalara enfeksiyöz, metabolik ve otoimmün kaynaklı karaciğer patolojileri ekarte edildikten sonra alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) tanısı koyulmuştur. Obezite tanısı alan 31 çocuktan 16’sında yağlı karaciğer hastalığı olduğu tespit edilmiştir. Batın USG’si yapılmayan altı hasta NAFLD açısından değerlendirilemediği için NAFLD’ye göre yaptığımız gruplandırmaya alınmamıştır. Tablo 8’de NAFLD (+) obez, NAFLD (-) obez ve kontrol grupları antropometrik ölçümler açısından karşılaştırılmıştır.

**Tablo 8.** NAFLD (+) obez, NAFLD (-) obez ve kontrol gruplarının antropometrik ölçümlerine göre karşılaştırılması

	<b>NAFLD (+) Obez</b> n = 16	<b>NAFLD (-) Obez</b> n = 9	<b>Kontrol</b> n = 25
Ağırlık (kg) (Ort ± ss)	75,57 ± 18,80 †	66,24 ± 12,37 <sup>a</sup>	49,58 ± 11,54
Boy (cm) (Ort ± ss)	158,80 ± 10,26	155,38 ± 7,39	159,05 ± 12,38
Boya göre ağırlık (%) (Ort ± ss)	154,43 ± 22,19 †	146,44 ± 27,94 †	101,88 ± 8,11
VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) (Ort ± ss)	29,05 ± 5,05 †	26,88 ± 4,88 †	18,63 ± 2,18

† p= 0,000 kontrol grubuna göre. <sup>a</sup>p= 0,004 kontrol grubuna göre.

NAFLD (+) ve NAFLD (-) obez gruplar arasında antropometrik ölçümler açısından anlamlı fark bulunamazken; her iki obez gruba ait ağırlık, VKİ ve BGA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 8).

## 4.2. RUTİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

Obez hasta grubu ve kontrol grubu, rutin biyokimyasal parametreler açısından Tablo 9’da karşılaştırılmıştır.

**Tablo 9.** Obez gruba ve kontrol grubuna ait rutin biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	<b>Obez Grup</b> (Ort ± ss)	<b>Kontrol Grubu</b> (Ort ± ss)	<b>p değeri</b>
Glukoz (mg/dl)	88,93 ± 6,98	89,40 ± 10,42	0,830
AST (IU/L)	27,34 ± 15,61	18,72 ± 3,64	<b>0,003</b>
ALT (IU/L)	36,62 ± 33,95	12,36 ± 4,51	<b>0,000</b>
GGT (IU/L)	21,81 ± 9,13	12,72 ± 3,78	<b>0,000</b>
Trigliserid (mg/dl)	136,75 ± 66,65	64,36 ± 23,32	<b>0,000</b>
Total kolesterol (mg/dl)	172,31 ± 25,55	147,40 ± 30,38	<b>0,002</b>
HDL-K (mg/dl)	46,40 ± 9,86	81,20 ± 25,01	<b>0,025</b>
LDL-K (mg/dl)	98,43 ± 22,2	53,08 ± 11,33	<b>0,005</b>
İnsülin (µIU/mL)	13,89 ± 11,41	6,39 ± 4,31	<b>0,001</b>
HOMA-IR	2,99 ± 2,21	1,44 ± 1,11	<b>0,001</b>

Rutin biyokimyasal parametreler açısından iki grup birbiriyle karşılaştırıldığında, AST (p= 0,003), ALT (p= 0,000), GGT (p= 0,000), trigliserid (p= 0,000), total kolesterol (p= 0,002) ve LDL-K (p= 0,005) düzeyleri obez grupta, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek; HDL-K (p= 0,025) düzeyleri ise obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Ayrıca insülin (p= 0,001) ve HOMA-IR (p= 0,001) düzeylerinin de iki grup arasında anlamlı olarak farklı olduğu gözlemlendi.

NAFLD (+) obez, NAFLD (-) obez ve kontrol grupları rutin biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında, GGT, insülin ve HOMA-IR düzeyleri NAFLD (+) obez grupta, NAFLD (-) obez ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Hem NAFLD (+) hem NAFLD (-) obez grupta AST, ALT, GGT, trigliserid, total kolesterol ve LDL-K düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir. NAFLD (+) obez grupta bu parametrelere ilaveten ayrıca HDL-K düzeylerinin de kontrolden anlamlı olarak farklı olduğu belirlenmiştir (Tablo 10).

**Tablo 10.** NAFLD (+) obez, NAFLD (-) obez ve kontrol grubunun rutin biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılması

	<b>NAFLD (+) Obez</b> (Ort ± ss)	<b>NAFLD (-) Obez</b> (Ort ± ss)	<b>Kontrol</b> (Ort ± ss)
Glukoz (mg/dL)	87,25 ± 6,77	88,56 ± 6,30	89,40 ± 10,42
AST (U/L)	27,75 ± 18,17 <sup>a</sup>	22,56 ± 5,05 <sup>a</sup>	18,72 ± 3,64
ALT (U/L)	44,13 ± 43,38 <sup>b</sup>	23,56 ± 9,51 <sup>b</sup>	12,36 ± 4,51
GGT (U/L)	25,94 ± 10,51 <sup>†,b</sup>	16,78 ± 2,63 <sup>c</sup>	12,72 ± 3,78
TG (mg/dL)	149,00 ± 66,03 <sup>b</sup>	125,22 ± 66,90 <sup>c</sup>	64,36 ± 23,32
TKOL (mg/dL)	174,63 ± 28,53 <sup>a</sup>	181,44 ± 17,79 <sup>c</sup>	147,40 ± 30,38
HDL-K (mg/dL)	45,56 ± 10,21 <sup>a</sup>	50,44 ± 9,92	81,20 ± 25,01
LDL-K (mg/dL)	95,35 ± 26,77 <sup>a</sup>	105,89 ± 13,84 <sup>c</sup>	53,08 ± 11,33
İnsülin (µIU/mL)	17,21 ± 13,39 <sup>†,b</sup>	7,67 ± 4,25	6,39 ± 4,31
HOMA-IR	3,60 ± 2,41 <sup>*,b</sup>	1,70 ± 1,00	1,44 ± 1,11

\* p < 0,05 NAFLD (-) obez gruba göre. † p < 0,01 NAFLD (-) obez gruba göre.

<sup>a</sup> p < 0,05 kontrol grubuna göre. <sup>b</sup> p < 0,001 kontrol grubuna göre. <sup>c</sup> p < 0,01 kontrol grubuna göre.

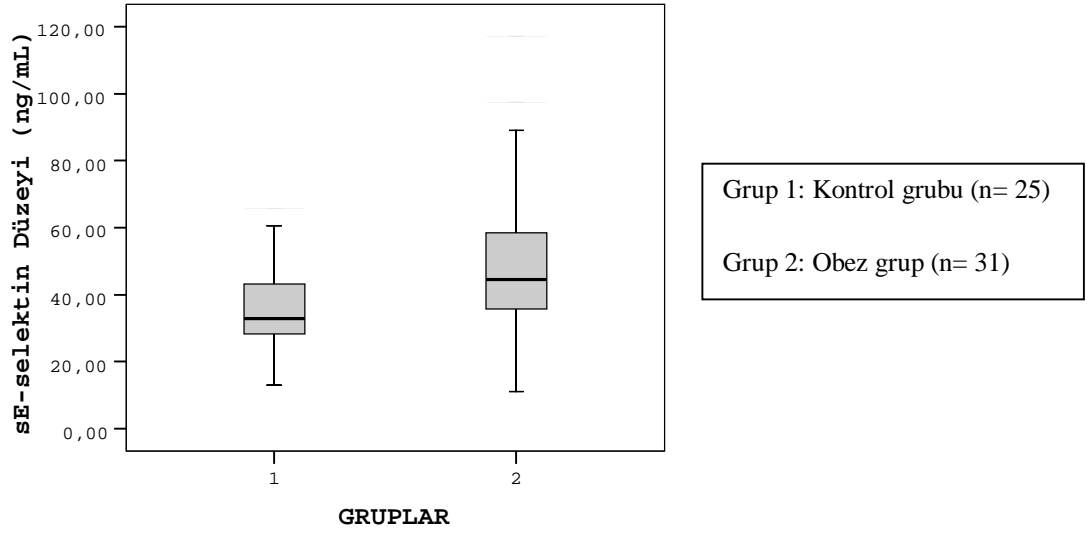
### 4.3. ADEZYON MOLEKÜLLERİ VE ADİPOKİNLER

Adezyon molekülleri ve adipokin düzeyleri açısından obez hasta grubu ve kontrol grubu Tablo 11’de karşılaştırılmıştır.

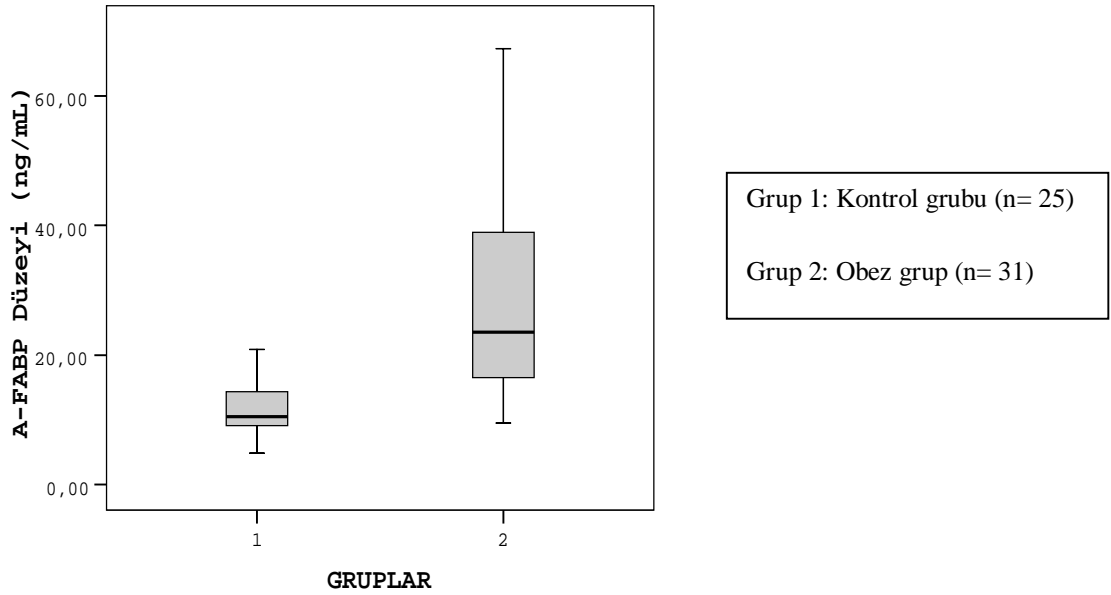
**Tablo 11.** Obez grup ve kontrol grubunun adezyon molekülleri ve adipokin düzeyleri açısından karşılaştırılması

	<b>Obez Grup</b> (Ort ± ss)	<b>Kontrol Grubu</b> (Ort ± ss)	<b>p değeri</b>
sVCAM-1 (ng/mL)	929,90 ± 307,92	1116,73 ± 511,86	0,291
sE-selektin (ng/mL)	51,34 ± 23,62	36,67 ± 13,89	<b>0,012</b>
Adiponektin (µg/mL)	14,52 ± 5,69	19,55 ± 9,61	<b>0,035</b>
A-FABP (ng/mL)	28,64 ± 15,03	11,36 ± 4,23	<b>0,000</b>

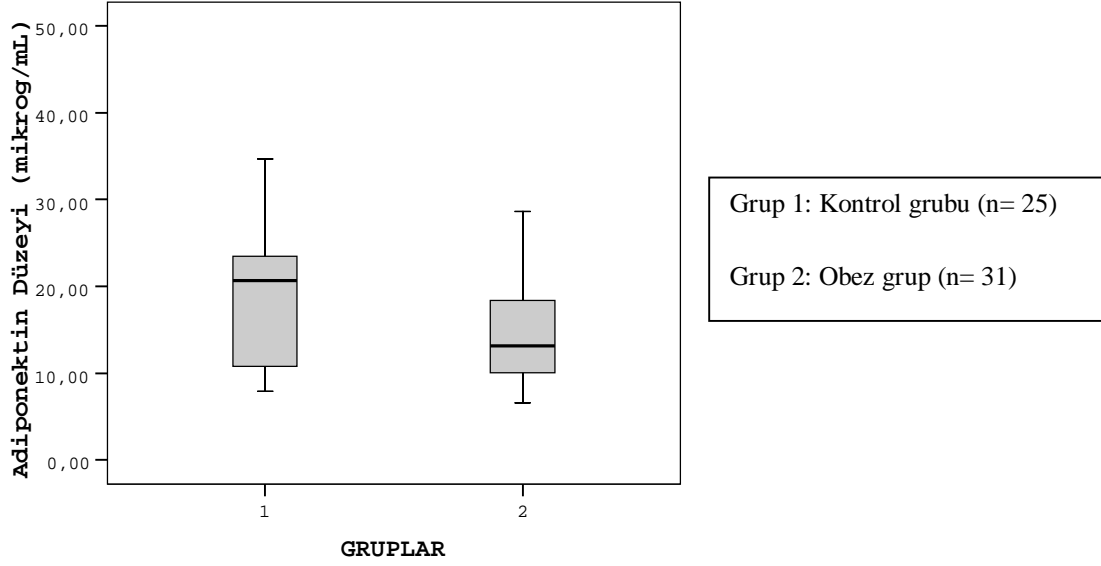
Adezyon molekül ailesinden sE-selektin düzeylerinin obez hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu (p=0,012) gözlenirken, sVCAM-1 düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Grafik 5). A-FABP düzeyleri, obez hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek (p=0,000); adiponektin düzeyleri ise obez hasta grubunda anlamlı olarak düşük (p=0,035) bulunmuştur (Grafik 6 ve 7).



**Grafik 5.** Obez grup ve kontrol grubunda sE-selektin düzeyleri (p= 0,012)



**Grafik 6.** Obez grup ve kontrol grubunda A-FABP düzeyleri (p= 0,000)



**Grafik 7.** Obez grup ve kontrol grubunda adiponektin düzeyleri ( $p= 0,035$ )

Karaciğer yağlanması göre yapılan sınıflandırma sonrasında, NAFLD (+) obez grup, NAFLD (-) obez grup ve kontrol grubu adezyon molekülleri ve adipokin düzeyleri bakımından Tablo 12’de karşılaştırılmıştır.

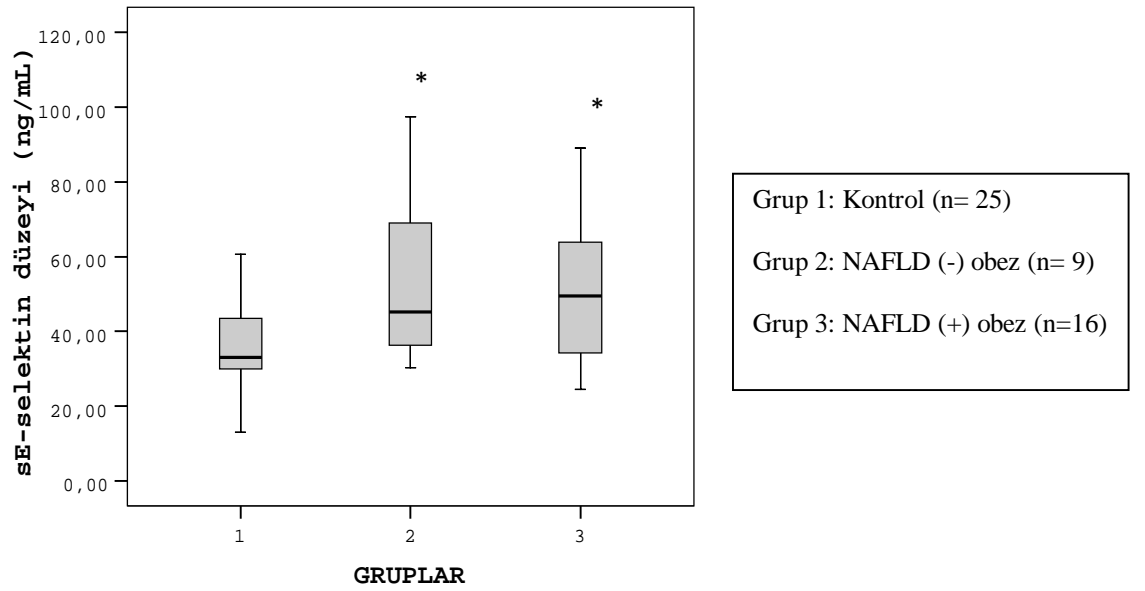
**Tablo 12.** Kontrol, NAFLD (+) obez ve NAFLD (-) obez grupların adezyon molekülleri ve adipokinler açısından karşılaştırılması

	<b>NAFLD (+) Obez</b> (Ort ± ss)	<b>NAFLD (-) Obez</b> (Ort ± ss)	<b>Kontrol</b> (Ort ± ss)
sVCAM-1 (ng/mL)	1025,95 ± 334,96	847,35 ± 158,58	1116,73 ± 511,86
sE-selektin (ng/mL)	53,91 ± 25,90 <sup>a</sup>	54,22 ± 23,57 <sup>a</sup>	36,67 ± 13,89
Adiponektin (µg/mL)	14,47 ± 5,56	16,07 ± 5,88	19,55 ± 9,61
A-FABP (ng/mL)	33,50 ± 15,59 <sup>b</sup>	27,68 ± 13,50 <sup>b</sup>	11,36 ± 4,23

<sup>a</sup>  $p < 0,05$  kontrole göre. <sup>b</sup>  $p < 0,001$  kontrole göre.

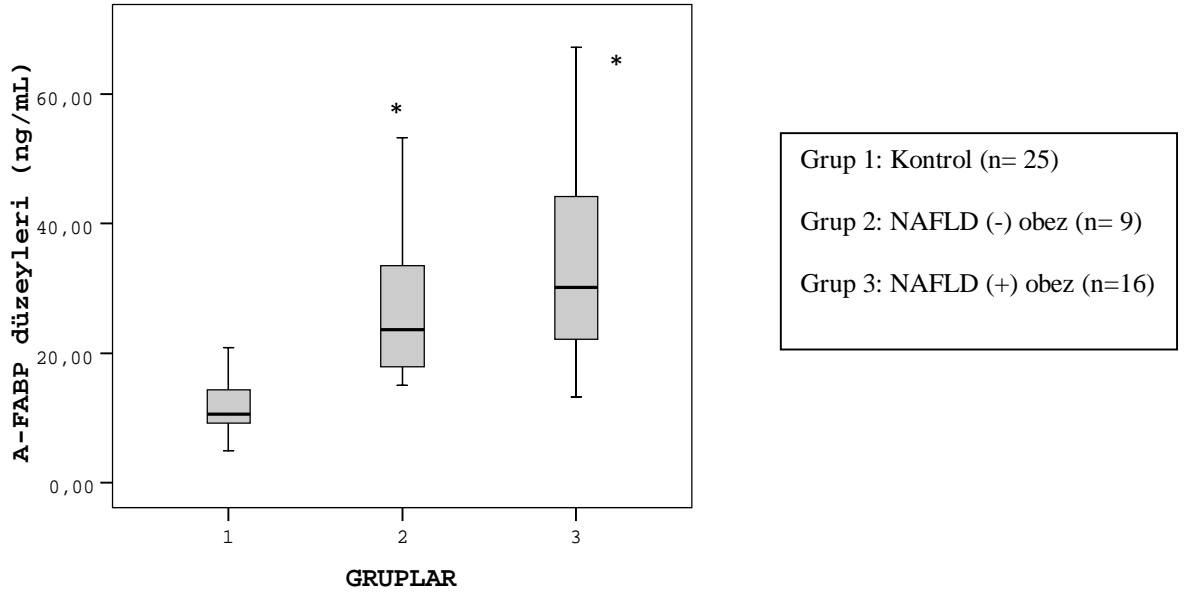
NAFLD (+) ve NAFLD (-) obez grupları arasında adiponektin, A-FABP, sVCAM-1 ve sE-selektin düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır. Buna ilaveten hem NAFLD (+) obez gruba hem NAFLD (-) ait sE-selektin ve A-FABP değerleri, kontrol grubunun değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 12, Grafik 8 ve 9).

Adiponektin düzeyleri NAFLD (+) ve NAFLD (-) obez grupta, kontrol grubuna göre düşük olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (sırasıyla  $p=0,071$ ;  $p=0,591$ , Grafik 10).



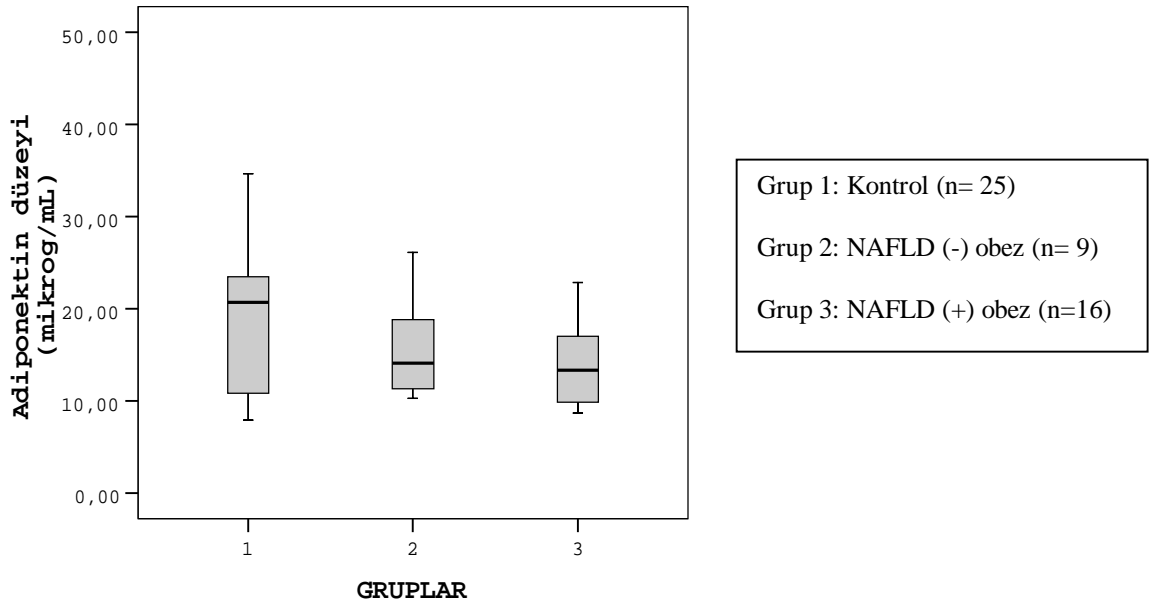
**Grafik 8.** Kontrol, NAFLD (-) ve NAFLD (+) obez gruplarına ait sE-selektin düzeyleri

\*  $p<0,05$  kontrol grubuna göre.



**Grafik 9.** Kontrol, NAFLD (-) ve NAFLD (+) obez gruplarına ait A-FABP düzeyleri

\*  $p < 0,001$  kontrol grubuna göre.



**Grafik 10.** Kontrol, NAFLD (-) ve NAFLD (+) obez gruplarına ait adiponektin düzeyleri

Gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur.



#### 4.4. KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI

Obez ve kontrol grubuna ait İMK düzeyleri karşılaştırıldığında İMK'nin obez grupta anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir (p= 0,037). NAFLD varlığına göre yaptığımız sınıflandırmada ise, NAFLD (+) obez gruba ait İMK düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu (p= 0,032); NAFLD (-) obez grubun ve kontrol grubunun İMK düzeylerinin ise anlamlı fark göstermediği saptanmıştır (Tablo 13).

**Tablo 13.** Obez ve kontrol gruplarına ait İMK değerleri

	<b>Obez Grup</b>	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>NAFLD (+) Obez</b>	<b>NAFLD (-) Obez</b>
<b>n</b>	31	25	16	9
<b>Ortalama</b>	0,46	0,44	0,47	0,46
<b>ss</b>	0,04	0,03	0,05	0,04
<b>Minimum</b>	0,40	0,40	0,40	0,40
<b>Maksimum</b>	0,59	0,51	0,59	0,52
<b>Ortanca</b>	0,46	0,44	0,45	0,47
<b>p</b>	<b>* p= 0,037</b>		<b>* p= 0,032</b>	

\* p= 0,037 kontrol grubuna göre, \* p= 0,032 kontrol grubuna göre.

#### 4.5. KORELASYON ANALİZLERİ

Biyokimyasal parametrelerin ve karotis İMK'nin BGA ile olan korelasyonları Tablo 14'de gösterilmektedir.

**Tablo 14.** Biyokimyasal parametrelerin ve karotis İMK ölçümlerinin BGA ile olan korelasyonları

Parametreler	p	r	Parametreler	p	r
Glukoz	0,837	-0,028	İnsülin	<b>0,000</b>	<b>0,589</b>
AST	<b>0,022</b>	<b>0,305</b>	HOMA-IR	<b>0,000</b>	<b>0,574</b>
ALT	<b>0,000</b>	<b>0,691</b>	sVCAM-1	0,619	-0,068
GGT	<b>0,000</b>	<b>0,699</b>	sE-selektin	0,058	0,255
Trigliserid	<b>0,000</b>	<b>0,714</b>	Adiponektin	<b>0,040</b>	<b>-0,275</b>
Total kolesterol	<b>0,001</b>	<b>0,415</b>	A-FABP	<b>0,000</b>	<b>0,687</b>
HDL-K	<b>0,011</b>	<b>-0,339</b>	Karotis İMK	0,109	0,216
LDL-K	<b>0,005</b>	<b>0,370</b>			

BGA ile biyokimyasal parametreler arasında yapılan korelasyon analizleri sonucunda BGA'nın AST (p= 0,022, r= 0,305), ALT (p= 0,000, r= 0,691), GGT (p= 0,000, r= 0,699), trigliserid (p= 0,000, r= 0,714), total kolesterol (p= 0,001, r= 0,415), LDL-K (p= 0,005, r= 0,370), insülin (p= 0,000, r= 0,589), HOMA-IR (p= 0,000, r= 0,574) ve A-FABP (p= 0,000, r= 0,687) ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. HDL-K (p=0,011, r=-0,339) ve adiponektin (p= 0,040, r= -0,275) düzeyleri ile BGA arasında ise negatif korelasyon olduğu gözlenmiştir.

Tablo 15’te sE-selektin, adiponektin, A-FABP düzeylerinin birbirleriyle ve rutin biyokimyasal parametrelerle korelasyonu gösterilmektedir.

**Tablo 15.** sE-selektin, adiponektin ve A-FABP düzeylerinin birbirleriyle ve diğer biyokimyasal parametrelerle olan anlamlı korelasyonları

	sE-selektin	Adiponektin	A-FABP
A-FABP	<b>p=0,015</b> r=0,323		
AST	<b>p=0,002</b> r=0,412		
ALT	<b>p=0,000</b> r=0,455	<b>p=0,003</b> r=-0,395	<b>p=0,001</b> r=0,443
GGT	<b>p=0,003</b> r=0,390	<b>p=0,003</b> r=-0,395	<b>p=0,000</b> r=0,518
Trigliserid	<b>p=0,003</b> r=0,385	<b>p=0,009</b> r=-0,348	<b>p=0,000</b> r=0,510
Total kolesterol	<b>p=0,027</b> r=0,296		<b>p=0,007</b> r=0,355
HDL-K		<b>p=0,000</b> r=0,510	<b>p=0,024</b> r=-0,302
LDL-K			<b>p=0,014</b> r=0,328
İnsülin		<b>p=0,001</b> r= -0,429	<b>p=0,021</b> r=0,307
HOMA-IR		<b>p=0,001</b> r= -0,440	<b>p=0,040</b> r=0,276

sE-selektin düzeyleri ile A-FABP (p= 0,015, r= 0,323), AST (p= 0,002, r= 0,412), ALT (p= 0,000, r= 0,455), GGT (p= 0,003, r= 0,390), trigliserid (p= 0,003, r= 0,385), total kolesterol (p= 0,027, r= 0,296) düzeyleri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir. sVCAM-1 düzeylerinin diğer biyokimyasal parametrelerle anlamlı korelasyonu saptanamamıştır.

Adiponektin düzeylerinin ALT (p= 0,003, r= -0,395), GGT (p= 0,003, r= -0,395), trigliserid (p= 0,009, r= -0,348), insülin (p= 0,001, r= -0,429) ve HOMA-IR (p= 0,001, r= -0,440) düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiği; HDL-K (p= 0,000, r= 0,510) düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

A-FABP düzeyleri ile ALT (p=0,001, r=0,443), GGT (p=0,000, r=0,518), trigliserid (p=0,000, r=0,510), total kolesterol (p=0,007, r=0,355), LDL-K(p=0,014, r=0,328), insülin (p=0,021, r=0,307) ve HOMA-IR (p=0,040, r=0,276) düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu; HDL-K(p=0,024, r=-0,302) düzeyleri ile negatif korelasyon olduğu gözlenmiştir.

IMK düzeyleriyle diğer tüm biyokimyasal parametreler arasında yapılan korelasyon analizlerinde anlamlılık bulunamadı.

#### 4.6. REGRESYON ANALİZLERİ

Adezyon molekülleri, adiponektin ve A-FABP düzeylerinin, yaşa ve cinsiyete bağlı değişkenlik gösterebileceği düşünülerek; korelasyon analizlerinde sE-selektin, adiponektin ve A-FABP'nin diğer parametrelerle olan anlamlı ilişkisi, yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldıktan sonra yeniden değerlendirildi (Tablo 16, 17, 18).

**Tablo 16.** Yaş ve cinsiyete göre düzeltme sonrası sE-selektin'in diğer parametrelerle olan ilişkisi

	<b>Standardize Beta</b>	<b>p</b>
sE-selektin // A-FABP	0,359	<b>0,007</b>
sE-selektin // AST	0,441	<b>0,001</b>
sE-selektin // ALT	0,435	<b>0,001</b>
sE-selektin // GGT	0,406	<b>0,001</b>
sE-selektin // Trigliserid	0,369	<b>0,004</b>
sE-selektin // Total kolesterol	0,202	0,132

**Tablo 17.** Yaş ve cinsiyete göre düzeltme sonrası adiponektinin diğer parametrelerle olan ilişkisi

	<b>Standardize Beta</b>	<b>p</b>
Adiponektin // BGA	-0,339	<b>0,010</b>
Adiponektin // ALT	-0,367	<b>0,003</b>
Adiponektin // GGT	-0,379	<b>0,006</b>
Adiponektin // Trigliserid	-0,392	<b>0,006</b>
Adiponektin // İnsülin	-0,355	<b>0,005</b>
Adiponektin // HOMA-IR	-0,389	<b>0,003</b>

**Tablo 18.** Yaş ve cinsiyete göre düzeltme sonrası A-FABP'nin diğer parametrelerle olan ilişkisi

	<b>Standardize Beta</b>	<b>p</b>
A-FABP // BGA	0,676	<b>0,000</b>
A-FABP // ALT	0,313	<b>0,017</b>
A-FABP // GGT	0,484	<b>0,000</b>
A-FABP // Trigliserid	0,463	<b>0,000</b>
A-FABP // Total kolesterol	0,198	0,148
A-FABP // HDL-K	-0,369	<b>0,004</b>
A-FABP // LDL-K	0,170	0,209
A-FABP // İnsülin	0,306	<b>0,016</b>
A-FABP // HOMA-IR	0,335	<b>0,008</b>

Yaş ve cinsiyet düzeltmesi yaptıktan sonra sE-selektin'in total kolesterol ile olan anlamlı ilişkinin bozulduğu; diğer parametrelerle olan anlamlı ilişkisinin devam ettiği gözlenmiştir. Yaş ve cinsiyet düzeltmesi yaptıktan sonra adiponektinin diğer parametrelerle olan anlamlı ilişkisinde bir değişiklik gözlenmemiştir. Yaş ve cinsiyet düzeltmesi yaptıktan sonra A-FABP'nin total kolesterol ve LDL-K ile olan anlamlı ilişkinin bozulduğu; diğer parametrelerle olan anlamlı ilişkisinin devam ettiği gözlenmiştir.

## **5. TARTIŞMA VE SONUC**

### **5.1. TARTIŞMA**

Obezite, vücutta aşırı yağ birikimi olarak tanımlanan bir enerji metabolizması bozukluğudur. Çocuk ve adolesan yaşlarda obezite görülme oranı dünyada hızla artmaktadır (1). Vücutta toplanan yağ miktarı yani obezitenin derecesi arttıkça ve obez kalma süresi uzadıkça, obezitenin metabolik ve kardiovasküler komplikasyonları hem daha sık hem de daha erken yaşlarda karşımıza çıkmaktadır (1). Çocukluk çağı obezitesi, erişkin dönem vücut ağırlığından bağımsız olarak erişkinlerde kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır (2). Aterosklerozun myokard infarktüsü ya da felç gibi ana klinik bulgularının genellikle erişkin dönemde ortaya çıktığı, aterosklerotik sürecin en erken lezyonlarının yağlı çizgilenme şeklinde çocukluk çağında başladığı gösterilmiştir. Yağlı çizgiler oluşuktan sonra klinik bulguların ortaya çıkması çok uzun zaman alabilir. Bu preklinik dönemde erken ateroskleroz göstergelerinin kullanımı, gerek obezitenin gerekse aterosklerozun pediatrik dönemde kontrol altına alınmasını sağlayabilir (76). Son yirmi yılda obezite prevalansında görülen artış ile birlikte, pediatrik popülasyondaki kronik karaciğer hastalığının en sık sebebi olarak NAFLD gösterilmektedir. Yapılan çalışmalarda NAFLD'nin obezite ve insülin direnciyle yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (11).

Çalışmamızda ekzojen obezite tanısı alan çocuklar ile sağlıklı kontrol grubu arasında serum sVCAM-1, sE-selektin, adiponektin ve A-FABP düzeyleriyle karotis İMK değerlerini karşılaştırıp bu parametreler arası ilişkiyi inceledik. Buna ilaveten, ultrasonografik ve biyokimyasal göstergeler yardımıyla yağlı karaciğer gelişimi açısından da değerlendirmeye alınan obez çocuklarda, erken aterosklerotik değişikliklerin varlığı araştırılmıştır. Çalışmamızda kontrol grubu ve obez hasta grubu yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Obezite tanı ölçütünü oluşturan antropometrik veriler açısından değerlendirildiğinde, obez hasta grubunda VKİ ve BGA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (her biri için  $p= 0,000$ ). NAFLD ayrımı ile sınıflanan NAFLD (+) ve NAFLD (-) obez gruplar arasında antropometrik veriler açısından anlamlı fark gözlenmezken, her iki obez grubun VKİ ve BGA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (her biri için  $p= 0,000$ )

Karaciğer fonksiyon testleri açısından obez ve kontrol grubu karşılaştırıldığında AST, ALT ve GGT düzeyleri obez hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,003$ ;  $p=0,000$ ;  $p=0,000$ ). Yağlı karaciğer varlığına göre yapılan gruplamaya göre, NAFLD (+) obez gruba ait GGT düzeylerinin, NAFLD (-) obez ve kontrol grubuna göre anlamlı artış gösterdiği; NAFLD (+) ve NAFLD (-) obez gruplara ait AST, ALT, GGT düzeylerinin de kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 10).

Lipid profili açısından değerlendirildiğinde obez grupta trigliserid ( $p=0,000$ ), total kolesterol ( $p=0,002$ ) ve LDL-K ( $p=0,005$ ) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, obez gruba ait HDL-K ( $p=0,025$ ) düzeyleri, kontrol grubununkinden anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Hem NAFLD (+) hem NAFLD (-) obez grupta, trigliserid, total kolesterol ve LDL-K düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir. NAFLD (+) obez grupta bu parametrelere ilaveten ayrıca HDL-K düzeylerinin de kontrolden anlamlı olarak farklı olduğu dikkat çekmektedir (Tablo 10). Çalışma grubumuzda lipid parametrelerinde görülen bu anlamlı değişiklikler, kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan dislipideminin, çocukluk çağı obezitesine bağlı olarak ortaya çıktığını göstermektedir.

Obez ve kontrol grubu arasında glukoz düzeyleri açısından anlamlı fark gözlenmezken, açlık insülin ve HOMA-IR düzeyleri obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek (her ikisi için  $p=0,000$ ) bulunmuştur. Yağlı karaciğer varlığına göre gruplandırma yaptığımızda, insülin ve HOMA-IR düzeylerinin NAFLD (+) obez grupta, NAFLD (-) obez ve kontrol grubuna göre artmış olması (Tablo 10), insülin direncinin NAFLD patogenezinde rolü olduğu yönündeki görüşleri desteklemektedir.

Çalışmamızda obezitenin göstergesi olan boya göre ağırlık ile karaciğer enzimleri, lipid parametreleri ve insülin direnci arasında anlamlı ilişkinin bulunması; yağ doku artışının dislipidemi, karaciğer yağlanması ve insülin direnciyle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (Tablo 14).

Adipoz doku enerji deposu olmasının yanında çeşitli biyoaktif ürünleri (adipokinler, kemokinler ve serbest yağ asitleri) üretip dolaşıma salgılayan major bir endokrin organ gibi görev yapar. Adipoz doku kaynaklı bu biyoaktif moleküller, lokal ve sistemik etkileri aracılığı ile enerji metabolizmasını, insülin direncini, inflamasyonu ve vasküler yanıtı düzenler. Artmış adipoz doku tarafından bu ürünlerin dengesiz üretimi metabolik sendrom ve aterosklerotik



damar hastalığı oluşum sürecinde rol oynamaktadırlar (7). Adiponektin, glukoz ve lipid metabolizması üzerine etkileriyle insülin duyarlılığını artıran, antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkileri aracılığıyla aterosklerozun başlangıcı ve gelişmesinde koruyucu etkisi olan adipoz dokudan salınan bir adipokindir (8). Deneysel çalışmalarda adiponektinin, endotel hücrelerde tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) ile indüklenen E-selektin, VCAM-1 ve ICAM-1 ekspresyonunu azalttığı, makrofaj çöpçü reseptörünü (SR-A) inhibe ederek makrofajın köpük hücrelerine dönüşümünü baskıladığı ve düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve göçünü inhibe ettiği gösterilmiştir (8). Okamoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Apo E eksik farelere adiponektin verilmesi sonucunda, endotel hücrelerin hiperkolesterolemiyle indüklenen vasküler hasardan korunduğu ve köpük hücrelerine okside LDL alınmasının baskılandığı gözlenmiştir (64).

Japonya’da koroner anjiyografi yapılan 139 erkek hasta adiponektin düzeylerine göre ( düşük <4.0; orta 4.0-8; yüksek > 8.0  $\mu\text{g/mL}$ ) üç gruba ayrılarak değerlendirildiğinde, adiponektin düzeyleriyle koroner kalp hastalığı (KKH) başlangıç yaşı arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Düşük adiponektine sahip grupta, daha fazla sayıda arterin etkilendiği ve bu gruptakilerin diğer iki gruba göre KKH başlangıç yaşının daha erken olduğu gözlenmiştir (77).

“Salzburg Atherosclerosis Prevention program at High Individual Risk; SAPHIR” grubunun 1515 kişiyi içeren çalışmasında plazma adiponektin düzeyleri ile karotis intima media kalınlığı arasında negatif bir ilişki bulunurken; aterosklerotik plak varlığı ile adiponektin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Buradan yola çıkarak hipoadiponektinin ateroskleroze erken evrelerinde klinik bir değere sahip olabileceği ileri sürülmüştür (78).

Yapılan çalışmalarda adiponektinin plazma düzeylerinin obez kişilerde belirgin derecede azaldığı ve VKİ ile güçlü negatif korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (79-81). Obez bireylerde % 10’dan fazla kilo kaybı olması halinde serum adiponektin düzeylerinin anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir (82). İtalya’da obez kadınlarda yapılan bir çalışmada ise visseral (android) obezitesi olan kadınların plazma adiponektin düzeylerinin nonvisseral (jinoid) obezitesi olanlara göre daha düşük olduğu bulunmuştur (83).

Diyabeti olmayan NAFLD tanısı alan kişilerde yapılan bir çalışmada, NAFLD olanlarda kontrol grubuna göre adiponektin düzeylerinin daha düşük, HOMA-IR ve insülin düzeylerinin daha yüksek olduğu; buna ilaveten adiponektinin VKİ, HOMA-IR, ALT

düzeyleriyle negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Adiponektinin NAFLD gelişimine olan etkisinin ise sadece erkeklerde görüldüğünü öne sürmüşlerdir (84). Giovanni ve ark. karaciğer biyopsisi ile basit steatoz ve NASH tanısı koyulan hastalarda, sağlıklı kontrollere göre adiponektin düzeylerinin belirgin olarak düştüğünü ve karaciğer histopatolojisiyle adiponektin düzeyleri arasında ters yönde bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir (85). NAFLD gelişen obez çocuklarda yapılan bir çalışmada, adiponektin düzeyleri obez ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermezken, NAFLD (+) obez olgularda NAFLD (-) obezlere göre anlamlı düşük bulunmuştur. Buna ilaveten insülin ve HOMA-IR düzeylerinin, NAFLD (+) obezlerde, NAFLD (-) obezlere göre anlamlı yüksek olduğu belirlenmiştir (86).

Nilsson ve ark. diyabeti olmayan 373 erkek ve 514 kadının dahil edildiği çalışmalarında, kadınları ve erkekleri kendi içinde adiponektin düzeylerine göre < 5,3 mg/L; 5,3 - 7,02 mg/L; 7,02 - 9,16 mg/L ve >9,16 mg/L olmak üzere dört gruba ayırmışlardır. Adiponektin düzeyi >9,16 mg/L olanların, adiponektin <5,3 mg/L olanlara göre daha yüksek HDL-K; daha düşük kan basıncı, VKİ, HOMA-IR indeksi ve hemoglobin A<sub>1c</sub> düzeylerine sahip olduğunu gözlemişlerdir. Yaş, bel çevresi, sigara içme, HDL-K ve diyastolik kan basıncı düzeltmesi yaptıktan sonra >9,16 mg/L adiponektin düzeyine sahip erkeklerde, <5,3 mg/L adiponektine sahip erkeklere göre ortalama İMK düzeylerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Ancak adiponektinin İMK ile olan ilişkisinin HOMA ve hemoglobin A<sub>1c</sub> düzeltmesi sonrasında kaybolduğunu saptayarak adiponektinin kardiyovasküler hastalık ile olan ilişkisinde, glukoz ve insülin direncinin önemli yer tuttuğunu ifade etmişlerdir (87).

Pilz ve ark. tarafından 2005 yılında yapılan bir çalışmada, obez gençlerde sağlıklı kontrol grubuna göre adiponektin düzeylerinin daha düşük, leptin düzeylerinin daha yüksek ve karotis İMK'nin artmış olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda adiponektin düzeylerinin VKİ, karotis İMK, trigliserid, AST, ALT düzeyleriyle negatif; HDL-K düzeyleriyle pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Karotis İMK'yi belirleyen en güçlü değişkenin adiponektin olduğu ileri sürülmüştür (80).

Arnaiz ve ark. aşırı kilolu ve obez çocukların adiponektin düzeyleriyle sağlıklı çocukların adiponektin düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulamazken; pubertal ve prepubertal olarak gruplandırma yaptıklarında pubertal obez çocukların adiponektin düzeylerinin, pubertal sağlıklı çocuklara göre düşük olduğunu bildirmişlerdir. Adiponektin düzeylerinin HDL-K ile pozitif; VKİ, bel çevresi, HOMA indeksi ile negatif korelasyon

gösterdiğini açıklamışlardır. Yaş ve cinsiyet düzeltmesi sonrasında da adiponektin ile HDL-K ve HOMA indeksi arasındaki ilişkinin devam ettiğini saptamışlardır. Adiponektin düzeyleriyle subklinik aterosklerozun göstergesi olan İMK ve akıma bağlı dilatasyon arasında ise anlamlı ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir (88).

Çalışmamızda adiponektin düzeylerinin obez hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı düşük ( $p=0,035$ ) olduğu; NAFLD sınıflaması yaptığımızda ise NAFLD (+) obez grupta kontrol grubuna göre adiponektin düzeylerinin daha düşük, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ( $p=0,071$ ) saptanmıştır (Tablo 11, 12). Adiponektin düzeyleri ile obezitenin değerlendirilmesinde kullanılan BGA arasında bulduğumuz negatif korelasyonun yaş ve cinsiyete göre düzeltme sonrası devam etmesi ve obez hasta grubunda düşük serum adiponektin düzeylerinin saptanması literatürdeki çalışmalarla uyumludur (Tablo 14, 17). Bununla birlikte NAFLD (+) olanlarda adiponektin düzeyi düşüklüğünün istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması batın ultrasonografisi yapılamadığı için NAFLD gruplandırmasına alamadığımız altı obez hastadan ve olgu sayımızın yetersizliğinden kaynaklanıyor olabilir. Bu veriler yağ doku artışının, dolaşımdaki adiponektin düzeyleriyle doğrudan ilişkili olduğu yönündeki görüşleri desteklemektedir.

Çalışmamızda adiponektin düzeylerinin ALT, GGT, trigliserid, insülin ve HOMA-IR düzeyleriyle negatif; HDL-K düzeyleriyle pozitif korelasyon gösterdiğini saptadık (Tablo 15). Yaş ve cinsiyete göre yapılan düzeltme sonrasında da bu anlamlılığın devam ettiği gözlenmiştir (Tablo 17). Deneysel çalışmalarda adiponektinin adezyon molekül ekspresyonunu ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu baskılayarak, makrofajdan köpük hücresine dönüşümü inhibe ederek antiaterojenik etkileri olduğu gösterilmesine karşın, çalışmamızda adiponektin ile adezyon molekülleri ve A-FABP arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bununla birlikte adiponektinin lipid parametreleri, karaciğer enzimleri ve insülin direnciyle olan anlamlı ilişkisi daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Adiponektinin hepatik glukoz üretimini inhibe ederek, kasta glukoz alımını artırarak, hem karaciğer hem kasta yağ asid oksidasyonunu artırarak insülin duyarlılığını artırdığı düşünülmektedir (21).

Adipositlerin major sitoplazmik proteini olan A-FABP'nin, adipositlerle biyolojik ve fonksiyonel olarak çarpıcı benzerlikleri olan makrofajlarda da bulunduğu; insülin direnci, lipid metabolizması ve ateroskleroz üzerine önemli etkileri olduğu gösterilmiştir (10, 89).

Perrella ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada apo E ve A-FABP gen defekti olan (apo E<sup>-/-</sup>, A-FABP<sup>-/-</sup>) farelerde, apo E gen defekti olan (apo E<sup>-/-</sup>) kontrol grubuna göre daha küçük, daha az kompleks ve daha az makrofaj içeren aterosklerotik lezyon geliştiği gözlenmiştir. Bu çalışmada A-FABP'nin hiperkolesterolemiyle indüklenen ateroskleroz gelişiminde önemli bir aracı olduğu; A-FABP eksikliğinin, makrofaj toplanmasında ve kompleks lezyon oluşumunda anlamlı olarak azalmaya neden olduğu saptanmıştır (73). Boord ve ark. da benzer bir çalışma ile apo E<sup>-/-</sup>, A-FABP<sup>-/-</sup> farelerin aortasında, kontrol grubuna göre (apo E<sup>-/-</sup>, A-FABP<sup>+/+</sup>) daha küçük aterosklerotik lezyon geliştiğini saptamışlardır. Ateroskleroz gelişiminde görülen bu değişikliklerin serum lipid, glukoz veya insülin düzeylerinde önemli değişiklik olmadan gözlendiğini; buna dayanarak A-FABP ekspresyonunun, glukoz ve lipid metabolizması üzerine etkisinden bağımsız olarak ateroskleroza katkıda bulunduğunu öne sürmüşlerdir. Aynı zamanda makrofaj A-FABP ekspresyonunun, adiposit ekspresyonundan bağımsız olarak aterogenezisi desteklediğini de bildirmişlerdir (74).

Yuchang ve arkadaşları, kolesterol yüklü T helper-1 makrofajların, A-FABP eksprese ettiğini ve bu ekspresyonun zamana ve konsantrasyona bağlı olarak okside LDL ile stimüle olduğunu göstermişlerdir. Aynı araştırmacıların başka bir çalışmasında ise okside LDL tarafından indüklenen A-FABP ekspresyonunun, makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü kolaylaştırdığı bulunmuştur (10, 68).

Beş yıllık 495 kişinin katıldığı prospektif bir çalışmada metabolik sendromu olanlarda (n=119), metabolik sendromu olmayanlara (n=376) göre A-FABP ve hsCRP düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek, adiponektin düzeylerinin ise anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmanın başlangıcında ölçülen bazal A-FABP düzeylerine göre gruplandırma yaptıklarında, A-FABP düzeyleri arttıkça grupların daha kötü kardiyovasküler risk profiline sahip olduğu gözlenmiştir. Beş yıllık izlem sonucunda başlangıçta metabolik sendromu olmayan grup içerisinde 50 kişide metabolik sendrom geliştiği gözlenmiştir. Metabolik sendrom gelişen bu 50 kişiye ait bazal A-FABP düzeylerinin, metabolik sendromu olmayan grubun A-FABP düzeylerine göre anlamlı yüksek olduğu belirlenmiştir. Çoklu lojistik regresyon analizleri sonucunda da A-FABP'nin yağ dokusu ve insülin direncinden bağımsız olarak metabolik sendrom gelişiminde önemli bir gösterge olduğu öne sürülmüştür. Aynı araştırmacılar farelerin serumlarındaki A-FABP düzeyleri ile yağ dokularından (visseral, subkutanöz, epididimal, interskapuler) eksprese edilen A-FABP düzeyleri arasındaki ilişkiyi

de incelemişlerdir. Serum A-FABP düzeyleriyle doku ekspresyonları arasında güçlü pozitif bir ilişki bularak adipoz dokunun dolaşımdaki A-FABP'nin major kaynağı olduğunu bildirmişlerdir (67).

Rhee ve ark. 2009 yılında koroner anjiyografi uygulanan kişileri dahil ettikleri çalışmalarında, üç damar darlığı olanların ortalama A-FABP düzeylerinin, tek damar darlığı olanlara ya da koroner arter hastalığı olmayanlara göre anlamlı yüksek olduğunu bulmuşlardır. Buna ilaveten stenotik koroner arterlerin sayısı arttıkça ortalama serum A-FABP düzeylerinin arttığını tespit etmişlerdir (90).

Koreli çocuklarda yapılan bir çalışmada, serum A-FABP düzeylerinin hem erkeklerde hem kızlarda VKİ ile pozitif yönde güçlü korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Cinsiyete göre yapılan düzeltme sonrasında A-FABP ile VKİ, trigliserid, HDL-K, HOMA-IR arasında olan anlamlı ilişkinin devam ettiği gözlenmiştir. Çalışma grubunu A-FABP düzeylerine göre dört gruba ayırdıklarında, A-FABP düzeyleri en yüksek olan grubun, A-FABP düzeyleri en düşük olan gruba göre daha kötü metabolik risk profiline (VKİ, bel çevresi, trigliserid, HDL-K, açlık insülin, HOMA-IR) sahip olduğu saptanmıştır (91).

Reinehr ve ark. obez çocuklarda sağlıklı kontrollere göre A-FABP düzeylerinin yüksek olduğunu ve kilo vermekle A-FABP düzeylerinin anlamlı olarak düştüğünü bulmuşlardır. Ayrıca A-FABP'nin, vücut yağ oranı ve leptin düzeyleriyle pozitif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir (92).

Tip 2 diyabet hastalarında NAFLD varlığı ile A-FABP ilişkisini araştıran bir çalışmada, NAFLD (+) diyabetiklerde, NAFLD (-) diyabetiklere göre A-FABP düzeylerinin daha yüksek; adiponektin düzeylerinin ise daha düşük olduğu gözlenmiştir. A-FABP'nin yaş ve cinsiyete göre yapılan düzeltme sonrasında VKİ, bel çevresi, trigliserid, GGT, açlık insülini ve HOMA-IR ile pozitif, HDL-K ile negatif korelasyon gösterdiği; buna karşın A-FABP ile adiponektin arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı saptanmıştır (93). Milner ve ark. 2009 yılında yaptıkları çalışmalarında karaciğer biyopsisi ile steatohepatit ve basit steatozis tanısı koyulan kişilerde, A-FABP'nin NAFLD ile olan ilişkisini incelemişlerdir. A-FABP düzeylerinin obezitenin göstergeleriyle ve insülin direnciyle güçlü korelasyon gösterdiğini; NAFLD (basit steatoz + steatohepatit) olan kişilerde sağlıklı kontrollere göre, steatohepatit gelişenlerde de basit steatozu olanlara göre A-FABP düzeylerinin daha yüksek olduğunu

saptamışlardır. A-FABP'nin steatohepatiti basit steatozdan ayırdığını, NAFLD'de inflamasyon ve fibrozis artışını öngördüğünü ileri sürmüşlerdir (94).

Çalışmamızda obez hasta grubuna ait serum A-FABP düzeylerinin, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu ( $p= 0,000$ ) ve A-FABP düzeylerinin BGA ile güçlü pozitif korelasyon gösterdiği ( $p= 0,000$ ,  $r= 0,687$ ) saptanmıştır. Yaş ve cinsiyete göre yapılan düzeltme sonrasında da A-FABP ile BGA arasındaki anlamlı ilişkinin devam ettiği gözlenmiştir ( $p= 0,000$ ). Çocuklarda obezitenin bir göstergesi olarak kullanılan BGA ile serum A-FABP düzeyleri ile arasındaki bu güçlü pozitif ilişki, dolaşıma salınan A-FABP'nin primer kaynağının adipoz doku olduğunu düşündürmektedir. Obez hasta grubu NAFLD açısından incelendiğinde ise, NAFLD (+) ve NAFLD (-) obez grubun A-FABP düzeylerinin, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu gözlenmiştir (her biri için  $p< 0,001$ ; Tablo 12).

Çalışmamızda A-FABP ile sE-selektin düzeyleri arasında pozitif korelasyon ( $p= 0,015$ ,  $r= 0,323$ ) olduğu ve bu korelasyonun yaş ve cinsiyet düzeltmesi sonrasında bozulmadığı gözlenmiştir (Tablo 18). A-FABP, kolesterol esteri oluşumunu kolaylaştıran SYA'ların taşınması üzerine olan etkileriyle ve inflamatuvar sitokinlerin (TNF-a, IL-6, IL-1 $\beta$ , monosit kemoatraktan protein-1) üretimini artıran genlerin transkripsiyonu üzerine olan etkileriyle köpük hücre oluşumunu ve aterogenezisi etkileyebilir (71). Aterosklerozun erken fazında inflamatuvar hücrelerin damar duvarına bağlanmasında rolü olan E-selektin ise TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  ve PF4 gibi inflamatuvar sitokinler tarafından uyarılmış olan endotel hücrelerinde bulunur (48). Literatürde daha önce A-FABP ile adezyon molekülleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda A-FABP ile E-selektin düzeyleri arasında bulunan anlamlı ilişki, A-FABP'nin bazı inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırarak E-selektin ekspresyonunu tetiklediğini ve endotelial aktivasyona katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

A-FABP'nin rutin biyokimyasal parametrelerle olan ilişkisi incelendiğinde ALT, GGT, trigliserid, total kolesterol, LDL-K, insülin ve HOMA-IR düzeyleriyle pozitif; HDL-K düzeyleriyle negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (Tablo 15). Yaş ve cinsiyete göre yapılan düzeltme sonrasında A-FABP'nin total kolesterol ve LDL-K ile olan anlamlı ilişkisinin devam etmediği, diğer parametrelerle olan ilişkisinde ise değişiklik olmadığı gözlenmiştir (Tablo 18). Yapılan çalışmalarda adipositlerde A-FABP ekspresyonunun, lipolizi tetikleyerek insülin direncine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (71). Bulgularımız, literatürle

uyumlu olarak serum A-FABP düzeylerindeki artış ile insülin direnci artışının paralel olduğu yönünde bilgi vermektedir.

Ateroskleroz, çeşitli hücre-hücre etkileşimleriyle (lökosit-lökosit, lökosit-endotel, lökosit-vasküler düz kas hücresi) karakterize, damar duvarı hasarına yanıt olarak gelişen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu etkileşimler ve takiben dolaşımdan arter duvarına doğru lökosit toplanması hücrel adezyon molekülleri aracılığıyla düzenlenir (95). Adezyon molekülleri endotelial disfonksiyon ve aterosklerozun potansiyel göstergeleri olarak kabul edilmektedir (96). Yapılan deneysel araştırmalarda VCAM-1 ekspresyonu azaltılmış LDL reseptörü eksik farelerde, kontrol grubuna göre aterosklerotik lezyon oluşumunda azalma olduğunun gözlenmesi (50); E-selektin ve P-selektin gen defekti olan LDL reseptörü eksik farelerde, LDL reseptörü eksik kontrol grubuna göre yağlı çizgilenmenin beş kat daha az görülmesi adezyon moleküllerinin erken aterosklerozdaki rolünü desteklemektedir(49).

Oishi ve ark. koroner arter stenozu tespit edilen 69 hastayı darlık derecelerine göre orta derecede aterosklerozu olanlar (n=36, Gensini skoru:1-20) ve ciddi aterosklerozu olanlar (n=33: Gensini skoru >20) şeklinde gruplandırıp koroner ateroskleroz ile adezyon molekülleri arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Orta derecede ve ciddi aterosklerozu olan gruplarda, sICAM-1 düzeylerinin koroner stenozu olmayan kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu; sVCAM-1 düzeyleri açısından ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmadığını bildirmişlerdir. sE-selektin düzeylerinin orta derecede aterosklerozu olan grupta, ciddi aterosklerozu olan gruba ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır. E-selektin'in koroner aterosklerozun erken evresiyle, ICAM-1'in ise geç evresiyle ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (97).

Obez kadınlarda yapılan bir çalışmada, leptin ile birlikte endotelial disfonksiyonun göstergesi olan trombomodulin ve sVCAM-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuş olup kilo verme sonrasında bu parametrelere ait düzeylerin düştüğü gözlenmiştir. Leptinin trombomodulin ve sVCAM-1 ile olan anlamlı pozitif korelasyonunun, obeziteye bağlı olarak artmış endotelial membran hasarını yansıttığı öne sürülmüştür (98). Desideri ve ark. tarafından 2005 yılında yapılan 40 obez ve 40 sağlıklı çocuğun yer aldığı çalışmada, vasküler endotelial hücre aktivasyonunun göstergesi olan sVCAM-1, sICAM-1 ve sE-selektin düzeylerinin, trombosit aktivasyonunun göstergesi olarak sP-selektin ve sCD40 ligand düzeylerinin obez grupta kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur (5).

Serum lipidlerinin dolaşımdaki adezyon molekülleri üzerine etkisini araştıran 107 sağlıklı çocuğun katıldığı bir çalışmada, sVCAM-1 ve sP-selektin düzeyleriyle HDL-K düzeyleri arasında negatif yönde; trigliserid düzeyleriyle sVCAM-1 arasında ise pozitif yönde bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Çalışma grubu sVCAM-1 ve sP-selektin düzeyleri açısından persentillere ayrılarak, % 75'in üzerinde olanlar endotelial disfonksiyon için yüksek riskli kabul edilmiştir. Endotelial disfonksiyonun göstergesi olarak sVCAM-1 ve sP-selektin'in kabul edildiği lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre, HDL-K düzeylerindeki 10 mg/dL'lik artışın endotelial disfonksiyon oluşma riskinde yaklaşık %50'lik azalmaya yol açtığı; trigliserid düzeylerindeki 10 mg/dL'lik artışın ise endotelial disfonksiyon gelişiminde üç kattan fazla risk oluşturduğu öne sürülmüştür (99).

Obez ve diyabetik kişilerin alınmadığı, HOMA-IR indeksi ikiden büyük olanların insülin direnci (+) kabul edildiği bir çalışmada, insülin direnci (+) olanlarda insülin direnci (-) olanlara göre sE-selektin, sICAM-1 ve sVCAM-1 düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. İnsülin direnci (+) olanlar NAFLD varlığına göre gruplandırıldığında ise, NAFLD (+) olan kişilerde NAFLD (-) olanlara göre sE-selektin ve sICAM-1 düzeylerinin daha yüksek olduğu; sVCAM-1 düzeyleri bakımından bir farklılık olmadığı gözlenmiştir. NAFLD varlığının insülin direnci ve obeziteden bağımsız olarak artmış sE-selektin ve sICAM-1 düzeyleriyle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (100). Tip 2 diyabeti ve koroner arter hastalığı olanların NAFLD açısından değerlendirmeye alındığı bir başka çalışmada, NAFLD (+) olanların NAFLD (-) olanlara göre daha yüksek CRP, sE-selektin ve sICAM-1 düzeylerine sahip olduğu; sVCAM-1 düzeyleri açısından ise gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı gözlenmiştir. Karaciğer yağlanması olanlarda endotelial disfonksiyon ve vasküler hasarın artmış olduğu gösterilmiştir (101).

Beuloye ve ark. tarafından Belçika'da 104 obez çocuk ve 93 sağlıklı çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, obez grupta sE-selektin düzeyleri yüksek, adiponektin düzeyleri düşük bulunurken, sVCAM-1 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Karotis İMK'nin ise obez grupta kontrol grubuna göre arttığı; İMK ile adiponektin arasında ters bir ilişki bulunduğu; buna karşın İMK ile adezyon molekülleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir. İMK düzeylerine göre obezleri dört gruba ayırdıklarında, İMK düzeyleri arttıkça adiponektin düzeylerinin düştüğünü belirleyip adiponektinin erken aterosklerozun göstergesi olabileceğini öne sürmüşlerdir (3). Kapiotis ve ark. obez çocuklarda



sE-selektin, IL-6, hsCRP düzeylerini sağlıklı gruba göre yüksek bulurken, sVCAM-1 ve sICAM-1 düzeylerini her iki grupta benzer olarak saptamışlardır. En yüksek sE-selektin, IL-6 ve hsCRP düzeylerinin morbid obezlerde ( $VKİ \geq 40 \text{kg/m}^2$ ) görüldüğüne dikkat çekmişlerdir (102).

Çalışmamızda adezyon molekül ailesinden sE-selektin düzeylerinin obez hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu ( $p=0,012$ ), sVCAM-1 düzeylerinin ise obez ve sağlıklı grup arasında anlamlı farklılık göstermediğini saptadık. Bu sonuç Beauloye ve ark ile Kapiotis ve ark.'nın yaptığı çalışmanın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Karaciğer yağlanması açısından değerlendirildiğinde NAFLD (+) ve (-) obez hasta gruplarında sE-selektin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu (her biri için  $p < 0,05$ ), sVCAM-1 düzeylerinin ise gruplar arasında farklılık göstermediğini saptadık. Adezyon molekülleriyle ilişkili sonuçlarımız, sE-selektin'in karaciğer yağlanmasına bağlı olmaksızın tüm obez olgularda artmış olduğunu; sVCAM-1 düzeylerinin ise obeziteye bağlı değişmediğini göstermektedir. Obez olgularda serum sVCAM-1 düzeylerinin artmaması, sVCAM-1' in endotel hücre yüzeyinden proteolitik ayrılma ile dolaşıma salınımı aşamasında farklı mekanizmaların etkin olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda sE-selektin düzeyleri ile AST, ALT, GGT, trigliserid, total kolesterol düzeyleri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir (Tablo 15). Yaş ve cinsiyete göre yapılan düzeltme sonrasında sE-selektin ile total kolesterol arasındaki anlamlı ilişkinin bozulduğu, diğer parametrelerle olan ilişkisinin ise devam ettiği gözlenmiştir (Tablo 16). sVCAM-1 düzeylerinin diğer biyokimyasal parametrelerle anlamlı korelasyonu saptanamamıştır. E-selektin düzeyleriyle lipid parametreleri arasındaki ilişki, daha önceki çalışmalarla da uyumlu olarak dislipideminin endotel hücre hasar oluşmasına katkıda bulunduğunu desteklemektedir.

Obezite ilişkili endotel hücre aktivasyonu, çocukluk çağında erken aterogenezise ve yaşamın daha ileriki döneminde ise artmış kardiyovasküler riske katkıda bulunabilir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, çocukluk çağı obezitesine bağlı gelişen endotel hücre hasarının gösterilmesinde adezyon moleküllerinden E-selektin'in serum düzeylerinin ölçümünün daha yararlı olacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda obezitenin endotel hücre hasar ile olan ilişkisi; yağ doku artışına bağlı olarak dolaşımdaki düzeyleri artan A-FABP'nin bazı inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırarak E-selektin ekspresyonunu artırmasıyla ve obezitenin diğer bir komplikasyonu olan hiperlipideminin E-selektin üzerine etkisiyle açıklanabilir.

İntima media kalınlığının artışı, yüksek rezolusyonlu ultrasonografi ile görüntülenebilen vasküler risk faktörleriyle korele olan erken aterosklerozun yapısal bir göstergesidir (6). Daha önce yapılan çalışmalarda erken aterosklerozun bir göstergesi olarak ailesel hiperkolesterolemisi olan, tip 1 diyabeti olan çocuklarda İMK'nin artmış olduğu rapor edilmiştir (39, 103). Atabek ve ark. obez çocuklarda karotis İMK'nin arttığını ve İMK düzeylerinin HOMA-IR indeksiyle pozitif korele olduğunu bularak çocukluk çağı obezitesinde erken yapısal aterosklerotik değişikliklerin gelişiminde insülin direncinin rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir (104). Obez çocuklarda yapılan bir başka çalışmada İMK'deki artışın fiziksel egzersiz ve diyet sonrası düşmesiyle aterosklerotik değişikliklerin erken dönemde geri dönüşümü olabileceği vurgulanmıştır (105).

Lo ve ark. bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan obez ( $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) kadınların, aşırı kilolu ( $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$  ve  $< 30 \text{ kg/m}^2$ ) ve zayıf kadınlara göre ( $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ ) artmış İMK'a sahip olduğunu belirtmişlerdir. İMK ile yaş, sigara içme, subkutan abdominal yağlanma arasında pozitif yönde; adiponektin düzeyleriyle İMK arasında ise negatif yönde bir ilişki olduğuna dikkat çekmişlerdir (106).

Çin'de yapılan kardiyovasküler risk faktörüne sahip (hipertansiyon, tip 2 diyabet, dislipidemi) 479 olguyu içeren bir çalışmada hem kadınlarda hem erkeklerde A-FABP düzeylerinin İMK ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Aterosklerotik plak varlığının ( $IMK \geq 0,13\text{mm}$  yada komşu intima-media kompleksinden %50 yada daha fazla kalınlıkta lümeneye doğru genişleme) artmış A-FABP düzeyleriyle olan ilişkisi ise sadece kadınlarda gözlenmiştir. Kadınlarda yaş, hipertansiyon ve A-FABP düzeylerinin karotis İMK'yi anlamlı olarak pozitif yönde etkilediğini öne sürmüşlerdir. Yaşa göre düzeltilmiş A-FABP değerlerinin trigliserid, açlık insülini, hsCRP ile pozitif korele olduğunu; HDL-K ve adiponektin ile negatif korele olduğunu bulmuşlardır (107).

Meyer ve ark. obez çocuklarda fonksiyonel damar duvarı değişikliklerini yansıtan akıma bağlı vazodilatasyonun bozulduğunu ve yapısal damar duvarı değişiklikleri hakkında bilgi veren karotis İMK'nin arttığını kanıtlamışlardır. Buna ilaveten endotel aktivasyonunun göstergesi olan sE-selektin düzeyleri ile endotel hasarını yansıtan trombomodulin düzeylerinin, obez çocuklarda sağlıklı çocuklara göre yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (40).

Arslan ve ark. 2008 yılında yaptıkları çalışmalarında, İMK düzeylerinin NAFLD tespit edilen obez çocuklarda, NAFLD olmayan obez gruba ve kontrol gruba göre arttığını; regresyon analizi ile İMK üzerine en büyük etkisi olan değişkenin karaciğer yağlanması olduğunu bularak obez çocuklarda hepatosteatozun ateroskleroza önemli katkısı olduğunu öne sürmüşlerdir (108). Pacifico ve ark. da benzer bir çalışma ile NAFLD gelişen obez çocuklarda, karaciğer tutulumu olmayan obezlere ve sağlıklı kontrol grubuna göre İMK düzeylerinin arttığını ve karaciğer yağlanma derecesiyle karotis İMK arasında güçlü bir ilişki olduğuna dikkat çekmişlerdir (86).

Çalışmamızda karotis İMK düzeyleri açısından obez hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanması ( $p=0,037$ ), obezitenin çocuklukta başlayan erken ateroskleroza yol açtığı konusunda fikir vermektedir. Bu bulgumuz obez ve nonobez çocuklarda yapılan diğer çalışmalarla da uyumlu bulunmuştur (6, 13, 109). NAFLD varlığına göre yaptığımız sınıflandırmada ise, NAFLD (+) obez gruba ait İMK düzeylerinin kontrol grubuna göre artmış olduğu ( $p= 0,032$ ); NAFLD (-) obez grubun ve kontrol grubunun İMK düzeylerinin ise anlamlı fark göstermediği saptanmıştır. Çalışmamızdaki bu bulgu, aterosklerozun erken dönemindeki yapısal damar duvarı değişikliklerinin, obeziteye karaciğer yağlanması eşlik etmesi durumunda ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda erken aterosklerozun göstergesi olarak kullanılan İMK ile adezyon molekülleri, adiponektin ve A-FABP arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Bu çalışma, pediatrik obez olgularda A-FABP ile İMK arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk araştırmadır. Obez grupta kontrol grubuna göre A-FABP, sE-selektin ve İMK düzeylerinin yüksek; adiponektin düzeylerinin düşük olduğunun gösterilmesi, ancak aralarında bir ilişki bulunamamış olması olgu sayımızın yetersizliğine bağlı olabilir. İMK artışının daha çok yağlı karaciğer olgularından kaynaklanıyor olması dikkat çekicidir. Yağlı karaciğer olgu sayısının artırılarak yapısal damar duvarı değişikliklerinin ultrasonografik olarak yeniden değerlendirilmesi daha bilgi verici olacaktır.

## 5.2. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda pediatrik obez olgularda kontrol grubuna göre serum adiponektin düzeylerinin düşük, A-FABP ve sE-selektin düzeylerinin yüksek olduğu; sVCAM-1 düzeyleri açısından ise gruplar arasında anlamlı fark olmadığı bulundu. Yağlı karaciğer varlığına göre gruplandırma yaptığımızda ise, sE-selektin ve A-FABP düzeylerinin hem NAFLD (+) hem NAFLD (-) grupta kontrole göre yüksek olduğu gözlenirken, adiponektin ve sVCAM-1 düzeylerinin gruplar arasında farklılık göstermediği saptandı. Serum A-FABP ve sE-selektin düzeylerinin her iki obez grupta, kontrole göre yüksek bulunması, endotelial aktivasyonun karaciğer yağlanmasıyla çok obeziteye bağlı olarak başladığını düşündürmektedir. Çalışmamız A-FABP'nin endotelial aktivasyonun göstergesi olan adezyon molekülleri ile ilişkisini araştıran ilk klinik çalışmadır. Yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak A-FABP ve sE-selektin düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunması, yağ doku artışına bağlı olarak serum düzeyleri artan A-FABP'nin, endotelial hasara giden yollarda önemli bir ara molekül olduğuna işaret etmektedir.

Adiponektinin, deneysel çalışmalarda adezyon moleküllerini inhibe ettiği gösterilmesine karşın, çalışmamızda böyle bir ilişkiye rastlanmamıştır. Buna ilaveten adiponektinin insülin direnciyle olan anlamlı ilişkisi literatürle uyumludur. İnsülin direncinin NAFLD (+) grupta, NAFLD (-) gruba göre artmış olması; ayrıca yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak adiponektin ve A-FABP düzeylerinin HOMA-IR ile olan anlamlı ilişkisi, bu iki adipokinin NAFLD patogeneğinde yer alan insülin direncine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda obez olgulara ait İMK düzeylerinin, kontrol grubuna göre yüksek bulunması ve bu yüksekliğin NAFLD (+) obezlerden kaynaklandığının gösterilmesi, obeziteye karaciğer yağlanması eşlik etmesi durumunda aterosklerozun erken bulgularının ortaya çıktığını göstermektedir. Bununla ilişkili olarak obeziteye bağlı karaciğer yağlanması gelişen olgularda, batın USG'sine ek olarak kardiyovasküler komplikasyonların prelinik dönemde saptanması için karotis İMK ölçümünün yararlı olacağını düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda A-FABP'nin, endotelial hasar gelişimine giden patolojik yollarda önemli role sahip olduğu; çocukluk çağı obezitesine bağlı erken aterosklerotik değişikliklerin takibinde sE-selektin ve A-FABP ölçümünün yol gösterici olabileceği sonucuna vardık.

## **6. KAYNAKLAR VE EKLER**

### **6.1. KAYNAKLAR**

1. Karasalihoğlu S. Çocukluk Çağı Obezitesi. Türkiye Klinikleri 2005;1 (37):66-71.
2. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, et al. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992;327:1350-5.
3. Beauloye V, Zech F, Tran HT, Clapuyt P, et al. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3025-32.
4. Francisco G, Hernandez C, Simo R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipemia. *Clin Chim Acta* 2006;369:1-16.
5. Desideri G, De Simone M, Iughetti L, Rosato T, et al. Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3145-52.
6. Roh EJ, Lim JW, Ko KO, Cheon EJ. A useful predictor of early atherosclerosis in obese children: serum high-sensitivity C-reactive protein. *J Korean Med Sci* 2007;22:192-7.
7. Xu A, Wang Y, Xu JY, Stejskal D, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Chem* 2006;52:405-13.
8. Shimada K, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta* 2004;344:1-12.
9. Linton MF, Fazio S. Macrophages, inflammation, and atherosclerosis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27 Suppl 3:S35-40.
10. Fu Y, Luo N, Lopes-Virella MF, Garvey WT. The adipocyte lipid binding protein (ALBP/aP2) gene facilitates foam cell formation in human THP-1 macrophages. *Atherosclerosis* 2002;165:259-69.
11. Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;50:1282-93.
12. <http://www.who.int/topics/obesity/en/>.
13. Zhu W, Huang X, He J, Li M, et al. Arterial intima-media thickening and endothelial dysfunction in obese Chinese children. *Eur J Pediatr* 2005;164:337-44.
14. Garipagaoglu M, Budak N, Sut N, Akdikmen O, et al. Obesity risk factors in Turkish children. *J Pediatr Nurs* 2009;24:332-7.
15. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/>.
16. Discigil G, Tekin N, Soylemez A. Obesity in Turkish children and adolescents: prevalence and non-nutritional correlates in an urban sample. *Child Care Health Dev* 2009;35:153-8.
17. Wyatt SB, Winters KP, Dubbert PM. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *Am J Med Sci* 2006;331:166-74.
18. Gürel F, İnan G. Çocukluk çağı obezitesi tanı yöntemleri, prevalansı ve etyolojisi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2001;2:39-46.
19. Sinha A, Kling S. A review of adolescent obesity: prevalence, etiology, and treatment. *Obes Surg* 2009;19:113-20.
20. Deckelbaum RJ, Williams CL. Childhood obesity: the health issue. *Obes Res* 2001;9 Suppl 4:239S-43S.
21. Gil-Campos M, Canete RR, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr* 2004;23:963-74.
22. Demircioğlu F, Arslan N. Çocuklarda alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006;49:339-46.
23. Zeyda M, Stulnig TM. Obesity, inflammation, and insulin resistance--a mini-review. *Gerontology* 2009;55:379-86.
24. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a "growing" problem? *J Hepatol* 2007;46:1133-42.

25. Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci*;55:560-78.
26. Wang Y, Zhou M, Lam KS, Xu A. Protective roles of adiponectin in obesity-related fatty liver diseases: mechanisms and therapeutic implications. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53:201-12.
27. Arslan N, Büyükgebiz B, Öztürk Y, Cakmakçı H. Fatty liver in obese children: prevalence and correlation with anthropometric measurements and hyperlipidemia. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2005;47:23-7.
28. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*;51:679-89.
29. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C7-12.
30. Strydom HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-74.
31. Lahoz C, Mostaza JM. [Atherosclerosis as a systemic disease]. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:184-95.
32. Stocker R, Kearney JF, Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004;84:1381-478.
33. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;58:513-22.
34. Schoen FJ. Blood Vessels. In: Kumar V, Abbas AK, Nelson F, eds. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, Vol. 7th ed: Elsevier Saunders, 2005:521-4.
35. Yang XZ, Liu Y, Mi J, Tang CS, et al. Pre-clinical atherosclerosis evaluated by carotid artery intima-media thickness and the risk factors in children. *Chin Med J (Engl)* 2007;120:359-62.
36. Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, Irjala K, et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001;104:2943-7.
37. Gidding SS. Noninvasive cardiac imaging: implications for risk assessment in adolescents and young adults. *Ann Med* 2008;40:506-13.
38. Stamatielopoulos K, Karatzi K, Sidossis LS. Noninvasive methods for assessing early markers of atherosclerosis: the role of body composition and nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:467-73.
39. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 2004;363:369-70.
40. Meyer AA, Kundt G, Steiner M, Schuff-Werner P, et al. Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics* 2006;117:1560-7.
41. Hope SA, Meredith IT. Cellular adhesion molecules and cardiovascular disease. Part I. Their expression and role in atherogenesis. *Intern Med J* 2003;33:380-6.
42. Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003;170:191-203.
43. McEver RP. Selectins: lectins that initiate cell adhesion under flow. *Curr Opin Cell Biol* 2002;14:581-6.
44. Ley K. The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med* 2003;9:263-8.
45. Lemaire LC, de Kruif MD, Giebelen IA, van Zoelen MA, et al. Differential dose-dependent effects of prednisolone on shedding of endothelial adhesion molecules during human endotoxemia. *Immunol Lett* 2008;121:93-6.
46. Garton KJ, Gough PJ, Philalay J, Wille PT, et al. Stimulated shedding of vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) is mediated by tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme (ADAM 17). *J Biol Chem* 2003;278:37459-64.
47. Preiss DJ, Sattar N. Vascular cell adhesion molecule-1: a viable therapeutic target for atherosclerosis? *Int J Clin Pract* 2007;61:697-701.

48. Galkina E, Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2292-301.
49. Dong ZM, Chapman SM, Brown AA, Frenette PS, et al. The combined role of P- and E-selectins in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1998;102:145-52.
50. Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001;107:1255-62.
51. Ghaisas NK, Shahi CN, Foley B, Goggins M, et al. Elevated levels of circulating soluble adhesion molecules in peripheral blood of patients with unstable angina. *Am J Cardiol* 1997;80:617-9.
52. Giannessi D, Maltinti M, Del Ry S. Adiponectin circulating levels: a new emerging biomarker of cardiovascular risk. *Pharmacol Res* 2007;56:459-67.
53. Han SH, Sakuma I, Shin EK, Koh KK. Antiatherosclerotic and anti-insulin resistance effects of adiponectin: basic and clinical studies. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;52:126-40.
54. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006;116:1784-92.
55. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, et al. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:10308-13.
56. Capeau J. The story of adiponectin and its receptors AdipoR1 and R2: to follow. *J Hepatol* 2007;47:736-8.
57. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, et al. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;290:1084-9.
58. Imagawa A, Funahashi T, Nakamura T, Moriwaki M, et al. Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1665-6.
59. Semple RK, Soos MA, Luan J, Mitchell CS, et al. Elevated plasma adiponectin in humans with genetically defective insulin receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3219-23.
60. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008;29:2959-71.
61. Antoniadou C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, Stefanadis C. Adiponectin: from obesity to cardiovascular disease. *Obes Rev* 2009;10:269-79.
62. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-9.
63. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta* 2007;380:24-30.
64. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002;106:2767-70.
65. Chmurzynska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *J Appl Genet* 2006;47:39-48.
66. Krusinova E, Pelikanova T. Fatty acid binding proteins in adipose tissue: a promising link between metabolic syndrome and atherosclerosis? *Diabetes Res Clin Pract* 2008;82 Suppl 2:S127-34.
67. Xu A, Tso AW, Cheung BM, Wang Y, et al. Circulating adipocyte-fatty acid binding protein levels predict the development of the metabolic syndrome: a 5-year prospective study. *Circulation* 2007;115:1537-43.
68. Fu Y, Luo N, Lopes-Virella MF. Oxidized LDL induces the expression of ALBP/aP2 mRNA and protein in human THP-1 macrophages. *J Lipid Res* 2000;41:2017-23.
69. Llaverias G, Noe V, Penuelas S, Vazquez-Carrera M, et al. Atorvastatin reduces CD68, FABP4, and HBP expression in oxLDL-treated human macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;318:265-74.

70. Jenkins-Kruchten AE, Bennaars-Eiden A, Ross JR, Shen WJ, et al. Fatty acid-binding protein-hormone-sensitive lipase interaction. Fatty acid dependence on binding. *J Biol Chem* 2003;278:47636-43.
71. Boord JB, Fazio S, Linton MF. Cytoplasmic fatty acid-binding proteins: emerging roles in metabolism and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:141-7.
72. Makowski L, Brittingham KC, Reynolds JM, Suttles J, et al. The fatty acid-binding protein, aP2, coordinates macrophage cholesterol trafficking and inflammatory activity. Macrophage expression of aP2 impacts peroxisome proliferator-activated receptor gamma and IkappaB kinase activities. *J Biol Chem* 2005;280:12888-95.
73. Perrella MA, Pellacani A, Layne MD, Patel A, et al. Absence of adipocyte fatty acid binding protein prevents the development of accelerated atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *FASEB J* 2001;15:1774-6.
74. Makowski L, Boord JB, Maeda K, Babaev VR, et al. Lack of macrophage fatty-acid-binding protein aP2 protects mice deficient in apolipoprotein E against atherosclerosis. *Nat Med* 2001;7:699-705.
75. Boord JB, Maeda K, Makowski L, Babaev VR, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein, aP2, alters late atherosclerotic lesion formation in severe hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1686-91.
76. Glowinska B, Urban M, Peczynska J, Florys B. Soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1) and selectins (sE selectin, sP selectin, sL selectin) levels in children and adolescents with obesity, hypertension, and diabetes. *Metabolism* 2005;54:1020-6.
77. Hashimoto N, Kanda J, Nakamura T, Horie A, et al. Association of hypoadiponectinemia in men with early onset of coronary heart disease and multiple coronary artery stenoses. *Metabolism* 2006;55:1653-7.
78. Iglseider B, Mackevics V, Stadlmayer A, Tasch G, et al. Plasma adiponectin levels and sonographic phenotypes of subclinical carotid artery atherosclerosis: data from the SAPHIR Study. *Stroke* 2005;36:2577-82.
79. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
80. Pilz S, Horejsi R, Moller R, Almer G, et al. Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4792-6.
81. Nishimura R, Sano H, Matsudaira T, Miyashita Y, et al. Childhood obesity and its relation to serum adiponectin and leptin: a report from a population-based study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:245-50.
82. Madsen EL, Rissanen A, Bruun JM, Skogstrand K, et al. Weight loss larger than 10% is needed for general improvement of levels of circulating adiponectin and markers of inflammation in obese subjects: a 3-year weight loss study. *Eur J Endocrinol* 2008;158:179-87.
83. Manigrasso MR, Ferroni P, Santilli F, Taraborelli T, et al. Association between circulating adiponectin and interleukin-10 levels in android obesity: effects of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5876-9.
84. Sargin H, Sargin M, Gozu H, Orcun A, et al. Is adiponectin level a predictor of nonalcoholic fatty liver disease in nondiabetic male patients? *World J Gastroenterol* 2005;11:5874-7.
85. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, et al. Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:679-83.
86. Pacifico L, Cantisani V, Ricci P, Osborn JF, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and carotid atherosclerosis in children. *Pediatr Res* 2008;63:423-7.
87. Nilsson PM, Engstrom G, Hedblad B, Frystyk J, et al. Plasma adiponectin levels in relation to carotid intima media thickness and markers of insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2758-62.
88. Arnaiz P, Acevedo M, Barja S, Aglony M, et al. Adiponectin levels, cardiometabolic risk factors and markers of subclinical atherosclerosis in children. *Int J Cardiol* 2008.



89. Uysal KT, Scheja L, Wiesbrock SM, Bonner-Weir S, et al. Improved glucose and lipid metabolism in genetically obese mice lacking aP2. *Endocrinology* 2000;141:3388-96.
90. Rhee EJ, Lee WY, Park CY, Oh KW, et al. The association of serum adipocyte fatty acid-binding protein with coronary artery disease in Korean adults. *Eur J Endocrinol* 2009;160:165-72.
91. Yun KE, Kim SM, Choi KM, Park HS. Association between adipocyte fatty acid-binding protein levels and childhood obesity in Korean children. *Metabolism* 2009;58:798-802.
92. Reinehr T, Stoffel-Wagner B, Roth CL. Adipocyte fatty acid-binding protein in obese children before and after weight loss. *Metabolism* 2007;56:1735-41.
93. Koh JH, Shin YG, Nam SM, Lee MY, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein levels are associated with nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009;32:147-52.
94. Milner KL, van der Poorten D, Xu A, Bugianesi E, et al. Adipocyte fatty acid binding protein levels relate to inflammation and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;49:1926-34.
95. Benitez MB, Cuniberti L, Fornari MC, Gomez Rosso L, et al. Endothelial and leukocyte adhesion molecules in primary hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 2008;197:679-87.
96. Karasek D, Vaverkova H, Halenka M, Budikova M, et al. Soluble cell adhesion molecules s-VCAM-1 and s-ICAM-1 in subjects with familial combined hyperlipidemia. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2005;149:101-8.
97. Oishi Y, Wakatsuki T, Nishikado A, Oki T, et al. Circulating adhesion molecules and severity of coronary atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 2000;11:77-81.
98. Porreca E, Di Febbo C, Fusco L, Moretta V, et al. Soluble thrombomodulin and vascular adhesion molecule-1 are associated to leptin plasma levels in obese women. *Atherosclerosis* 2004;172:175-80.
99. Kavazarakis E, Moustaki M, Gourgiotis D, Zeis PM, et al. The impact of serum lipid levels on circulating soluble adhesion molecules in childhood. *Pediatr Res* 2002;52:454-8.
100. Musso G, Gambino R, Bo S, Uberti B, et al. Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2008;31:562-8.
101. Lautamaki R, Borra R, Iozzo P, Komu M, et al. Liver steatosis coexists with myocardial insulin resistance and coronary dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:E282-90.
102. Kapiotis S, Holzer G, Schaller G, Haumer M, et al. A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2541-6.
103. Jarvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, Lehtimaki T, et al. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002;51:493-8.
104. Atabek ME, Pirgon O, Kivrak AS. Evidence for association between insulin resistance and premature carotid atherosclerosis in childhood obesity. *Pediatr Res* 2007;61:345-9.
105. Wunsch R, de Sousa G, Toschke AM, Reinehr T. Intima-media thickness in obese children before and after weight loss. *Pediatrics* 2006;118:2334-40.
106. Lo J, Dolan SE, Kanter JR, Hemphill LC, et al. Effects of obesity, body composition, and adiponectin on carotid intima-media thickness in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1677-82.
107. Yeung DC, Xu A, Cheung CW, Wat NM, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein levels were independently associated with carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1796-802.
108. Demircioglu F, Kocyigit A, Arslan N, Cakmakci H, et al. Intima-media thickness of carotid artery and susceptibility to atherosclerosis in obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:68-75.

109. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, et al. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:852-7.

## BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Sayın anne/baba,

Obezite (şişmanlık), vücutta aşırı yağ depolanması sonucu ortaya çıkan ve çocuklarda fiziksel ve ruhsal sorunlara neden olabilen bir enerji ve metabolizma bozukluğudur. Çocukluk çağında görülen kilo fazlalığı veya obezite, tüm dünyada ve ülkemizde hızla artmaktadır.

Çocukluk çağında obezitenin kontrol altına alınmaması ileri yaşlarda pek çok soruna neden olmaktadır. Bunların başında damar sertliği ve koroner kalp hastalığı gelmektedir. Bu çalışmadaki amacımız obezite tanısı alan çocuklarda, damar sertliği gelişim sürecinde önemli rolü olduğunu düşündüğümüz kandaki bazı belirteçler ( Endotel lökosit adezyon molekülü-1 (E-selektin), vasküler hücresel adezyon molekülü-1 (VCAM-1), yağ hücresi yağ asit bağlayıcı protein (A-FABP), adiponektin ile ultrasonografi bulgularını sağlıklı çocuklarla karşılaştırmaktır. Bu belirteçlerin obezitenin yol açtığı önemli sorunlardan biri olan damar sertliğinin erken tespiti ve tedavi yaklaşımı açısından yararlı olacağını düşünüyoruz. Bu çalışmanın katılan kişilere doğrudan ve kısa vadede tıbbi bir yararı olmayacaktır, ancak kanda bakacağımız belirteçler ve boyun ultrasonografisiyle çocuğunuzda gelişmesi muhtemel damar sertliği hakkında bilgi edinicez. Hastamızın bu verileri elimizde olursa, tedavi motivasyonu konusunda çocuğunuzu ikna etmemiz daha kolay olacak ve tedaviyi daha uzun süre sürdürebilecektir.

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji ve Beslenme, Metabolizma polikliniğine kilo fazlalığı yakınması ile başvuran ve obezite tanısı alan, 10-18 yaş arası 30 çocuk alınacaktır. Kontrol grubu olarak rutin sağlık kontrolü için çocuk polikliniğine başvuran yaş ve cinsiyet olarak benzer olan 30 sağlıklı çocuk çalışmaya alınacaktır.

Bu çalışmada, poliklinikte obezite (şişmanlık) tanısı alan her hastaya bakılan rutin kan testlerine( kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, kan lipid düzeyi) ek olarak damar sertliğinin göstergesi olabilecek belirteçlerin ölçümü için kan alınacaktır. Çocuğunuzdan sabah aç karnına ve bir kez kan alınacaktır. Rutin kan testleri için alınacak kanın bir bölümü (1 düz tüp; 7 mL) bu araştırma için kullanılacaktır. Kan alma sırasında, kan

alınan bölgede hematoma (cilt altı kanama) görülebilir. Bunu önlemek için pamukla bası yapılacaktır. Kan alma işlemine ek olarak çalışmaya katılan her çocuğa damar sertliğinin oluşup oluşmadığını görmek için boyun ultrasonografisi yapılacaktır. Boyun ultrasonografisi kan alındıktan hemen sonra yapılacaktır. Kan alma ve ultrasonografi işlemleri en fazla 30 dk sürecektir. Bu işlem bir daha tekrarlanmayacaktır.

Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir. Gönüllü bu çalışmaya katılmayı red etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir. Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında çocuğunuzun ismi kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

**Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.**

**Gönüllünün (veli) ;**

**Adı:**

**Soyadı:**

**Tarih:**

**Tel:**

**İmza:**

**Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin;**

**Adı:**

**Soyadı:**

**Tarih:**

**İmza:**

**Araştırma Yapan Araştırmacının;**

**Adı:** Eylem

**Soyadı:** SEÇKİN BOZKURT

**Tarih:**

**Tel:** 0 505 7689811, 0232 412 2559

**İmza:**

## **BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU (Sağlıklı Gönüllü)**

Sayın anne/baba,

Obezite (şişmanlık), vücutta aşırı yağ depolanması sonucu ortaya çıkan ve çocuklarda fiziksel ve ruhsal sorunlara neden olabilen bir enerji ve metabolizma bozukluğudur. Çocukluk çağında görülen kilo fazlalığı veya obezite, tüm dünyada ve ülkemizde hızla artmaktadır.

Çocukluk çağında obezitenin kontrol altına alınmaması ileri yaşlarda pek çok soruna neden olmaktadır. Bunların başında damar sertliği ve koroner kalp hastalığı gelmektedir. Bu çalışmadaki amacımız obezite tanısı alan çocuklarda, damar sertliği gelişim sürecinde önemli rolü olduğunu düşündüğümüz kandaki bazı belirteçler (Endotel lökosit adezyon molekülü-1 (E-selektin), vasküler hücresel adezyon molekülü-1 (VCAM-1), yağ hücresi yağ asit bağlayıcı protein (A-FABP), adiponektin ile ultrasonografi bulgularını sağlıklı çocuklarla karşılaştırmaktır. Bu belirteçlerin obezitenin yol açtığı önemli sorunlardan biri olan damar sertliğinin erken tespiti ve tedavi yaklaşımı açısından yararlı olacağını düşünüyoruz.

Bu çalışmaya sağlıklı çocuk olarak katılmanız birkaç açıdan önem taşımaktadır: İlk olarak çocuğunuzun kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri ve lipid düzeylerini öğrenmiş olacaksınız. İkincisi, şişman çocukların kan düzeylerinin ve boyun ultrasonografi bulgularının normal olup olmadığını anlamamız için sizinki gibi sağlıklı çocuklar ile karşılaştırılması gereklidir.

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji ve Beslenme, Metabolizma polikliniğine kilo fazlalığı yakınması ile başvuran ve obezite tanısı alan, 10-18 yaş arası 30 çocuk alınacaktır. Kontrol grubu olarak rutin sağlık kontrolü için çocuk polikliniğine başvuran, yaş ve cinsiyet olarak benzer olan 30 sağlıklı çocuk çalışmaya alınacaktır. Bu çalışmada, poliklinikte muayene edilen ve herhangi bir tarama için (kan sayımı, tiroid testleri, kan şekeri, hepatit taraması) kan alınması planlanan sağlıklı çocuğunuzdan damar sertliğinin göstergesi olacağını düşündüğümüz belirteçlerin ölçümü için ilave kan alınacaktır. Çocuğunuzdan sabah aç karnına ve bir kez kan alınacaktır. Rutin kan testleri ve bu çalışmada araştırılacak belirteçler için bir tüp (1 düz tüp; 7 mL) kan alınacaktır. Kan alma sırasında, kan alınan bölgede hematoma (cilt altı kanama) görülebilir. Bunu önlemek

için pamukla bası yapılacaktır. Kan alma işlemine ek olarak çalışmaya katılan her çocuğa damar sertliğinin oluşup oluşmadığını görmek için boyun ultrasonografisi yapılacaktır. Boyun ultrasonografisi kan alındıktan hemen sonra yapılacaktır. Kan alma ve ultrasonografi işlemleri en fazla 30 dk sürecektir. Bu işlem bir daha tekrarlanmayacak.

Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir. Gönüllü bu çalışmaya katılmayı red etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir. Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında çocuğunuzun ismi kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

**Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.**

**Gönüllünün (veli) ;**

**Adı:**

**Soyadı:**

**Tarih:**

**Tel:**

**İmza:**

**Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin;**

**Adı:**

**Soyadı:**

**Tarih:**

**İmza:**

**Araştırma Yapan Araştırmacının;**

**Adı:** Eylem

**Soyadı:** SEÇKİN BOZKURT

**Tarih:**

**Tel:** 0 505 7689811, 0232 412 2559

**İmza:**



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

Tarih ve Sayı: 20.06.2008/ 259

**Etik Kurul Üyeleri**

Prof.Dr.Taner ÇAMSARI  
Prof.Dr.Tunç ALKIN  
Prof.Dr.Mustafa SEÇİLİ  
Prof.Dr.Ayça Arzu SAYINER  
Doç.Dr.M.Hakan ÖZDEMİR  
Doç.Dr.Vesile ÖZTÜRK  
Doç.Dr.Murat DUMAN  
Doç.Dr.Güven ASLAN  
Yard.Doç.Dr.Murat ÖRMEN  
Öğr.Gör.Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN  
Yenüs KARSLI

**Etik Kurul Başkanı**

Prof.Dr.Taner ÇAMSARI

Etik Kurul Sekreteri  
Hatice İÇCI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Etik Kurulumuzun 19 Haziran 2008 tarihi ve 08/14/2008 no.lu toplantısında; 235/260 Protokol numaralı Biyokimya Anabilim Dalı Üyelerinden Prof.Dr.Filiz KURALAY'ın proje yöneticisi ve Araş.Gör.Fyleni Şekkin BOZKURT'un sorumlu olduğu, "Pediatrik obez olgularda serum A-FABP, SVCAM-1, sE-acektin ve adiponektin düzeyleri ile karotis intima media kalınlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Katılanların oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

*Taner Çamsarı*

Prof. Dr. Taner ÇAMSARI  
Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları  
Etik Kurul Başkanı