

Reaktif Oksijen Türleri ve Obezitede Oksidatif Stres

Nihal Büyüksulu¹, Türkan Yiğitbaşı²

¹İstanbul Medipol Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul - Türkiye
²İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Nihal Büyüksulu
İstanbul Medipol Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kavacık Mah. Ekinciler Cad. No:19 Kavacık Kavşağı, Beykoz 34810, İstanbul - Türkiye
Elektronik posta adresi / E-mail address: nbuyuksulu@medipol.edu.tr
Kabul tarihi / Date of acceptance: 28 Nisan 2015 / April 28, 2015

ÖZET

Reaktif oksijen türleri ve obezitede oksidatif stres

Obezite; alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan, tüm dünyada prevalansı endişe verici şekilde artan kronik bir hastalıktır. Obeziteye neden olan etkenlerden biri olan oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROT) ile hücrenin antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlikten ortaya çıkar. Obezitede artış gösteren ROT'lar hipotalamik nöronlar üzerinde etkili olarak, açlık ve tokluğun kontrolünde ve buna bağlı olarak vücut ağırlığının kontrolünde etkili olurlar. ROT arttığında, DNA, protein ve lipidlerin oksidasyonu yoluyla hücre zedelenmesi, nekroz ve apoptoz oluşur. Adipoz dokuda oksidatif stresin artışı obez kişilerde metabolik sendrom gelişmesine neden olur. Diğer yandan kalori kısıtlaması veya egzersiz nedeniyle kilo kaybı oksidatif stresi azaltır. ROT oluşumundan sorumlu enzim sistemleri ve antioksidan sistemlerin hücrede yerleşimi farklılık gösterse de mitokondri ROT oluşumunun en önemli kaynağıdır. Elektron transfer sisteminde, oksidatif fosforilasyon tepkimeleri sonucu oluşan ROT'lar, hücre sinyal mekanizması, hücre çoğalması ve farklılaşması gibi çeşitli fizyolojik olaylarda rol alırlar. Bu derlemede, obezitede artan oksidatif stresin nedenleri literatüre dayalı olarak güncellenmiştir.

Anahtar sözcükler: Obezite, oksidatif stres, reaktif oksijen türleri, serbest radikaller, antioksidan sistem

ABSTRACT

Reactive oxygen species and oxidative stress in obesity

Obesity is a chronic disorder with increasing prevalence worldwide and occurs when energy intake is greater than energy expenditure. Oxidative stress is one of the factors that cause obesity and arises from an imbalance between the reactive oxygen species and cell's antioxidant defense system. Increasing ROS in obesity has an effect on the hypothalamic neurons which are involved in hunger and satiety control and consequently body weight control. On the other hand, weight loss due to calorie restriction or exercise reduces oxidative stress. Although the enzyme systems responsible for ROS formation and antioxidant systems are located in different parts of the cell, mitochondria is the most important source for ROS formation. In electron transfer system, reactive oxygen species forming as a result of oxidative phosphorylation reactions are involved in various physiological processes such as cell proliferation and differentiation. In the present review, the causes of increased oxidative stress in obesity are updated based on the literature.

Key words: Obesity, oxidative stress, reactive oxygen species, free radicals, antioxidant system

GİRİŞ

Organizmanın oksidan-antioksidan dengesinin korunması, sağlıklı bir yaşamın devam ettirilebilmesi için gereklidir. Serbest radikaller normal metabolik süreç esnasında endojen olarak üretilir. Bunun yanında güneş ışınları, radyasyon, sigara, çevre kirliliği gibi ekzojen etkenler de serbest radikallerin oluşumuna neden olmaktadır (1). Serbest radikaller, reaktif yapıları nedeni ile başta lipidler, nükleik asitler ve proteinler olmak üzere tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme ve zarar verme potansiyeline sahiptirler. Örneğin, hücre zar yapısında bozulmaya neden olurlar, enzim etkinliğinde değişiklikler yaparlar, protein ve diğer moleküller ile kovalent bağlar oluştururlar, koenzimlerin

etkilerini yavaşlatırlar, sinir iletimini azaltırlar, DNA zedelenmesi ve buna bağlı mutasyonlar oluştururlar ve lipid peroksidasyonuna neden olurlar.

Serbest radikal oluşumundaki artışa ve/veya antioksidan savunma sistemindeki yetersizliğe bağlı olarak organizmada oksidatif stres gelişir (2,3). Günümüzde oksidatif stresin; ateroskleroz, diyabet, kanser ve yaşlanma gibi birçok hastalığın etiopatogenezinde rolü olduğu bilinmektedir (4).

Serbest Radikaller

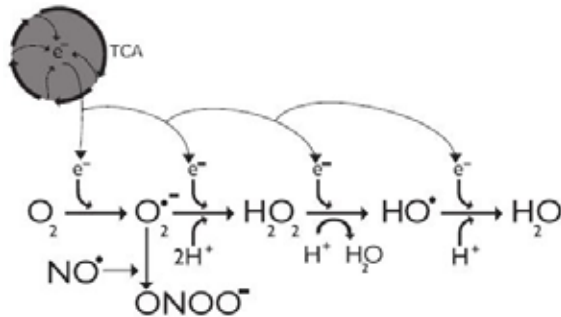
Serbest radikaller dış orbitallerinde ortaklanmamış elektron bulunduran atom, atom grupları veya moleküllerdir. Ömürleri çok kısa olan ve kararsız bir yapı gösteren bu

tanecikler, etrafındaki moleküller ile etkileşime girerek, bir an önce kararlı hale ulaşmak isterler.

Aerobik organizmalar yaşamlarını sürdürmek için oksijene mutlak gereksinim duyarlar. Oksijen mitokondride, elektron transport zinciri tepkimeleri sonucu suya dönüşür. Bu metabolik süreçte, mitokondride oksijenin %2-3 kadarı suya dönüşmeyip, oksijen kaynaklı radikallerin oluşumuna kaynak oluşturur. Oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi ile süperoksit radikali (O_2^-), iki elektron alarak indirgenmesi ile hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşur. Üçüncü elektronun eklenmesi ile yüksek derecede reaktif hidroksil radikali (OH) ve dördüncü elektronun eklenmesi ile su oluşur (Şekil 1).

Bu oksidatif türler normal metabolik yan ürünlerdir. Ancak, plazma zar sistemleri, endoplazmik retikulum, lizozom, peroksizom ve sitozolik enzimlerle de ROT oluşumu gerçekleşir.

Biyolojik sistemlerde oluşan reaktif azot türlerinin (RNT) en önemlisi nitrik oksitir (NO). Damar endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz enzimi aracılığıyla L-arginininden sentezlenir. NO 'nun vücuttaki ROT'lar ile tepkime vererek güçlü bir oksidan olan peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşturduğu (Şekil 1) ve bunun da ilerleyen tepkimelerle OH radikali oluşturduğu ifade edilmektedir (5). Tablo 1'de verilen ROT ve RNT'lerin düşük düzeyleri, patojen mikroorganizmalara karşı savunma mekanizması ve hücreler arası haberleşme gibi biyolojik etkiler gösterirken, yüksek derişimleri DNA, lipit ve proteinlerde zedelenmeye, hatta hücre ölümüne neden olur (6).



Şekil 1: Reaktif oksijen radikalleri ve oksijenden radikal oluşumu

Hücrenin oksidanlara karşı savunma sistemi

Vücutta ROT ve RNT düzeyi doğru oranda tutulmalıdır. Bu nedenle, serbest radikal toksisitesini azaltmak üzere antioksidan sistem devreye girer (7). Bunlar, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz, glutatyon S-transferaz, katalaz, tiyoredoksin redüktaz, peroksi redoksinler (Prx) ve NAD(P)H:ubiquinonoksid redüktaz (NQO1) gibi antioksidan enzimlerdir. Ortamda NADPH yeterince bulunduğu glutatyon redüktaz etkinlik gösterir. Bu moleküllerin oluşumu sitozolde pentoz metabolik yolunun ilk basamağına (glukoz-6P dehidrojenaz) bağlıdır. Antioksidan savunma sistemi kapasitesinin aşılması ve süperoksit radikalinin ortamda aşırı bulunması, ROT oluşmasıyla sonuçlanır (Tablo 2) (8).

Tablo 1'de yer alan enzimlerin dışında son zamanlarda obezite ile ilişkilendirilen diğer antioksidan enzim grupları 'paraoksonazlar (PON)' ve 'peroksiredoksin (PRDX)'lerdir. Paraoksonazlar, PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç izozimden oluşurlar. Başlıca karaciğer ve böbreklerde sentezlenen bu enzimler, yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin (HDL) yüzeyinde yer alırlar. Plazmada LDL ve HDL lipit peroksidasyonunu inhibe ederler. PON1, LDL'yi ve dolaşım hücrelerini oksidatif zedelenmeye karşı korur, bu şekilde arteriyel duvar hücrelerinde inflamatuvar yanıtı önler (9). Bunda C vitamini, E vitamini ve fitokimyasallar gibi diyetle alınan antioksidanlar da etkilidirler. Çinko, mangan ve selenyum antioksidan enzimlerin etkinliği için diyetle alınması gereken önemli besin öğeleridir. SOD mangan, (Mn -SOD), veya bakır ve çinko (Cu -, Zn -SOD) içerirken GPx1-4 ve GPx6 selenyum içerirler.

Peroksiredoksinler (PRDX) tiyoredoksin bağımlı peroksidaz ailesidir. Hücrede hidrojen peroksiti yıkarlar. ROT sinyal mekanizmasında, hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptozun düzenlenmesinde rol alırlar. Antioksidan savunma sisteminde önemli rolü olduğu bildirilen PRDX3,

Table 1: Reaktif oksijen (ROT) ve reaktif azot (RNT) bileşikleri

Radikaller	Radikal olmayanlar
Hidroksil	HO
Alkoksil	RO
Peroksil	ROO
Süperoksit	O_2^-
Nitrikoksit	NO
Azot dioksit	NO_2
	Hidrojen peroksit
	Singlet oksijen
	Ozon
	Hipoklorit asit
	Lipit hidroperoksit
	Peroksinitrit
	H_2O_2
	$*O_2$
	O_3
	$HOCl$
	$LOOH$
	$ONOO^-$

Table 2: Antioksidan savunma sistemi enzimlerinin kataliz ettiği tepkimeler ve eksiklikleri durumunda oluşan oksidatif stres

Antioksidan Savunma Sistemi Tepkimeleri	Antioksidan Sistemi Kapasitesi Açılması Durumunda Tepkimeler
Süperoksit anyon oluşumu $O_2 + e^-$	
Solunum zinciri O_2^-	
<u>ROT'ların enzimatik metabolizmaları</u>	
<i>Süperoksit dismutaz</i> $2O_2^- + 2H^+ \rightarrow O_2 + H_2O_2$ (mitokondri, sitozol)	$O_2^- + H^+ \rightarrow HO_2^-$
<i>Katalaz</i> $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$ (peroksizom)	$O_2^- + HO_2^- + H^+ \rightarrow O_2 + H_2O_2$
<i>Glutasyon peroksidaz</i> $H_2O_2 + 2GSH \rightarrow 2H_2O + GSSG$ (mitokondri, sitozol)	$O_2^- + Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+} + O_2$
<i>Glutasyon redüktaz</i> $GSSG + NADPH + H^+ \rightarrow 2GSH + NADP^+$	$Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + HO^- + HO^-$
<i>Glukoz6P dehidrojenaz</i> $NADP^+ + G6-P \rightarrow 6-P\text{-glukonolakton} + NADPH + H^+$ (sitozol)	$H_2O_2 + O_2^- \rightarrow O_2 + HO^- + HO^-$
<i>Transhidrojenaz</i> $NADH + NADP^+ \rightarrow NAD^+ + NADPH$ (mitokondri)	

mitokondride oluşan H_2O_2 'nin önemli bir kısmını (%90) yok eder (10). Obezlerin adipoz dokularında azaldığı tespit edilmiştir (11).

Serbest radikallerin başlattığı lipit peroksidasyonu

Lipit peroksidasyonu, memeli hücre zarlarında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri tarafından peroksitler, alkoller, aldehitler, hidroksi yağ asitleri, etan, pentan, malondialdehit (MDA) gibi çeşitli ürünlere yıkılması tepkimesidir (12). Zincir tepkimeler şeklinde süren bu yağ asitlerinin peroksidasyonu hücresel zedelenmenin en önemli nedenlerinden birini oluşturur (13). Hücre dışında oluşan serbest radikaller, hücre bileşenleri ile etkileşmeden önce plazma zarını geçmek zorundadırlar. Bu nedenle lipit yapıdaki plazma zarı serbest radikal tepkimesi için kritik bir hedef oluşturur. Oksijen molekülünün lipitlere karşı yüksek bir afinitesi vardır. Oksijen molekülü hemoglobinden ayrıldıktan sonra plazmadaki lipoproteinler ve eritrosit zarındaki lipitlerde çözünmekte ve daha sonra dokularda kullanılmaktadır. Bu sırada zarlarda bulunan doymamış yağ asitlerindeki çift bağlara oksijen bağlanması lipit peroksidasyonuna neden olabilmektedir (14).

Lipit peroksidasyonu, kuvvetli yükseltgen bir radikalın, zar yapısında bulunan çoklu doymamış yağ asidi zincirinde-

ki alfa metilen gruplarından bir hidrojen atomu uzaklaştırılması ve yağ asit zincirinin radikal nitelik kazanması ile başlamaktadır. İlerleme döneminde dayanıksız bir bileşik olan lipit radikalinden, önce lipit konjugedien molekülü, daha sonra da moleküler oksijenin bağlanmasıyla lipit peroksid radikali oluşmaktadır. Lipit peroksid radikali ise, ya başka bir lipit molekülü ile etkileşerek lipit hidroperoksid molekülü oluşturmakta, ya da lipit endoperoksit molekülüne dönüşmektedir. Oluşan lipit peroksid radikalleri, zar yapısındaki diğer çoklu doymamış yağ asitlerini etkileyerek yeni lipit radikallerinin oluşumunu sağlamaktadır. Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan yıkım ürünlerinin en önemlisi olan malondialdehit hücre içindeki çeşitli bileşiklerin işlevsel grupları ile tepkimeye girerek hücre zedelenmesine neden olmaktadır. Çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyon ürünlerinden diğeri F-2 izoprostanlardır (F2-IsoPs) (15). Bir çalışmada beden kitle indeksinin (BKI), F2-IsoPs derişimi ile orantılı olduğu gösterilmiş ve peroksidasyon düzeyi kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek bulunmuştur. Bunun kadınlarda yağ oranının erkeklere göre daha fazla olmasından kaynaklanmış olabileceği ifade edilmiştir (16).

Lipit peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan hücre zedelenmesinin derecesi, hücre içindeki savunma sistemlerinin etkinlik derecelerine bağlıdır. Bu savunma sistemlerini, serbest radikal tutucuları ve antioksidanlar oluşturur. Obez

çocuk ve yetişkinlerde lipit peroksidasyonunun erken tanılabildiğinin kronik komplikasyonları geciktirebileceği ileri sürülmüştür (17).

Obezitede reaktif oksijen türleri (ROT) ve oksidatif stres

Obezitede, mekanik yük ve miyokardiyal metabolizma arttığından, oksijen tüketimi de artar. Dolayısıyla mitokondriyal solunum kaynaklı süperoksit, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit oluşumunda artış görülür. Obezitenin oksidatif stresi uyardığı bilinmektedir (18). Vücut yağ oranı ve beden kitle indeksi (BKİ) ile orantılı olarak obez bireylerde oksidatif zedelenme biyolojik belirteçleri daha yüksek bulunmuştur (19). Kronik aşırı beslenme, yüksek yağ-yüksek karbonhidrat içeren diyet, doymuş yağ asitleri ve trans yağların fazla tüketilmesi, NADPH oksidazlardan süperoksit oluşumu, oksidatif fosforilasyon, gliseraldehid oksidasyonu, protein kinaz C (PKC) etkinliği ve poliolheksamin yolu gibi mekanizmalarla oksidatif stres oluşturur (20,21). Yüksek karbonhidrat-yüksek yağ içeren beslenme sonrasında besinlerin mitokondriyal oksidasyonu ve enerjinin trigliserid olarak depolanması artar. Dolayısıyla obezitede aşırı besin alımına bağlı olarak adipoz dokuda yağ birikimi uyarılır. Oksidatif stres, preadiposit çoğalmasını, adiposit farklılaşmasını ve olgun adiposit büyüklüğünü artırır (22). Obeziteye bağlı oksidatif stres artışı, adipoz dokunun artışı ile orantılıdır. Aşırı yağ birikmesi, yağ hücrelerinden kaynaklanan baskı nedeniyle hücre zedelenmesi oluşturabilir. Hücre zedelenmesi, fazla miktarda sitokinlerin oluşumuyla sonuçlanır. Adipositler ve preadipositler, TNF-alfa, IL-1 ve IL-6 gibi pro-inflamatuvarsitokinlerin kaynağı olarak tanımlanırlar. Sitokinler dokularda lipit peroksidasyonunu artırarak ROT üretimini gerçekleştirirler. Dolayısıyla sitokin derişimindeki artış, oksidatif stres artışından sorumludur (23).

Obezitede artan beden kitle indeksi ve yağ doku miktarı ile TNF- α mRNA ekspresyonu arasında pozitif bir ilişkinin olduğu, aksine kilo kaybı ve yağ dokunun azalması ile TNF- α üretiminin azaldığı gösterilmiştir (24). TNF- α , pro-inflamatuvar sitokin olan IL-6'nın salınımını artırarak ve adiponektin gibi anti-inflamatuvar etkili diğer bir sitokinin salınımını azaltarak sistemik akut faz yanıtına neden olur. Ayrıca süperoksit anyonlarını oluşturmak üzere oksijen ile elektronların etkileşimini artırır (25). IL-1 β , özellikle doku zedelenmesi, enfeksiyon ya da immünolojik olaylara yanıt olarak

monositler tarafından sentezlenen pirojenik bir sitokindir. Son zamanlarda IL-6 gibi pro-inflamatuvar yanıtı sitokinlerin sentezinin artırarak obezitede pro-inflamatuvar yanıtı arttırdığı düşünülmektedir (26). IL-6'nın yağ dokusunda üretimi ve dolaşımdaki miktarı obezite, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnciyle pozitif bir ilişki gösterirken, kilo kaybı ile arasında negatif bir ilişki görülür (24). IL-6 ayrıca lipoprotein lipaz etkinliğini baskılar, hipotalamus düzeyinde iştah ve enerji alımını kontrol eder (27). IL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerine olup, akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur. Akut faz proteini olan C-reaktif protein (CRP) üretiminin önemli bir düzenleyicisi ve uyarandır (24). Bu durum neden obezitenin düşük dereceli bir inflamasyon durumu olduğunu açıklamaktadır (28).

Obez bireylerde gözlenen oksidatif stres artışını açıklayan çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. Lipit ve glukoz metabolizmasının değişimi, kronik inflamasyon (29), doku disfonksiyonu (30), hiperleptinemi (31) ve yemek sonrası anormal ROT oluşumu (32) bunlardan bazılarıdır. Adipositlerde ROT oluşumu insüline yanıt olarak ortaya çıkar (33). Peroksizomal yağ asidi metabolizması, sitokrom P450 mikrozomal tepkimeleri, inflamasyon ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyon gibi oksidatif stresi ortaya çıkaran patofizyolojik koşullarda ROT üretimi artar. Mitokondri, oksidatif fosforilasyon tepkimeleri nedeniyle hücrede en fazla ROT üretilen bölgedir. Bu durum mitokondriyal metabolizmada zedelenmelere ve hastalıklara neden olur. Hücre enerjisinin sağlanmasında önemli mekanizmaları içeren mitokondri aynı zamanda apoptozda da rol alır. Obezitede oksidatif stres nedeniyle ROT üretiminin artmasının yanı sıra yüksek TG derişiminin de adenin nükleotitlerin translokasyonunu inhibe ederek süperoksitlerin oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir (34). Mitokondrinin fonksiyonunu yapamaması nörodejeneratif hastalıklar, obezite, tip 2 diyabet, koroner kalp hastalıkları, hipertansiyon ve kanser dahil birçok hastalığın gelişimine neden olmaktadır (35).

Mitokondride serbest radikal oluşumunu kontrol eden mekanizmalardan biri de, belirli koşullarda protonların, farklı *uncoupling* proteinler (UCP) aracılığıyla mitokondriyal matrikse yeniden giriş yaparak mitokondride serbest radikal oluşumunu etkilemesidir (36). UCP'ler, ROT-bağımlı sinyal mekanizmasında yer alarak ROT oluşumunu yönlendirirler (8). Memeli mitokondrisinde yer alan üç UCP tanımlanmıştır; UCP-1, UCP-2 ve UCP-3. Bunlardan UCP-1 adaptif ter-

mojenez, oksidatif stresin azalması ve ağırlık kontrolünden sorumludur. UCP-2, ATP sentezinin ve yağ asidi metabolizmasının düzenlenmesini kontrol eder; UCP-2 ayrıca serbest yağ asitlerini (FAA) mitokondriyal matriksin dışına gönderir (37). İnsanda sadece iskelet kasında bulunan UCP-3, ısı düzenlenmesinde etkindir (38). Ayrıca, mitokondriyal matrikste serbest yağ asitleri arttığında, bunları zarlar arası boşluğa iterek, mitokondriyi ipotoksiteden korur. Obezite durumunda, oksidasyona duyarlı pankreatik hücelere toksik olan ve insülin salınımında değişiklikleri uyaran FFA artışı, diyabet gelişimiyle sonuçlanır (34).

Adipositler, fizyolojik sınırların dışında bir büyüklüğe ulaştığında ve enerji deposu olarak işlev göremediklerinde lipotoksitate ortaya çıkar (39). Yağ, kalp, kas, karaciğer ve pankreas gibi organlarda birikerek organ disfonksiyonuna neden olur. İntraselüler TG, adenosin nükleotit yer değiştiricisini (ANT) inhibe eder, böylece mitokondride ATP birikmesine neden olur. Mitokondriyal ADP'nin azalması oksidatif fosforilasyon hızını düşürür ve mitokondriyal *uncoupling* elektron akışını ve serbest radikal oluşumunu artırır. Obeziteye bağlı DNA zedelenmesi, protein katlanması, lipid damlası oluşumu ve hepatik kolesterol birikmesi ile eşleştirilen mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, ve endoplazmik retikulum (ER) stresine neden olur (30,40). Fizyolojik koşullarda ER'nin oksidasyonu ile proteinlerin yanlış katlanması, "yanlış katlanmış protein yanıtı"na aktive eder. Eğer bu yanıt uzun süreli olursa, ROT oluşumuna neden olur ve sonrasında FFA'ların ve inflamatuvar yönlendiricilerin salınması ile sonuçlanır (41). Ektopik yağ depoları glukoz taşınımı ve insülin sinyallerini engeller ve insülindeki bu değişimle birlikte iskelet kasında lipid birikir (42). Obezlerde oksidatif stres nedeniyle insülinin biyolojik etkinliği ortadan kalkar. Obez kişilerin dokuları insülin etkisinin bu değişimine dirençlidir (43).

Enerjinin kullanımında önemli rolü olan trisiklik asit döngüsü metabolitlerinin artışı yoluyla elektron transfer sistemine aşırı yük oluşturması nedeniyle ROT üretimi artış gösterir (44). Süperoksit (O_2^-) etkisi kısa süreli iken daha kararlı bir yapıya sahip olan H_2O_2 hücre içine difüze olur. Böylece, ROT üretimi hücrenin belirli bölgelerinde olmasına rağmen, mitokondriyal metabolizma tarafından aşırı üretilen elektronlar, ROT oluşumu yoluyla intraselüler sinyal için kullanılabilirler (45). Oluşan ROT'lar farklı mekanizmalarla hücre zarını geçebilirler. H_2O_2 , plazma zarında *aquaporin* kanallarından, süperoksit radikali ise hücre

zarında anyon kanallarından geçerek intraselüler sinyal olarak rol alırlar (46).

Obez bireylerde, SOD, katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) etkinliği sağlıklı kişilerdekine oranla daha düşüktür (47). Bu durum obeziteye bağlı sağlık sorunları ile ilişkilidir. Yapılan deneysel çalışmalarda, obezlerde antioksidan enzimlerin dışında A, E, C vitaminleri, beta-karoten ve glutatyon gibi antioksidan düzeylerinin de düştüğü gösterilmiştir (21). Organizmada oksidan-antioksidan dengesini etkileyen endojen ve ekzojen pek çok etken vardır. Besinsel etkenler başta olmak üzere, ilaçlar, egzersiz/sedanter yaşam, stres, yaşlanma, doku zedelenmesi ve kronik hastalıklar bu dengenin korunmasında etkilidirler. Besinlerdeki yağın cinsi ve miktarı, besinlerin kalori değeri, demir ve bakır miktarı, hayvansal ve bitkisel besin oranı oksidan-antioksidan dengeyi değiştirmektedir. Antioksidan açıdan zengin besinler, metabolik hastalıklar ve obezitenin önlenmesinde önemlidir. Diyetle alınan toplam antioksidan kapasitesinin adipozite ile ters orantılı olduğu belirtilmiştir (48,49).

İnsan vücudunda adipoz dokuları, sadece enerji depoları olarak değil aynı zamanda adipositokinler veya adipokinler olarak bilinen moleküllerin salınmasında etkin görevi olan endokrin organları olarak rol oynarlar (50). Adipoz doku ve hücrelerinin metabolizma ve immünite üzerine etkileri vardır. Obezitede artış gösteren C reaktif protein (CRP), tümör nekroz faktör alfa (TNF) ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteçler nedeniyle, obezite "hafif dereceli inflamatuvar hastalık" olarak tanımlanır (51,52). Obezlerde, adipoz doku inflamasyonu, metabolik sendrom, diyabet, kardiyovasküler hastalıkları ve kanser gibi çeşitli hastalıkların patojenezinde önemli etken olarak yer alır (53). Bütün bu hastalıkların ise oksidatif stres ile ilişkili olduğunu gösteren çeşitli araştırmalar bulunmaktadır (50). Obezitede, ROT'ların aşırı üretilmesi ve antioksidan sisteminin yetersiz kalması nedeniyle oksidatif stres artar, dolayısıyla protein, lipid ve DNA'da zedelenmeler ortaya çıkar (54). Vücut yağ oranı düşürüldüğünde oksidan belirteçlerin iyileştiği ve antioksidan etkinliğinin arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle erken obezite, oksidatif stres ve leptin artışıyla karakterize edilmektedir (55).

SONUÇ

Fazla enerji alınması nedeniyle yağ dokusu artışı olarak tanımlanan obezite, dünyada ve ülkemizde gün geçtikçe artan, önemli bir sağlık sorunudur. Obezite oluşumunda,

enerji dengesini düzenleyen mekanizmaları etkileyen, çevresel ve genetik etkenler rol oynar. Yeme davranışı, iştah ve tokluk arasındaki dengenin kurulması obezite gelişimine etki eden faktörlerdir. Obez kişilerde aşırı beslenmeye bağlı olarak metabolik yük ve bunun sonucunda metabolik yolların aşırı yüklenmesine bağlı olarak serbest radikal oluşumu artar. Obez bireylerde ROT'ların artması oksidatif strese neden olur. Serbest radikallerin sebep olduğu olumsuzluklar, hücrenin antioksidan savunma sistemi ve besin

yoluyla alınan antioksidanlar ile ortadan kaldırılır. Ancak uzun süreli obezite durumunda, antioksidan sistem enzimleri daha düşüktür. Obezitede, oksidan ve antioksidan savunma sistemleri arasındaki bu dengesizlik hücre zedelenmesine ve tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasına neden olur. Obezite, oluşumuna etki eden olan unsurlar, beslenme ile ilişkisi ve sonuçları açısından incelenmeye devam edilecek konular arasında önemli yer tutmaya devam edecektir.

KAYNAKLAR

1. Sarma AD, Mallick AR, Ghosh AK. Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. *Int J Pharma Sci Res.* 2010;1(3):185-192.
2. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev.* 2010;4(8):118-126.
3. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84.
4. Neeraj, Pramod J, Singh S, Singh J. Role of free radicals and antioxidants in human health and disease. *Int J Curr Res Rev.* 2013;5(19):14-22.
5. Rayner BS, Hua S, Sabaretnam T, Witting PK. Nitric oxide stimulates myoglobin gene and protein expression in vascular smooth muscle. *Biochem J.* 2009;423(2):169-177.
6. Brown GC, Borutaite V. Nitric oxide, mitochondria, and cell death. *IUBMB Life.* 2001;52(3-5):189-195.
7. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002;82(1):47-95.
8. Casteilla L, Rigoulet M, Penicaud L. Mitochondrial ROS metabolism: modulation by uncoupling proteins. *IUBMB Life.* 2001;52(3-5):181-188.
9. Ruperez AI, Gil A, Aguilera CM. Genetics of oxidative stress in obesity. *Int J Mol Sci.* 2014; 15(2):3118-3144.
10. Cox AG, Winterbourn CC, Hampton MB. Mitochondrial peroxiredoxin involvement in antioxidant defense and redox signaling. *Biochem J.* 2010;425(2):313-325.
11. Huh JY, Kim Y, Jeong J, Park J, Kim I, Huh KH, Kim YS, Woo HA, Rhee SG, Lee KJ, Ha H. Peroxiredoxin 3 is a key molecule regulating adipocyte oxidative stress, mitochondrial biogenesis, and adipokine expression. *Antioxid RedoxSignal.* 2012;16(3):229-243.
12. Ayala A, Munoz MF, Arguelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;360438:1-31.
13. Repetto M, Semprine J, Boveris A. Chapter 1 Lipid peroxidation: chemical mechanism, biological implications and analytical determination, *Lipid Peroxidation*, Dr. Angel Catala (Ed), ISBN 978-953-51-0716-3, Published: August 29, 2012 under CC BY 3.0 license. <http://dx.doi.org/10.5772/45943>.
14. Wong-ekkabut J, Xu Z, Triampo W, Tang I-M, Tieleman DP, Monticelli L. Effect of lipid peroxidation on the properties of lipid bilayers: a molecular dynamics study. *Biophys J.* 2007;93(12):4225-4236.
15. Yina H, Coxa BE, Liub W, Porter NA, Morrow JD, Milne GL. Identification of intact oxidation products of glycerophospholipids in vitro and in vivo using negative ion electrospray iontrap massspectrometry. *J Mass Spectrom.* 2009;44(5):672-680.
16. Block G, Dietrich M, Norkus EP, Morrow JD, Hudes M, Caan B, Packer L. Factors associated with oxidative stress in human populations. *Am J Epidemiol.* 2002;156(3):274-285.
17. Lima SC, Arrais RF, Almeida MG, Souza ZM, Pedrosa LF. Plasma lipid profile and lipid peroxidation in overweight or obese children and adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2004;80(1):23-28.
18. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2004;114(12):1752-1761.
19. Pihl E, Zilmer K, Kullisaar T, Kairane C, Magi A, Zilmer M. Atherogenic inflammatory and oxidative stress markers in relation to overweight values in male former athletes. *Inter J Obes (Lond).* 2006;30(1):141-146.
20. Sies H, Stahl W, Sevanian A. Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. *J Nutr.* 2005;135(5):969-972.
21. Savini I, Catani MV, Evangelista D, Gasperi V, Avigliano L. Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *Int J Mol Sci.* 2013;14(5):10497-10538.
22. Le Lay S, Simard G, Martinez MC, Andriantsitohaina R. Oxidative stress and metabolic pathologies: from an adipocentric point of view. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;908539:1-18.
23. Avignon A, Hokayem, Bisbal C, Lambert K. Dietary antioxidants: do they have a role to play in the on going fight against abnormal glucose metabolism? *Nutrition.* 2012;28(7-8):715-721.
24. Emekli N, Yiğitbaşı T. Klinik biyokimya, Akademi Ajans Matbaa 1. Baskı 2015, İstanbul.

25. Wang B, Trayhurn P. Acute and prolonged effects of TNF- α on the expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture. *Pflügers Arch*. 2006;452(4):418-427.
26. Stienstra R, Tack CJ, Kanneganti TD, Joosten LA, Netea MG. The inflammasome puts obesity in the danger zone. *Cell Metab*. 2012;15(1):10-18.
27. Stenlof K, Wernstedt I, Fjallman T, Wallenius V, Wallenius K, Jansson JO. Interleukin-6 levels in the central nervous system are negatively correlated with fat mass in overweight/obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4379-4383.
28. Yiğitbaşı T, Baskın Y, Afacan G, Harmanda A. Obez hastalarda büyüme hormonu, leptin, amilin, glukagon benzeri peptid-1 düzeyleri ile insülin direnci arasındaki ilişki. *Turk J Biochem*. 2010;35(3):177-182.
29. Bondia-Pons I, Ryan L, Martinez JA. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. *J Physiol Biochem*. 2012;68(4):701-711.
30. Serra D, Mera P, Malandrino MI, Mir JF, Herrero L. Mitochondrial fatty acid oxidation in obesity. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(3):269-284.
31. Bełtowski J. Leptin and the regulation of endothelial function in physiological and pathological conditions. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012;39(2):168-178.
32. Le NA. Lipoprotein-associated oxidative stress: a new twist to the postprandial hypothesis. *Int J Mol Sci*. 2015;16(1):401-419.
33. Mahadev K, Motoshima H, Wu X, Ruddy JM, Arnold RS, Cheng G, Lambeth JD, Goldstein BJ. The NAD(P)H oxidase homolog Nox4 modulates insulin-stimulated generation of H₂O₂ and plays an integral role in insulin signal transduction. *Mol Cell Biol*. 2004;24(5):1844-1854.
34. Monteiro R, Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators Inflamm*. 2010;1-10.
35. Chinnery PF. Mitochondrial disorders overview. 2000 Jun 8 [Updated 2014 Aug 14]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LH, Bird TD, Fong CT, Smith RJH, Stephens K. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/>
36. Martinez J. Mitochondrial oxidative stress and inflammation: A slalom to obesity and insulin resistance. *J Physiol Biochem*. 2006;62(4):303-306.
37. Mainese K, Morhan S, Chong Z. Oxidative stress biology and cell injury during type 1 and 2 diabetes mellitus. *Curr Neurovasc Res*. 2007;4(1):63-71.
38. Brondani LA, Assmann TS, Coutinho G, Duarte K, Gross JL, Canani LH, Crispim D. The role of the uncoupling protein 1 (UCP1) on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2012;56(4):215-225.
39. Karpe F, Dickmann JR, Frayn KN. Fatty acids, obesity, and insulin resistance: Time for a reevaluation. *Diabetes*. 2011;60(10):2441-2449.
40. Yuzefovych LV, Musiyenko SI, Wilson GL, Rachek LI. Mitochondrial DNA damage and dysfunction, and oxidative stress are associated with endoplasmic reticulum stress, protein degradation and apoptosis in high fat diet-induced insulin resistance mice. *PLoS One*. 2013;8(1):e54059:1-8.
41. Wang S, Kaufman RJ. How does protein misfolding in the endoplasmic reticulum affect lipid metabolism in the liver? *Curr Opin Lipidol*. 2014;25(2):125-132.
42. Coen PM, Goodpaster BH. Role of intramyocellular lipids in human health. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23(8):391-398.
43. Olivares-Corichi IM, Viquez MJ, Gutierrez-Lopez L, Ceballos-Reyes GM, Garcia-Sanchez JR. Oxidative stress present in the blood from obese patients modifies the structure and function of insulin. *Horm Metab Res*. 2011;43(11):748-753.
44. Wellen KE, Thompson CB. Cellular metabolic stress: considering how cells respond to nutrient excess. *Mol Cell*. 2010;40(2):323-332.
45. Rigoulet M, Yoboue ED, Devin A. Mitochondrial ROS generation and its regulation: mechanisms involved in H₂O₂ signaling. *Antioxid Redox Signal*. 2011;14(3):459-468.
46. Fischer AB. Redox signaling across cell membranes. *Antioxid Redox Signal*. 2009;11(6):1349-1356.
47. Ozata M, Mergen M, Oktenli C, Aydin A, Sanisoglu SY, Bolu E, Yilmaz MI, Sayal A, Isimer A, Ozdemir IC. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clin Biochem*. 2002;35(8):627-631.
48. Hermsdorff HHM, Puchau B, Volp ACP, Barbosa KBF, Bressan J, Zulet MA, Martinez JA. Dietary total antioxidant capacity is inversely related to central adiposity as well as to metabolic and oxidative stress markers in healthy young adults. *Nutr Metab (Lond)*. 2011;8:59:1-8.
49. Bahadoran Z, Golzarand M, Mirmiran P, Shiva N, Azizi F. Dietary total antioxidant capacity and the occurrence of metabolic syndrome and its components after a 3-year follow-up in adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *Nutr Metab (Lond)*. 2012;9:70:1-9.
50. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G, Gitto E, Arrigo T. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int J Mol Sci*. 2014;16(1):378-400.
51. Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: What starts the fire? *J Clin Investig*. 2006;116:33-35.
52. Khaodhiar L, Ling PR, Blackburn GL, Bistrian BR. Serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein correlate with body mass index across the broad range of obesity. 2004;28(6):410-415.
53. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*. 2003;289(1): 76-79.
54. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroğlu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J*. 2003;17(10):1195-1214.
55. Galili O, Versari D, Sattler KJ, Olson ML, Mannheim D, McConnell JP, Chade AR, Lerman LO, Lerman A. Early experimental obesity is associated with endothelial dysfunction and oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(2):H904-H911.