

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

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA
PARAOKSONAZ 1 AKTİVİTELERİ VE
FENOTİPLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SEMRA TÜRKOĞLU

ELAZIĞ - 2006

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Necip İLHAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Necip İLHAN

Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. M. Ferit GÜRSU

Danışman

Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Necip İLHAN _____

Prof. Dr. M. Ferit GÜRSU _____

Prof. Dr. Gıyasettin BAYDAŞ _____

Doç. Dr. İhsan HALİFEOĞLU _____

Doç. Dr. Nevin İLHAN _____

TEŞEKKÜR

Tez konusunun seçimi ve yönlendirilmesinde yardımlarını gördüğüm tez danışmanım sayın Prof.Dr. M. Ferit GÜRSU'ya, laboratuvarın bütün imkanlarından faydalanmamı sağlayan Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr. Necip İLHAN'a, çalışmalarında bana destek olan Anabilim Dalımız öğretim üye ve yardımcılarına, tezle ilgili istatistiki çalışmalarında bana büyük kolaylık sağlayan Sayın Yrd.Doç.Dr. Ferdane OĞUZÖNCÜL'e, Metabolik Sendromlu hastaların seçiminde yardımcı olan Endokrinoloji Kliniği Öğretim Üyesi Sayın Yrd.Doç.Dr. Yusuf ÖZKAN'a, laboratuvar çalışmalarında benden desteğini esirgemeyen sayın Funda GÜLCÜ ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Ayrıca tezin yazımı sırasında büyük yardımını ve desteğini gördüğüm eşim İsmail TÜRKOĞLU'na ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen anneme ve babama teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	3
3. GİRİŞ.....	5
3.1. Metabolik Sendromun (MES) Tanımı	6
3.1.1. Metabolik Sendromda Patogenez.....	8
3.1.2. Fiziopatoloji.....	10
3.1.2.1. İnsülin Direnci.....	11
3.1.2.2. İnsülin Direnci ve Viseral Obezite.....	12
3.1.2.3. İnsülin Direnci ve Aterojenik Dislipidemi.....	13
3.1.2.4. İnsülin Direnci ve Diabetes Mellitus.....	14
3.1.2.5. İnsülin Direnci ve Hipertansiyon.....	16
3.1.2.6. İnsülin Direnci ve Hiperkoagulabilite.....	17
3.1.3. Metabolik Sendromun Prevalansı.....	19
3.2. Lipidler.....	21
3.2.1. Lipid Türleri Yapısı ve Fonksiyonu.....	23
3.2.1.1. Trigliseritler	23
3.2.1.2. Fosfolipidler.....	23
3.2.1.3. Kolesterol.....	24
3.2.2. Lipoproteinler ve Fonksiyonları.....	24
3.2.2.1. Şilomikronlar.....	25
3.2.2.2. Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (VLDL).....	25

3.2.2.3.Orta Dansiteli Lipoproteinler (IDL).....	25
3.2.2.4.Düşük Dansiteli Lipoproteinler (LDL).....	26
3.2.2.5.Yüksek Dansiteli Lipoproteinler (HDL).....	26
3.2.3.Ateroskleroz ve Risk Faktörleri.....	27
3.3.Paraoksonaz (PON1).....	28
3.3.1.Kimyasal Yapısı.....	29
3.3.2.Substratları.....	30
3.3.3.Sentez ve Sekresyonu.....	32
3.3.4.Diyet ve Çevresel Faktörlerin Etkisi.....	32
3.3.5.Genetik Polimorfizm.....	33
3.3.6.Fonksiyonel Önemi.....	34
3.3.6.1.Hidrolitik Aktivite	34
3.3.6.2.Oksidatif veya Peroksidatif Aktivite.....	35
3.3.7.Hastalıklarda PON1 Aktivitesi.....	38
3.3.8.Amaç.....	40
4.MATERYAL VE METOD.....	41
4.1.Paraoksonaz Aktivitesi Tayini.....	43
4.2. Arilesteraz Aktivitesi Tayini.....	45
4.3. İstatistiksel Analiz.....	46
5.BULGULAR.....	47
6.TARTIŞMA.....	69
7.KAYNAKLAR.....	86
8.ÖZGEÇMİŞ.....	94

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. ATP III'e göre Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	7
Tablo 2. Metabolik Sendromun Klinik Yansımaları.....	7
Tablo 3. Metabolik Sendrom ile Eş Anlamlı Olarak Kullanılan Başlıca Terimler.....	8
Tablo 4: Farklı Populasyonlarda PON1 Fenotiplerinin Karşılaştırılması.....	31
Tablo 5. PON 1 Aktivitesi Ölçümü.....	44
Tablo 6. ARE Aktivitesi Ölçümü.....	45
Tablo 7: Metabolik Sendrom ve Kontrol Grubuna Ait Bireylerin Demografik Özellikleri.....	47
Tablo 8: Metabolik Sendrom ve Kontrol Gruplarında Ölçülen Diğer Parametreler.....	49
Tablo 9: Grupların Fenotipik Olarak Dağılımı.....	50
Tablo 10: MES'de Parametrelerin Fenotiplere Göre Dağılımı.....	51
Tablo 11: Serum PON1 Düzeyleri ile Parametreler Arasındaki İlişki.....	52
Tablo 12: Serum PON1 Aktivitesi İle MES'in Kriter Sayısı Arasındaki İlişki....	56
Tablo 13: MES'li Hastalarda Serum PON1 Aktivitesi İle Yaş Arasındaki İlişki.....	56

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1: PON1'in Standart Eğrisi.....	44
Şekil 2: ARE'nin Standart Eğrisi.....	46
Şekil 3. Kontrol grubu ve Metabolik Sendrom grubu arasında serum PON1 aktivite düzeyleri.....	57
Şekil 4. Kontrol grubu ve Metabolik Sendrom grubu arasında serum ARE aktivite düzeyleri.....	57
Şekil 5. Metabolik Sendrom'da serum PON1 ile ARE arasındaki ilişki	58
Şekil 6. Metabolik Sendrom'da serum PON1 ile Glukoz arasındaki ilişki	58
Şekil 7. Metabolik Sendrom'da serum PON1 ile Total Kolesterol arasındaki ilişki.....	59
Şekil 8. Metabolik Sendrom'da serum PON1 ile HDL-K arasındaki ilişki.....	59
Şekil 9. Metabolik Sendrom'da serum PON1 ile LDL-K arasındaki ilişki.....	60
Şekil 10. Metabolik Sendrom'da serum PON1 ile VLDL-K arasındaki ilişki.....	60
Şekil 11. Metabolik Sendrom'da serum PON1 ile Triglicerid arasındaki ilişki.....	61
Şekil 12. Metabolik Sendrom'da serum PON1 ile AST arasındaki ilişki.....	61
Şekil 13. Metabolik Sendrom'da serum PON1 ile ALT arasındaki ilişki.....	62
Şekil 14. Metabolik Sendrom'da serum PON1 ile GGT arasındaki ilişki.....	62
Şekil 15. Metabolik Sendrom'da serum PON1 ile Ürik Asit arasındaki ilişki.....	63
Şekil 16. Metabolik Sendrom'da serum PON1 ile İnsülin arasındaki ilişki.....	63
Şekil 17. Metabolik Sendrom'da serum PON1 ile C-peptid arasındaki ilişki.....	64

Şekil 18. Metabolik Sendrom’da serum PON1 ile VKİ arasındaki ilişki.....	64
Şekil 19. Metabolik Sendrom’da serum PON1 ile Sistolik Kan Basıncı arasındaki ilişki.....	65
Şekil 20. Metabolik Sendrom’da serum PON1 ile Diastolik Kan Basıncı arasındaki ilişki.....	65
Şekil 21. Metabolik Sendrom’da serum PON1 ile Bel Çevresi arasındaki ilişki..	66
Şekil 22. Metabolik Sendrom’da serum PON1 ile HOMA arasındaki ilişki.....	66
Şekil 23. Metabolik Sendrom’da serum PON1 ile Yaş arasındaki ilişki.....	67
Şekil 24. MES’li Hastalarla Kontrol Grubu Arasında Çizilen ROC Eğrisi.....	67

KISALTMALAR

Apo A: Apolipoprotein A

ARE: Arilesteraz

AS: Ateroskleroz

ASKVH: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık

ATPIII: Adult Treatment Panel III (Yetişkin Tedavi Paneli III)

DKB:Diastolik Kan Basıncı

DM: Diabetes Mellitus

GGT: Gama Glutamiltransferaz

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

Hb: Hemoglobin

HOMA (Homeostasis Model Assessment): Homeostazi Örnek Ölçümleri

Htc: Hematokrit

IDL: Ara Dansiteli Lipoprotein

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KG: Kontrol Grubu

KKH: Koroner Kalp Hastalığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LDH: Laktat Dehidrojenaz

LDL: Düşük Dansiteli Lipoproteinler

LPL: Lipoprotein Lipaz

MES: Metabolik Sendrom

METSAR: Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması

NCEP(National Cholesterol Education Program): Ulusal Kolesterol Eğitim Programı

NIDDM: İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PAF-AH: Platelet Aktive Edici Faktör Asetilhidrolaz

PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü

PON1: Paraoksonaz 1

PON2: Paraoksonaz 2

PON3: Paraoksonaz 3

SKB:Sistolik Kan Basıncı

SYA: Serbest Yağ Asidi

TBARS: Tiyo Barbitürik Asit ile Reaksiyon Veren Maddeler

TURDEP: Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışması

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

WHO(World Healty Organization): Dünya Sağlık Örgütü

1. ÖZET

Metabolik sendrom, insülin direncinin ile oluşan metabolik düzensizliklerin bir grubudur. Metabolik sendromun yaygınlığı gün geçtikçe artmaktadır ve bazı araştırmalara göre son 5 yılda %100 oranında artmıştır. Dislipidemi, abdominal obezite, yüksek kan basıncı, prediyabet ve serum HDL düzeylerindeki düşüklük metabolik sendromun önemli komponentleridir. Genetik, yaşam tarzı ve çevresel faktörler de metabolik sendromun artışında önemli bir role sahip olabilir. İnsülin rezistansına bağlı gelişen metabolik değişikliklerden kaynaklanan oksidatif stresin metabolik sendromun komplikasyonlarının oluşmasına katkıda bulunmaktadır.

Paraoksonaz (PON1) yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile ilişkili antioksidan bir enzimdir. Düşük PON1'in, dislipidemi, diabetes mellitus, ilerlemiş yaş, hipertansiyon, düşük HDL-kolesterol seviyesi ve artmış oksidatif stresle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu tez çalışmasında metabolik sendromlu hastaların serum Paraoksonaz (PON1) ve Arilesteraz (ARE) aktivite düzeyleri ile total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, VLDL, glukoz, insülin, ürik asit, C-peptit, AST, ALT, GGT ve tam kanda Hb, Htc, PLT düzeyleri ölçülmüş ve metabolik sendrom tanı kriterleri ile serum PON1 aktivite düzeyleri arasındaki ilişki incelenerek PON1 aktivitesinin metabolik sendromun bir parçası olup olmadığı araştırılmıştır. Metabolik sendromlu hastalarda PON1 aktivitesi ve fenotipleri ilk kez bu çalışmada gösterilmiştir.

Metabolik sendromlu hastalarda serum PON1 aktivitesi metabolik sendromlu olmayan bireylerdeki serum PON 1 aktivitesine göre anlamlı olarak

daha düşük ($p<0.05$), HDL hariç lipid düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). MES'li hastaların serum glukoz, total kolesterol, LDL, VLDL, trigliserid, GGT, ürik asit, insülin, C-peptid, VKİ, sistolik kan basıncı ve bel çevresi değerleri kontrol grubuna göre yüksek, HDL-kolesterol değeri ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Fenotipleri belirlemede PON1/ARE aktivitelerinin kümülatif oranları belirlenerek 3 fenotipin varlığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmada metabolik sendromlu hastalarda daha düşük antioksidan PON1 enzimatik aktivitesi, artmış lipid düzeyleri, HDL-kolesteroldeki azalma ve artan glukoz düzeyleri ile anlamlı bir ilişki bulunması metabolik sendromun erken tanı ve tedavisinde önemli yer tutabilir.

Anahtar Kelimeler: Metabolik Sendrom, Paraoksonaz, Arilesteraz, Fenotip.

2. ABSTRACT

Metabolic syndrome is a constellation of metabolic disorders that exists with insulin resistance. The prevalence of the metabolic syndrome is increasing day by day, and some evidence indicates that it has risen at the rate of %100 in ratio in the 5 last years. Dyslipidemia, abdominal obesity, high blood pressure, diabetes mellitus and decrease in serum HDL levels are important components in the pathogenesis of the metabolic syndrome. Genetics, lifestyle, and environmental factors may also have a significans in the increase of metabolic syndrome. There is that the degree of metabolic syndrome developed depending on insulin resistance related to oxidative stres contributes to the development of complications.

Paraoxonase (PON1) is an antioxidant enzyme closely associated with high-density lipoproteins. Low PON1 has been shown to be related with dyslipidemia, diabetes mellitus, advancing age, hypertension, level of low HDL-cholesterol and increased oxidative stress. In this study, the subjects with metabolic syndrome serum levels of PON 1 and ARE activities and total cholesterol, triglyceride, LDL, HDL, VLDL, glucose, insulin, üric asid, C-peptid, AST, ALT, GGT and blood Hb, Htc, PLT levels are measured, and the relation between diagnostic criteria of metabolic syndrome and serum PON1 activity levels was investigated and whether PON 1 activity is a part of MES or not is investigated. The PON1 activity and phenotype has been demonstrated in metabolic syndrome for the first time in this study.

The serum PON1 activity in subject with metabolic syndrome has been found to be significantly lower ($p<0.05$), and lipid concentrations significantly higher in subjects with the metabolic syndrome compared with unaffected subjects ($p<0,05$). Serum glucose, total cholesterol, LDL, VLDL, triglyceride, GGT, üric asid, insulin, C-peptid, BMI, systolic blood pressure and waist circumference have been found to be significantly higher, and HDL-cholesterol to be significantly lower, in subjects with the metabolic syndrome compared with unaffected subjects ($p<0.05$). In determining the phenotype the ratio of PON1/ARE activity has been fixed and thus the existence of 3 phenotype has been shown.

In summary, PON1 enzymatic activity which are lower antioxidant in the subjects with metabolic syndrome, increased lipid levels, low HDL-cholesterol and increased glucose levels discovered significant correlate that PON1 can hold an important place in the medical treatment an early diagnosis of metabolic syndrome.

Key Words: Metabolic Syndrome, Paraoxonase, Arylesterase, Phenotype.

3. GİRİŞ

Çağımızın hastalığı haline gelen metabolik sendromun (MES) hızla yaygınlaşmasında, sanayileşmiş modern toplum üyelerinin hareketsiz yaşam tarzını benimsemeleri ve beslenme alışkanlıklarını değiştirmeleri sonucu oluşan çevresel etkenlerin yanısıra, kalıtımla gelen bazı özellikler de rol oynamaktadır. Metabolik sendrom, patogenezinde en önemli neden insülin rezistansıdır (38). İnsülin Direnç Sendromu veya "Sendrom X" olarak bilinen bu durum, hiperinsülinemi, hiperglisemi, hipertansiyon ve dislipidemi (düşük HDL düzeyleri, artmış serbest yağ asidi düzeyleri ve hipertrigliseridemi) içermektedir.

İlk defa 1988 yılında Dr. Reaven bu sendromun komponentlerini derlemiş ve tam olarak bilinmeyi ifade eden X harfi ile simgeleyip "Sendrom X" adını vermiştir. Dr. Reaven tarafından derlenen Sendrom X hakkındaki bilgiler artınca bilinmeyi ifade eden X harfi tanımlamadan çıkartılmış ve değişik isimler verilmiştir (Tablo 3) (27).

Tıp dünyası obezite, tip2 diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi kapsayan "Sendrom X" olarak tanımlanan metabolik sendromu yüzyılın ölümcül hastalığı olarak belirlemiştir. Bu dört elemanın hepsi, bilindiği gibi kardiovasküler bir risk faktörüdür ve Aterosklerotik Kalp Hastalığı (ASKVH) geliştirip ölüme neden olabilir (27).

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri, kalıtsal özellikler (yaş, cinsiyet, genetik yatkınlık), patolojik özellikler (diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, viseral obesite, hiperkoagulabilite) ve alışkanlıklar (aşırı sigara içilmesi, uygunsuz beslenme, hareketsiz yaşam tarzı, ilaçlar vb.)

olmak üzere üç ana başlık altında toplanabilir. MES'i oluşturan komponentlerin aterosklerozun fizyolojik risk faktörleri ile bu şekilde örtüşmesi; bu sendromun önlenmesi, tanısı ve tedavisini kardiyovasküler alanda son yılların en önemli ve en güncel konularından biri haline getirmiştir (77).

3.1. Metabolik Sendromun Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1998 yılında metabolik sendromu, diyabet, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı veya insülin direnci ile birlikte, hipertansiyon ($>160/90$ mmHg), hiperlipidemi, santral obezite (bel çevresi) ve mikroalbuminüriden en az ikisinin birlikte görülmesi olarak tanımlanmıştır (3). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı [National Cholesterol Education Program (NCEP)] Uzman Paneli, 2001 yılında yetişkinlerde yüksek kan kolesterolü tespiti, değerlendirme ve tedavisi raporunu (ATP III) hazırlamıştır (12). Bu raporda, metabolik sendrom tanısı için tabloda belirtilen beş kriterden üçünün bir arada bulunmasının yeterli olduğu bildirilmiştir (Tablo 1).

ATP III, bu kriterlerden ayrı olarak metabolik sendrom bileşenlerini de tanımlamıştır. Bu bileşenler arasında kriterlere yansımamış olan, ama her yeni çalışmayla artan bir ilgiyle karşılanan iki konu daha vardır: Bunlar; proinflamatuvar durum ve protrombotik durumdur (38).

"National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)" çalışmasının verilerinden yararlanılarak yapılan bir analizde, metabolik sendrom tanımı WHO kriterlerine göre yapılmış olan hastalar ile, ATP III

raporuna göre yapılanlar arasında kardiyovasküler hastalık prevalansı bakımından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır (22).

Tablo 1. ATP III'e Göre Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (38).

<u>Risk faktörü</u>	<u>Tanım</u>
Abdominal obezite (bel çevresi)	
Erkek	> 102 cm
Kadın	> 88 cm
Trigliserid	> 150 mg/dL
HDL	
Erkek	< 40 mg/dL
Kadın	< 50 mg/dL
Kan basıncı	≥ 130/85 mmHg
Açlık plazma glukoza	110-125 mg/dL

Tablo 2. Metabolik Sendrom'un Klinik Yansımaları.

●Diabetes mellitus	●Hiperürisemi
●Dislipidemi	●Yağlı karaciğer sendromu
●Esansiyel Hipertansiyon	●Polikistik over sendromu
●Hiperkoagulabilite	●Uyku apnesi
●Viseral obezite	●İnflamasyon

MES'i oluşturan beş ana komponent dışında temelinde insülin direncinin rol oynadığı düşünülen bir çok klinik tablo da bu sendromun klinik yansımaları olarak kabul edilmektedir (22) (Tablo 2).

Tablo 3. Metabolik Sendrom ile Eş Anlamli Olarak Kullanılan Başlıca Terimler.

-
- Plurimetabolik Sendrom
 - İnsülin Direnci Sendromu
 - Dismetabolik Sendrom
 - Reaven Sendromu
 - Ölümcül Dörtlü
 - Yeni Dünya Sendromu
 - Polimetabolik Sendrom
-

3.1.1. Metabolik Sendromda Patogenez

Metabolik sendromun etyolojisi obezite ve yağ dokusu bozuklukları, insülin direnci ve bağımsız faktörler (vasküler, hepatik ve immünolojik kökenli moleküller gibi) olarak üç kategoride incelenebilir (38).

Metabolik sendrom bileşenlerini taşıyan birçok insanda, insülin aracılı glukoz metabolizması bozuklukları olduğu epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmiştir. Fakat her obez olanda insülin direnci olmadığı veya insülin direnci olanlarda da metabolik sendromun değişik fenotiplerde olabildiği anlaşılınca, genetik mirasın etkisinin araştırılması önem kazanmıştır. Gerçekten

de farklı etnik gruplarda yapılan çalışmalar bunu doğrular niteliktedir. Örneğin; obezite ve insülin direncinin sık görüldüğü bir popülasyon olan Pima yerlilerinde; tip 2 diabetes mellitus (DM) sıklığı artmışken, hiperlipidemi ya da hipertansiyon prevalansı yüksek değildir (10,36,37). Metabolik sendrom bileşenlerinin değişkenliğini başka etnik gruplarda da gösteren çalışmalar vardır (17,88). Bütün bu veriler, insülin direncinden başlayıp metabolik sendroma giden yolda henüz hepsi tam olarak tespit edilmese de başka işaretlerin olduğu düşüncesini desteklemektedir (38).

Adipoz dokunun bir enerji deposu olmak dışında, dolaşıma birçok peptid kompleman faktörü ve sitokin salgılayan bir endokrin organ görevi gördüğünün keşfi, devrim niteliğindedir. Normal insülin etkisi, insülinin hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanıp, reseptörün intrinsek tirozin kinaz aktivitesini başlatmasıyla gerçekleşir. Yakın zamanda yapılmış çalışmalar, SYA'nın insülin direnci patogeneziindeki rolleri hakkında fikir vermektedir. SYA'ları hem kas dokusunda glukoz alımını azaltmak hem de karaciğerden glukoz çıkışını arttırmak yönünde insülin karşıtı etkiler sergilemektedirler. Her iki dokuda da SYA'ların hücrede açıl koenzim A (CoA) türevlerinin miktarını arttırdıkları ve artan açıl CoA'nın da normal tirozin fosforilasyon kaskadına karşı çalışan serin kinaz moleküllerinin etkisini arttırdığı anlaşılmıştır (94). Obez insanlardaki "ektopik adipoz doku" (hedef organlarda biriken trigliserid) sözü edilen açıl CoA moleküllerinin önemli bir kaynağıdır (81).

Adiponektin, yağ dokusunun salgıladığı bir plazma proteindir. Plazmadan glukozun, trigliseridlerin ve SYA'ların temizlenmesini kolaylaştırır ve karaciğerde glukoz üretimini baskılar (11). Ayrıca, hasarlı damarların duvarında

birikerek, aterogenez sürecinde önemli olan inflamatuvar mediatörlerin olumsuz etkilerini engeller. Adiponektin düzeyi obez bireylerde azalmıştır ve ilginç olarak adiponektin düzeyinin regülasyonu subkutan yağ dokusundan çok omental yağ dokusunda yapılmaktadır (71). Bu da viseral adipozitenin metabolik sendrom ve insülin direnci ile olan bağlantısı ile uyumlu bir mekanizmadır.

Vücut yağ dağılımı, insülin direnci için önemli bir risk faktörüdür. Yaşları 5 ile 16 arasında değişen obez kız çocuklarının alındığı bir çalışmada, bel çevresi ile plazma insülini ve insülin direnci arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (63). Viseral obezitenin insülin direnci ile olan bağlantısı omental ve paraintestinal bölgede biriken yağ dokusunun metabolik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Temelde, viseral yağ dokusu insülin etkilerine daha dirençli ve lipolitik enzimlere daha duyarlı olduğundan bunun sonucu olarak portal sisteme daha çok SYA geçmesi ve karaciğerde artan trigliserid sentezi, insülinin ilk geçiş metabolizmasını bozabilir (9,97). Daha önce de söz edildiği gibi, açıl CoA'nın önemli bir kaynağı olmasının yanı sıra, viseral yağ; adiponektin düzeyinin ayarlanmasında da önemlidir (38).

Bunların dışında, metabolik sendroma eşlik eden protrombotik durumla da insülin direncinin ilişkisi vardır. Hiperinsülinemi, karaciğerde fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) yapımını uyarmaktadır; bu ikisi de aterogenezde rolü olan protrombotik durumu ortaya çıkarmaktadır (34).

3.1.2. Fizyopatoloji

Metabolik sendromu oluşturan hastalıkların (dislipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon, obezite) hepsinin temelinde insülin direncinin rolü bulunmaktadır. Bu hastalıklar ve insülin direnci endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz sürecini

hızlandırarak klinikte koroner arter hastalığı, inme ve periferik damar hastalığı gibi yüksek mortalite ile seyreden tablolara neden olmaktadır (77).

3.1.2.1. İnsülin Direnci: MES'in temelindeki esas patolojik olaydır (18).

İnsülin direnci, hücre ve dokularda, karaciğerde endojen ve eksojen insülinin normal düzeylerine beklenenden daha az yanıt olması hali olarak tanımlanır. İnsülinin, kas ve yağ dokusunda glukoz kullanımındaki etkisine ve karaciğerden glukoz açığa çıkışını baskılayıcı etkisine direnç söz konusudur. Pankreas bezi yeterince insülin üretebiliyor ise hiperinsülinemi ile gösterilebilen bir fenomendir. Buna karşın pek çok hastada pankreas bezi beta hücreleri yanıt verme yeteneklerini kaybeder ve bu fenomeni gösterebilmek için eksojen insülin vererek test yapmak gerekir (öglisemik hiperinsülinemik klemp yöntemi). Pahalı ve zahmetli bir test olup, pratikte kullanılmaz. Pratikte en sık kullanılan yöntem HOMA formülüdür. [HOMA: (açlık insülini ($\mu\text{M}/\text{ml}$) x açlık plazma glukozu (mg/dl)) / 405]. Normal bireylerde HOMA değeri 2,7' den düşük olarak bildirilmektedir, 2,7' nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır. Hiperinsülinemi doğrudan arterler, endotel ve koagulasyon sistemi üzerine etki ederek aterosklerotik sürece yol açar. Genetik faktörler, fetal malnütrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi insülin direncine neden olmaktadır. Sağlıklı popülasyonda %25, bozulmuş glukoz toleransında %60 ve tip 2 DM' si olanlarda %60-75 oranında insülin direnci görülmektedir. Bu direnç, öglisemiye sağlayabilmek için hiperinsülinemiyle karşılanmaya çalışılmaktadır. İnsülin direnci genelde hiperinsülinemiyle birlikte, fakat her zaman hiperglisemiyle birlikte seyretmemektedir. Hiperglisemi, insülin direncinin ileri evresidir (5).

3.1.2.2. İnsülin Direnci ve Viseral Obezite: MES'in gelişiminde viseral obezite merkezi bir rol oynamaktadır. Viseral obezite; kan basıncı, açlık kan glukozu ve insülin değerleri ile pozitif, HDL kolesterol düzeyleri ile negatif ilişki göstermektedir (64). Serbest yağ asitleri (SYA) düzeyleri ile insülin direncinin doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (16). Serbest yağ asitleri vücuttaki tüm yağ dokularından lipoliz sonucu ortaya çıkarlar. Ancak yağ dokuları arasında lipoliz hızları ve metabolizmaları açısından farklılıklar vardır. SYA'lerinin ortaya çıkışı adiposit boyutu ile doğru orantılıdır, viseral yağ dokusu da büyük adipositlerden oluşmuştur. Büyük adipositlerde lipoliz hızı fazla, insülin duyarlılığı az ve sitokin ortaya çıkışı fazladır. Viseral yağ dokusunun artışı SYA'lerinin artışına yol açar. SYA'leri protein kinaz-C sistemi üzerinden etki yaparak insülin direncine yol açarlar. Klinikte insülin direnci viseral obezite ile birlikte dir. İnsülin duyarlılığındaki değışikliklerin %80 kadarı viseral obesite ile açıklanabilir (82).

Metabolik sendromun tanı kriterlerinden biri olan obezite bugünkü görüşlerde, çevresel faktörlerinden ziyade genetik olarak belirlenmektedir. Keza obezitenin derecesinden ziyade batın içi yağ dokusu fazlalığının obezitenin metabolik komplikasyonları ve ASKVH' a neden olacağı anlaşılmıştır. Bu yüzden obezite değerlendirmesinde bel ve kalça oranı giderek önem kazanmaktadır. Kadında 0,8' in üstünde, erkekte 0.95' in üstünde olan bel kalça oranı android obezite olarak değerlendirilir. Obezite-insülin direnci ilişkisinin tip 2 diyabet riskini arttırdığı bilinmektedir (92).

TURDEP (turkish diabetes epidemiology study) çalışması sonuçlarına göre ülkemizde 20 yaş ve üzerideki kişilerin %34' ünde abdominal obezite görölmektedir (90).

3.1.2.3. İnsülin Direnci ve Aterojenik Dislipidemi: Populasyon çalışmaları ile LDL kolesterol yüksekliği ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (ASKVH) arasında açık bir ilişki olduğu, LDL kolesterol düzeyini düşürmenin bu riski azalttığı bilinmektedir. Ancak LDL kolesterol düzeyi yüksekliği MES'in bir parçası değildir. Aterojenik dislipidemi terimi lipid üçlemesi olarak da bilinen MES'e karakteristik, lipid anomalilerini içerir. Bunlar orta veya yüksek trigliserid değerleri, düşük HDL kolesterol düzeyleri ve küçük yoğun LDL partiküllerini kapsar (30). İnsülin direnci; kolesterol ester transfer protein (CETP) enzim aktivitesini, VLDL kolesterol düzeylerini, küçük yoğun LDL düzeylerini artırır ve HDL kolesterol düzeylerini düşürür. Framingham Kalp Çalışması düşük HDL kolesterol düzeyleri ve ASKVH riski arasında bir ilişki ortaya koymuştur. Kannel ve ark. (41), HDL kolesterolün her 10 mg/dl artışında ASKH riskinin %50 kadar azaldığını bildirmişlerdir (41).

Metabolik sendromda klasik olarak hipertrigliseridemi (hiper TG) ve düşük HDL-kolesterol (HDL-K) düzeyi mevcuttur (27). Dislipidemi, DM ve HT (hipertansiyon) oluşumunu destekleyen önemli bir faktördür. Dislipidemide, HDL-K düşük, trigliserid ve lipoprotein(a) yüksek bulunmuştur; okside LDL'lerin arttığı görülmüştür. İlerlemiş ateroskleroz durumunda, dislipidemi ile beraber trombosit agregasyonu ve endotel disfonksiyonu artmıştır; ASKVH riski yükselmiştir. Hiperlipidemi, obezite ve insülin direnci arasında belirgin bir ilişki bulunmuştur. İnsülin direncinin en belirgin sebebi abdominal obezitedir. Burada da esas etken subkutan yerleşimden ziyade visceral yerleşimli yağlanmadır. Bu yağ çoğunlukla trigliseridlerden oluşmaktadır. Üç yağ asidinin bir gliserol molekülü ile birleşmesinden oluşan trigliserid yağ dokusunda birikmekte, enerji gereksinimi

ile paralel olarak yeniden yağ asitlerine ayrılarak dokuların bu ihtiyacını karşılamaktadır. Şişman kişilerde daha fazla yağ asidi salgılanmakta, dokulardaki yağlanma daha fazla olmaktadır. Böylece dokulardaki, özellikle de kaslarda ve karaciğerdeki fazla yağ miktarı insülin direncini arttırmaktadır (75).

Batı toplumundan farklı olarak Türk toplumunda HDL-kolesterol ortalama 10-15 mg/dl daha düşüktür. Hipertrigliseridemi ve obezitesi olmayan Türk erkeklerinin %53'ünde, kadınlarının ise %26' sında HDL kolesterol düzeyleri 35 mg/dl nin altında bulunmaktadır (5).

3.1.2.4. İnsülin Direnci ve Diabetes Mellitus: Günümüzde MES'de özellikle diyabet mevcutsa koroner arter hastalığına eşit risk değeri taşıdığı kabul edilmektedir (101). Haffner ve ark. (34), 1985 yılında diyabete bağlı mikro ve makrovasküler komplikasyonlar için "çalar saat hipotezi"ni ortaya atmışlardır. Buna göre saat mikrovasküler komplikasyonlar (göz, böbrek ve sinir sistemi tutulumu) için hiperglisemi ortaya çıktıktan sonra, makrovasküler komplikasyonlar için ise hiperglisemi tanısı konulmadan önce çalışmaya başlamaktadır. Framingham kalp çalışması herhangi bir kan basıncında glukoz intoleransı olan kişilerde, olmayanlara göre daha fazla kardiyak olay riski olduğunu göstermiştir (40). İnsülin direnci ve SYA'ların artışı sonucunda karaciğerde glukoneogenez baskılanamamakta ve periferik dokularda glukoz kullanımı azalmaktadır (28). San Antonio Kalp Çalışmasında insülin direnci olan ve hiperinsülinemik diyabetik olmayan kişilerde 7 yıllık takip sonucunda insülin direnci olmayan ve insülin düzeyleri normal olan kişilere göre 5 kat daha fazla diyabet ortaya çıkma riski saptanmıştır (33).

Tip 2 diyabetli android obez kişilerde insülin ile beraber yapılan oral glukoz tolerans testinde (OGTT) kontroller ile karşılaştırıldığında glukoz düzeyleri aynı olmasına rağmen yüksek insülin düzeyleri saptanmıştır. Yani obez kişinin kan şekerini belli bir düzeyde tutmak için obez olmayan kişiye nazaran daha fazla insüline gereksinimi vardır. Sürekli insülin üretimini yüksek düzeyde tutmak zorunda kalan pankreasın beta hücreleri zaman içinde insülin sentez ve sekresyon kapasitesini yitirmekte ve azalmış karbonhidrat toleransı, NIDDM gelişebilmektedir (27). Tip 2 diyabette gelişen lipoprotein anomalileri tek başına glisemik kontrolle düzelmemektedir. Bu tip dislipideminin prediyabetiklerde (normal glisemik indeksi olan ve insülin direncinin varolduğu bireylerde) varlığı dislipideminin oluşmasında insülinin etki göstermesinde meydana gelen aksaklıkların sorumlu olduğunu düşündürmektedir (27).

Tip2 DM'de trombotik olaylarla komplike ASKVH gelişmektedir. Bu hastalar çoğunlukla şişmanlığı, hipertansiyonu, dislipidemi, intravasküler pıhtılaşmaya aşırı eğilimi ve aterosklerotik-trombotik kardiovasküler patolojiyi bünyesinde toplayan, oluşumunda insülin direncinin merkezi rol oynadığı, çok yönlü metabolik sendroma, ve daha ilerlemiş zamanlarda ortaya çıkan belirgin kardiyak klinik tablosuna neden olur (97).

Diabetes mellitus tanı kriterleri (5):

A.Açlık plazma glukozu değerlerine göre;

Açlık plazma glukozu <110 mg/dL - normal

Açlık plazma glukozu 110-125 mg/dL - bozulmuş açlık glukozu (BAG)

Açlık plazma glukozu $\geq$ 126 mg/dL - diabetes mellitus

B. OGTT değerlerine göre;

2. saat plazma glukozu <140 mg/dL - normal

2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dL - bozulmuş glukoz toleransı (BGT)

2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dL - diabetes mellitus

Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde aşikar diabetes mellitus gelişme riski artmıştır ve bu hastalar “prediyabet” olarak tanımlanmaktadır.

Tokluk hiperglisemisi, bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir (5).

3.1.2.5. İnsülin Direnci ve Hipertansiyon: Hiperinsülinemi sempatik sinir sistemi aktivitesini artırarak, vasküler cevabı vazokonstriksiyon yönüne kaydırarak ve sodyum tutulumuna yol açarak kan basıncı yüksekliğine neden olur. Hipertansiyonlu hastaların %50 kadarında insülin direnci ve hiperinsülinemi bulunduğu saptanmıştır (68). Uygun farmakolojik ilaçlarla kan basıncının düşürülmesi insülin direncini azaltır.

Metabolik sendromlu kişilerde primer olarak insülin rezistansı ve bundan dolayı hiperinsülinemi vardır. İnsülin böbreklerde Na ve su retansiyonunu artırır. İnsülin ve IGF-1 (İnsülin Like Growth Factor-1) damardaki düz kas hücrelerinin poliferasyonuna yol açtığından, damar duvarları kalınlaşıp bu riskin daha da yükselmesine sebep olur. Damar lümeni daralır ve arteriyel dolaşım bozuklukları ortaya çıkar. Bu arada hücrelere gidecek insülin ve glukoz miktarında da azalma olacağından, hiperinsülinemi ve insüline karşı direnç daha da artar. Damar lümeninde daralmalar perifer damar direncini artırır ve hipertansiyon ortaya çıkar. Yukarıda sıralanan faktörler hiperinsülinemik kişilerde hipertansiyonun

patogenezini açıklamaktadır (27). Hipertansiyon tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. WHO'nun belirlediği normal tansiyon sınırı olan 160/90 mmHg'nin üzerine çıkan değerler hipertansiyon olarak değerlendirilmektedir (100). Sistemik hipertansiyon toplumda oldukça sık görülen önemli bir mortalite ve morbidite nedeni ve ölüm sebeplerinin yarısından fazlasını oluşturan koroner, serebral ve renal vasküler hastalıklar için major bir risk faktörüdür (42).

Ülkemizde metabolik sendromun en sık rastlanan şekli 'hipertansiyon ve HDL düşüklüğü'dür. Esansiyel hipertansiyonun altında genellikle insülin direnci bulunmaktadır. İnsülinin santral sempatik aktiviteyi arttırıp, böbrekten su ve tuz tutulumunu uyarmasıyla beklenen hipertansif etkisi, normal fizyolojik koşullar altında oluşturduğu periferik vazodilatasyona bağlı hipotansif etkisiyle dengelenmiştir. İnsülin direnci varlığında, periferik vazodilatör etkisine de direnç geliştirdiği için dengelenememiş vazopressör etkisiyle hipertansiyon oluşturduğu düşünülmektedir (5).

3.1.2.6. İnsülin Direnci ve Hiperkoagulabilite: İnsülin direnci olan hastalarda arteriyel trombozis ve inflamasyonu uyaran koagülasyon faktörlerinde değişiklikler meydana gelir (29). Yaygın olarak endotel hücrelerinin aktivasyonu, LDL oksidasyonu uyarımı, faktör VII, IX ve X, protrombin ve plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) düzeylerinde artma MES'daki protrombotik durumun nedenlerinden başlıcalarıdır (70).

İnsülin rezistansının metabolik sendromda oksidatif strese neden olabileceğine dair bir takım deliller bulunmuştur. Yani yüksek oksidatif stresin bozulmuş bir insülin faaliyeti ile artabileceği ileri sürülmüştür ki bu dönüşümde

oksidasyon derecesi şiddetlenebilir. Sonuçta MES'le oksidatif stres ve antioksidan sistemler arasında bir bağ kurulmuştur (93).

Deneyssel ve klinik çalışmalar, AS' un önde gelen nedenlerinden birinin hiperlipidemi olduğunu göstermektedir (98). AS' un ortaya çıkmasında en önemli basamak oksidasyonla değişime uğrayan düşük yoğunluklu lipoproteindir (LDL). Damar duvarına girip okside olan LDL, sitokinlerin salınımının stimülasyonu ve nitrik oksit inhibisyonu yoluyla endotelial hasar oluşturup ateroskleroza hızlandırır (86,98).

Paraoksonaz-1 (PON1); gerek HDL'nin ateroskleroza koruyucu etkisine katkıda bulunarak, gerekse lipoprotein peroksidasyonunu ve LDL kolesterolün oksidasyonunu önleyerek, aterosklerotik süreçte koruyucu bir role sahip olduğu düşünülen antioksidan bir enzimdir (51). PON1 düzeyinin; KKH olanlarda, sigara içenlerde, hiperkolesterolemide, ileri yaşta, obezitede, menopozda ve böbrek yetmezliklerinde azaldığı ortaya konulmuştur (51).

Serum PON1; HDL ye bağlı bir enzim olup LDL nin oksidasyonu inhibe ederek antiaterosklerotik fonksiyon göstermektedir. Serum PON1 aktivitesi ve PON1 gen polimorfizminin kardiyak risk için belirleyici olabileceğine dair güçlü veriler mevcuttur (107). Tip 1 ve 2 diyabetik hastalarda PON1 aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (107). Tip 1 diyabetik hastalarda serum paraoksonaz aktivitesi düşmektedir. PON1 aktivitesindeki düşüş kan şekeri düzeyleri ile negatif koreledir (107). Diyabetiklerde PON1 aktivitesindeki düşüşün PON1 enzimidaki glikozilasyon nedeniyle enzim aktivitesindeki azalmadan kaynaklanıyor olabileceği bildirilmiştir (107). Tip 1 diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu

ve uzun dönemde makrovasküler komplikasyonların patogeneğinde PON1 aktivitesindeki azalmanın da rol oynadığı ileri sürölmektedir (107).

Paraoksonaz yüksek dansiteli lipoproteinler ile ilişkili bir antioksidan enzimdir (93). Düşük PON1; dislipidemi, diabetes mellitus, ileri yaş ve sigara gibi işlemler oksidatif stresle ilişki gösterir. Gerçekten oksidatif stres metabolik sendromun bir anahtar komponenti olan insülin rezistansının derecesini göstermektedir. MES'li hastalarla, hasta olmayan bireyler karşılaştırıldığında MES'li hastaların serum PON1 aktivitesinin anlamlı bir şekilde azaldığı ve lipid peroksit konsantrasyonunun anlamlı bir şekilde arttığı bulunmuştur (93).

3.1.3. Metabolik Sendromun Prevalansı

Metabolik sendrom prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bilinmektedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş grubunda %6.7, 60-69 yaş grubunda ise %43.5 oranında görölmektedir. Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması (TEKHARF) çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur ve KAH gelişen bireylerin %53' ü aynı zamanda metabolik sendrom hastasıdır. Türkiyede metabolik sendrom görölme sıklığı, erkeklerde 40-49 yaş grubunda %44, kadınlarda ise 60-69 yaş grubunda %56 gibi oldukça yüksek değerlere ulaşır (5).

Metabolik sendrom tüm bileşenlerinin etiyopatogeneğini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktör henüz tanımlanmamıştır. Metabolik sendrom, insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır.

Poligenik yatkınlık söz konusu olsa da, modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme sendromun seyrini alevlendirmektedir (5).

Farklı metabolik sendrom tanı kriterleri tanımlanmıştır. Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu; metabolik sendrom tanı kriterleri arasında insülin direncinin yer alması gerektiğini savunmaktadır. Bu gerekçeyle; insülin direncini de içeren 1999 yılında ele alınan WHO metabolik sendrom tanı kriterleriyle, insülin direncini içermeyen fakat daha sıkı metabolik eşik değerleri hedefleyen 2001 yılında orataya konulan NCEP ATP III tanı kriterlerinden oluşturulan yeni bir tanı klavuzu önerilmektedir (5).

MES, 2000’li yılların epidemisi olarak kabul edilmektedir ve sıklığı yaş ile artış göstermektedir. Ford ve arkadaşlarına göre (23), özellikle 50 yaşın üzerinde sıklık daha yüksek düzeylerde dir. Yazarlara göre bu sıklık 40-50 yaşlarında kadınlarda %18, erkeklerde %23 civarında iken 60-70 yaş arasında her iki cinst e %40-45 civarındadır. Yaşa uyarlanmış ortalama sıklık ABD’de %23.7’dir ve yaklaşık 47 milyon Amerikalı etkilenmektedir (23). Bu rakamın 2010 yılında 75 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. Ülkemizde Onat ve ark. (74) tarafından, 1990 yılından bu yana yürütölmekte olan TEKHARF çalışmasında MES komponentlerinin ayrı ayrı sıklıkları ve artış oranları ile birlikte sendromun sıklığıda değ erlendirilmektedir. TEKHARF çalışmasının verilerine göre toplumumuzda erişkinlerde 1990 yılında hipertansiyon sıklığı %33.7 bulunmuş ve takipte 1998 yılında bu sıklığın %10.0 dolaylarında arttığı görölmüş tür. Bu çalışmada obezite sıklığı 1990 yılında kadınlarda %28, erkeklerde %9 bulunmuş ve bu sıklığın erkeklerde giderek arttığı gözlenmiştir. Bu çalışmanın verilerine göre HDL kolesterol ortalama düzeyleri erkekte 37±12 mg/dL, kadında ise

45±13mg/dl bulunmuştur. Diabetes mellitus sıklığının 1990 yılında erkekte %4.5, kadında %7.3 bulunduğu takipte sıklığın yılda %6'lık bir artış gösterdiği saptanmıştır. TEKHARF çalışması 2000 yılı takibine ilişkin veritabanı incelendiğinde MES, 30 yaş ve üzerindeki erkeklerin %28'inde, kadınların %45'inde tesbit edilmiştir. MES'in öğeleri olarak her iki cinsiyette HDL-K düşüklüğü ile hipertansiyon, kadınlarda da abdominal obezite (bel çevresi >88 cm) yaklaşık %90 sıklıkla bulunmuştur. Hipertrigliseridemi (>150 mg/dl) olguların çoğunda, glukoz intoleransı her 5 olgunun birinde gözlemlenmiştir. MES'de açlık serum insülin düzeyleri diyabeti olmayan bireylerde bile ortalama %40-50 civarında yüksek bulunmuştur. MES'li her 5 kişinin ikisinde hiperinsülinemi (10^3 µIU/L) saptanmıştır. MES'li erkeklerin %15.5'u, kadınların %11.3'ü koroner kalp hastalığı tanısı almıştır. Buna göre, ülkemizdeki tüm koroner kalp hastaları arasında MES'den kaynaklananların payı %53 oranında bulunmuştur (75). Türkiye'de MES sıklığını saptamak üzere planlanan bir başka çalışma olan "Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması" (METSAR) 2001 yılında başlamış olup, Ege Bölgesi'ni kapsayan ilk sonuçlarına göre toplumda %26.4 sıklık saptanmıştır (46). METSAR Türkiye genelinde Metabolik Sendrom görülme sıklığını %35 olarak bulmuştur (46).

3.2. Lipidler

Lipidler polar olmayan çözücüler tarafından dokulardan ekstrakte edilebilen, suda çözünmeyen (hidrofobik) organik moleküllerin heterojen bir grubudur. Sulu çözeltilerde çözünmediklerinden dolayı, vücutta bulunan lipidler genellikle ya membran lipidleri ve adipositlerde trigliserid damlacıkları olarak

bulunurlar ya da lipoprotein partikülleri olarak proteinlerle birlikte plazmada taşınırlar. Lipidler vücut için sadece ana enerji kaynağı olmakla kalmazlar, ayrıca hücrelerin sulu bölümlerinin ve hücre içi yapılarının bölüklenmesine olanak sağlayan hidrofobik bariyer görevini de üstlenirler. Lipidler ayrıca, yağda çözünen bazı vitaminlerin düzenleyici ve koenzim olarak görev almaları, prostaglandinler ve steroid hormonların vücut homeostazisinin kontrolünde önemli rol üstlenmeleri gibi işlevleri bulunmaktadır. Lipid metabolizmasındaki eksikliklerin ve dengesizliklerin hekimlerin karşılaştıkları ateroskleroz ve şişmanlık gibi bazı ana klinik problemlere yol açmaları şaşırtıcı değildir (102). Hem diyetle dışarıdan alınan hem de vücutta sentez edilen lipidlerin büyük bir kısmı hidrofobik trigliserid ve kolesterol esterlerinden ibarettir. Ayrıca önemli miktarlarda hidrofilik fosfolipid ve yağ asitleri de mevcuttur (Tablo 4) (102).

Lipoproteinler içerdikleri farklı lipid ve protein molekülleri nedeniyle değişik fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip heterojen bir yapı arz ederler. Bu yapı, yoğunluk ve mobilitelerine göre daha homojen alt gruplara ayrıştırılabilir. Kişilerin metabolik durumuna ve yeme alışkanlıklarına bağlı olarak plazmadaki lipid miktarları ve türleri değişiklik gösterir. Bu değişiklik lipoprotein fraksiyonlarına da yansiyarak kalp damar sağlığı açısından önemli sonuçlar ortaya çıkarır (102).

Lipid taşınmasıyla ilgili patolojilerin önemli bir kısmı lipoproteinlerin yapısal özellikleriyle ilgilidir. Diğer önemli bir kısmı; apolipoproteinler, lipid metabolizması enzimleri ve lipoprotein reseptörleriyle ilgili kalıtsal bozukluklardan kaynaklanmaktadır. Bazen çeşitli hastalıklar sonucunda sekonder olarak ta lipoprotein anomalileri ortaya çıkabilmektedir. Örneğin hipertansiyon,

diyabet ve böbrek hastalıkları gibi hastalıkların hemen hepsi doğrudan ya da dolaylı olarak çok ciddi bir sağlık problemi olan kalp damar rahatsızlıklarına yol açmaktadır (102).

Günümüzde hipertansiyon, koroner kalp hastalığı (KKH) başta olmak üzere bir çok hastalık için risk faktörüdür. Hipertansiyon, sistemik arteriyel kan basıncının devamlı yükselmesi ile kendini gösteren bir kalp-damar hastalığıdır (102). Hipertansiyon primer (esansiyel) ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılır. Temel nedeni belli olmayan esansiyel hipertansiyon olguların yaklaşık % 95'ini oluşturur. Olguların geri kalan % 5'inde hipertansiyon başta bazı böbrek parankim hastalıkları, renovasküler hastalıklar ve bazı endokrin hastalıklar olmak üzere arteriyel kan basıncını yükselttiği bilinen birincil patolojilere bağlıdır (102).

3.2.1. Lipid Türleri Yapısı ve Fonksiyonu

3.2.1.1. Trigliseridler: Trigliseridler vücutta en fazla bulunan kompleks lipidler olup, yağ asitlerinin depolanma şeklidir. Trigliseridler bir gliserol molekülüne esterleşmiş üç yağ asidi molekülünden oluşmaktadır. Hipertrigliserideminin KKH için bir risk faktörü olup olmadığına dair birçok çalışma yapılmıştır. Yüksek trigliserid düzeylerinin kadınlarda KKH için risk oluşturduğu bildirilmiştir (72).

3.2.1.2. Fosfolipidler: Fosfolipidlerde ana yapı gliserolden meydana gelmektedir. Gliserolün üç hidroksil grubunun ikisi yağ asitleri ile diğeri ise fosfat ile esterleşmiş olarak bulunmakta, bu yapı fosfatidik asit diye adlandırılmaktadır.

Fosfatidik asit etanolamin, kolin, serin gibi hidrofilik moleküller ile birleşerek memeli dokularında fosfatidilkolin (lesitin), fosfatidilserin, fosfatidiletanolamin (kefalin) gibi molekülleri oluşturmaktadır (72).

3.2.1.3. Kolesterol: Hücre membranlarının ana ögesi ve steroid hormonların (adrenal ve seks hormonları) yapı taşı olarak kritik bir rol oynamaktadır. Kolesterol sekiz karbonlu bir yan zincire sahip dört halkalı bir hidrokarbondur. Kolesterol, karaciğerde yapılan, safrada salgılanan ve yaygın olarak barsaklarda emilimine katkıda bulunan safra asitlerinin yapı taşıdır. Kanda, kolesterolün yaklaşık üçte ikisi esterleştirilmiştir. Kolesterol; karaciğer, deri, adrenal, beyin ve barsaklar gibi birçok organın çeşitli hücrelerinde sentezlenmektedir (72).

3.2.2. Lipoproteinler ve Fonksiyonları

Kompleks lipidler, serumda lipoproteinler adı verilen suda    n r makromolekül kompleksleri halinde taşınmaktadırlar. Lipoproteinlerin genel fonksiyonu serumda    nmeyen lipidlerin serumda    nebilen lipid ve protein şeklinde taşınması için görev almasıdır. Bu lipidler arasında; kolesterol ve esterleri, trigliseridler, fosfolipidler bulunmaktadır. Dolaşımdaki lipidler, diyetle alınan yağların barsaktan emilimi ile ya da karaciğer ve yağ dokusunda sentezlenerek oluşurlar. Oluşan bu lipidler depolanmak veya kullanılmak için gerekli yerlere taşınmak zorundadır (72). Bu taşınım lipoprotein fraksiyonları ve genel özellikleri aşağıdaki gibidir.

3.2.2.1. Şilomikronlar: Şilomikronlar, 100-1000 nm arasında değişen büyüklükleri ile en büyük lipoproteinlerdir ve başlıca trigliseridlerden, daha az oranlarda da fosfolipid, serbest kolesterol, kolesterol esterlerinden ve proteinden oluşmuşlardır. Şilomikronlar postprandial olarak bulunmakta, ince barsak epitel hücreleri tarafından üretilmektedir. Yapılarında apo B₄₈, apo A-I, apo A-IV, apo C ve apo E bulunmaktadır. Diyet trigliseridleri, absorbe edildikleri ince barsaktan sistemik dolaşıma şilomikronlar ile taşınırlar. Şilomikronemi piki yağlı bir yemekten 3-6 saat sonra oluşur ve sonra azalmaya başlar. Şilomikronların plazmadan klirensleri oldukça hızlıdır ve yarı ömürleri 1 saatten azdır. Normalde, 12 saatlik açlık sonrasında kanda şilomikrona rastlanmaz (72).

3.2.2.2. Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (VLDL): VLDL, yapı ve kompozisyon olarak şilomikronlara benzer ise de trigliserid içeriğinin daha az, kolesterol, fosfolipid ve protein içeriğinin daha fazla olması ile şilomikronlardan ayrılır. VLDL, şilomikronlardan daha küçüktür. VLDL, en çok karaciğerde sentezlenir ve başlıca görevi endojen trigliseridleri taşımaktır. Aşırı karbonhidrat alımına bağlı olarak endojen yağ asitlerinin hepatik sentez hızının ve karaciğere serbest yağ asidi akışının fazla olduğu durumlarda VLDL sentezinde de artış görülür. VLDL trigliserid sentezi artışına, VLDL'nin proteini, özellikle de apo B, içerisine belirli amino asitlerle temasının artmasına eşlik eder (72).

3.2.2.3. Orta Dansiteli Lipoproteinler (IDL): VLDL'nin LDL kolesterole dönüşümünde, IDL, ara ürün olarak meydana gelir ve buna VLDL kalıntıları da denilebilir. Zonal ultrasantrifüj ile yapılan çalışmalarda normal

kişilerde IDL konsantrasyonunun LDL kolesterolün 1/10 kadar olduğu ve VLDL ile LDL kolesterol arası bir kompozisyon içerdiği agaroz jel’de yavaş pre- β mobilitesi gösterdiği saptanmıştır. LDL kolesterolünün öncülü olarak kabul edilmektedir. Yapısında başlıca apo B100 ve apo E içermektedir. Plazmadan temizlenemediği durumlarda kalıntılar hastalığı olarak bilinen ateroskleroza yol açan hastalık meydana gelmektedir (72).

3.2.2.4. Düşük Dansiteli Lipoproteinler (LDL): LDL, plazmadaki majör kolesterol taşıyıcı partiküldür. Prekürsörü, VLDL’de bulunan çeşitli apoproteinlerden sadece birini, apo B₁₀₀’ü içeren LDL kolesterolün trigliserid oranı VLDL’den daha azdır. Büyüklük ve kompozisyonlarına göre çeşitlilik gösteren LDL kolesterolün, dansite gradiyent ultrasantrifüj ile yapılan çalışmalarda, hafif ve ağır olarak iki altbirim saptanmış ve ağır LDL kolesterolün prekürsörünün hafif LDL kolesterolü olduğu bildirilmiştir. LDL partikül başına düşen mutlak apo B miktarının değişmediği ve VLDL’ye benzediği görülünce LDL kolesterolün VLDL katabolizması sonucu oluştuğu açıklanmıştır (72).

3.2.2.5. Yüksek Dansiteli Lipoproteinler (HDL): HDL kolesterol, küçük partiküller halindedir. Yaklaşık % 50 protein ve % 50 lipid içermektedir. HDL kolesterolde bulunan başlıca apolipoproteinler apo A-I, apo A-II, apo C ve apo E dir. HDL kolesterol karaciğer, bağırsaklar, şilomikron ve VLDL tarafından gelen yüzey maddesinden türetilmektedir. Kolesterol, periferik dokulardan karaciğere, HDL kolesterol tarafından taşınmaktadır. Bu taşınma şekline “ters kolesterol taşınımı” adı verilmektedir. HDL kolesterol, ayrıca LDL kolesterolün

oksidasyonunu da azaltmakta, bu etkisiyle aterosklerozdan dolayısı ile koroner kalp hastalığından koruyucu etki göstermektedir (72).

3.2.3. Ateroskleroz ve Risk Faktörleri

Aterosklerozda görülen temel lezyon, vasküler lümene doğru genişleyen, altındaki medyanı zayıflatan, tromboza zemin hazırlayan ve aterom denilen intimada yerleşmiş oluşumlardır. Koroner arterlerde aterosklerotik plakların oluşumu ile vasküler lümeninde daralma ve bu daralmanın sonucunda da kan akımında azalmaya bağlı olarak, ilgili dokuda iskemik olaylar meydana gelmekte ve koroner kalp hastalığı meydana gelmektedir. Aterosklerozis en sık olarak, koroner ve serebral arterler ile aorta da görülmektedir (72).

Aterosklerotik plak oluşmasında esas olan vasküler endotel hasarıdır. Endotelde hasar olduğu zaman, endotelin LDL kolesterole karşı permeabilitesi artmaktadır. Bu arada hasara uğrayan endotel antioksidan özelliğini de kaybetmektedir. İntimaya geçen LDL kolesterol, burada kolayca okside olarak bir takım aterojenik sitokinlerin sekresyonuna neden olmaktadır. Böylece, endotelde monositler ve lenfositler için kemotaktik adezyon molekülleri oluşmakta ve bu hücreler de intimaya çekilmektedir. Burada, koloni stimüle eden faktör (CSF) ile monositler prolifer olmakta, makrofajlara dönüşmekte ve okside LDL kolesterolü de içlerine alarak yağlı köpük hücrelerini meydana getirmektedirler. Kontrolsüz bir şekilde LDL kolesterolü içine alarak çok büyüyen köpük hücrelerinin parçalanması sonucu intimada ekstraselüler lipid birikimi de başlamaktadır. Bu arada endotelden, trombositlerden, makrofajlardan salgılanan sitokinler ve büyüme faktörleri aracılığı ile mediadaki düz kas hücreleri de

intimaya göç etmekte, burada prolifer olmakta ve bunlar da okside LDL kolesterolü içlerine alarak köpük hücrelerine dönüşmektedirler. Düz kas hücreleri ayrıca, salgılayıcı bir özellik de kazanarak kollagen ve kondroitin sülfat gibi bağ dokusu elemanlarını ve proteoglikanları sentez etmeye ve salgılamaya başlamaktadır. Bu bağ dokusu elemanları, lümene doğru büyüme gösteren köpük hücreleri ve ekstraselüler lipidden oluşan “lipid havuzu”nun üzerinde fibröz bir kılıf oluştururlar (72).

Kişide kan kolesterol düzeyi ne kadar fazla ise lipid havuzu o kadar büyük ve plaktaki monosit ve lenfosit hücre sayısı o kadar fazladır. Monositler salgıladıkları matriks metalloproteinazlarla (kollegenaz gibi) fibröz kılıfın zayıflamasına yol açarken, lenfositler de salgıladıkları IFN- γ ile fibröz kılıfın sentezini bozmaktadır. Lokal ve sistemik faktörlerin etkisi ile fibröz kılıfın yırtılması sonucu oluşan trombüs koroner arterleri tıkayarak ani ölüm, akut miyokard infarktüsü ve kararsız angina pectoris gibi akut koroner olaylara neden olmaktadır (15).

3.3. Paraoksonaz (PON1)

Paraoksonaz (PON 1, EC.3.1.8.1) kolinesterazların güçlü inhibitörü olan paraoksonu hidrolize edebilen bir enzimdir. İnsan serumunda paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesini birlikte içeren tek enzim bulunur. Saf arilesteraz/paraoksonaz yaklaşık 43-45 kDa moleküler ağırlıkta, aktivitesi ve stabilitesi için Ca^{+2} 'a ihtiyaç duyan bir glikoproteindir (8). Serum PON aktivitesi 192. amino asit olan glutamin yerine arjinin (Q $\rightarrow$ R) ve 55. amino asit olan lösin yerine metiyonin (L $\rightarrow$ M) şeklinde iki amino asit yer değişmesi ile ilişkili

polimorfik dağılıma sahiptir. LDL oksidasyonu ve aterosklerozda koruyucu role sahip antioksidan etkili bir enzim olduğu belirlenmiştir (66).

Paraoksonaz, Aldridge sınıflama sistemine göre A grubu Arildialkilfosfataz (EC.3.1.1.2) sınıfı bir ester hidrolaz enzimidir. Önceleri organofosfat bileşiklerini hidrolize etme özelliği nedeniyle toksikoloji alanında üzerinde çalışılan PON1 son yıllarda antioksidan etkileri nedeniyle güncellik kazanmıştır (8).

Paraoksonaz insan serumunda ilk olarak 1961’de Uriel tarafından elektroforezden sonra HDL immunopresipitatlarında saptanmıştır (103). Ardından özellikle saflaştırılmış sığır serum paraoksonazının lipidlerle ilişkili olduğu ve HDL kompleksi ile aynı moleküler kütesinin olduğu ileri sürülmüştür (47). Koyunlarda enzim aktivitesinin çoğu Apo AI içeren partiküllerde HDL ile birlikte bulunmuştur. İnsan serumunun ultrasantrifüjlenmesi ile birlikte Mackness ve arkadaşları PON1’in kanda HDL yapısında taşındığını ortaya konulmuştur (57). Son immunoaffinite kromatografi çalışmaları, insan serum paraoksonazının gerçekte apo AI ve apo J içeren HDL tipleri ile ilişkili olduğunu ve paraoksonaz içeren HDL’nin total HDL’nin çok küçük bir bölümünü oluşturduğu gösterilmiştir (31,59).

3.3.1. Kimyasal Yapısı

PON1; 43-45 kDa molekül ağırlığında glikozile bir protein olarak saflaştırılmıştır. Her molekül total ağırlığın %15.8’ini oluşturan üç karbonhidrat zinciri içermektedir. İzoelektrik noktası 5.1’dir. Saflaştırılmış enzimin molekül ağırlığı 43000-46000 dalton arasındadır (31). Enzim bir glikoproteindir ve 3 şeker bağı içermektedir. Protein kısmı ise sistein kalıntısı içeren 354 aminoasitten

oluşturmuştur. Sistein kalıntılarından birisi 283 nolu amino asitte, diğer ikisi ise proteinin son uçlarında yer almaktadır. 283. konumundaki serbest sülfidril kalıntısı aktif anahtar konponent konumundadır. PON polimorfizm gösteren bir enzimdir. Enzim aktivitesi yüksek ve düşük aktiviteli iki allelin genetik kontrolü altındadır (31). Enzim polimorfizmine ait bu değişikliğin molekülün 192. amino asit farklılığından kaynaklandığı bildirilmiştir (24,48).

İnsan ve tavşan serum paraoksonazı N terminal hidrofobik sonlanma nedeni ile diğer lipoproteinlere ve lipid içeren partiküllere sıkı bağlıdır. Bu hidrofobik bölge ile HDL'deki fosfolipidlere bağlandığı ortaya konmuştur (2,47).

Enzim aktivitesi kalsiyuma bağımlıdır. Bu özellik, paraoksonazı Ca^{+2} , Mn^{+2} , Mg^{+2} kullanan diğer A esteraz tipi enzimlerden ayırır. Kalsiyum direkt katalitik reaksiyonda yer alarak veya aktif alanın uygun konformasyonda tutulmasını sağlayarak aktif alanın korunmasında görev alır. Ayrıca paraoksonun $P=O$ bağınyı polarize ederek fosforun nükleofilik saldırıya yatkınlığını sağlar ve dietilfosfatın aktif alandan ayrılmasını kolaylaştırır (59).

Josse ve arkadaşları, E52 ve D53 aminoasidlerinin kalsiyumu bağladığını ve en az 20 aminoasid (histidin triptofan) ile yapıdaki disülfid bağının Arilesteraz (ARE) ve Paraoksonaz (PON) aktivitesi için esansiyel olduğunu ortaya koymuşlardır (39).

3.3.2. Substratları

A esteraz aktivitesini belirlemek için en sık kullanılan substrat “paraokson” (O, O-dietil-O-p-nitrofenil fosfat) olduğu için enzim böyle isimlendirilir. B allozim paraoksonu A allozime göre daha hızlı hidroliz ederken

fenilasetata karşı her ikisi de benzer aktiviteye sahiptir. Okside fosfolipidler ile kolesterol esterlerinin ana substratlar olduğu düşünülmesine karşın fizyolojik substrat tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. İnsan arter duvarı hücre kültürlerinde her iki allosimin okside 1-palmitil-2-araşidonoil-sn-glisero-3-fosforilkolin üzerine etkisi incelendiğinde paraoksonu hidroliz yeteneği çok farklı olmasına rağmen her ikisinin de aynı miktarda okside fosfolipid türlerini indirgelediği ve böylece HDL'nin, LDL'yi oksidasyondan koruyucu etkisinin paraokson hidroliz kapasitesinden bağımsız olduğu görülmüştür (8).

Tablo 4: Farklı Populasyonlarda PON 1 Fenotiplerinin Karşılaştırılması (32).

Referans	Ülke	Örnek	Fenotip [BB]	Fenotip [AA]
		Sayısı	Yüksek Akt.	Düşük Akt.
Zama ve ark.	Japonya	115	0.59	0.09
Saghera ve ark.	Çin	142	0.57	0.04
Saghera ve ark.	Hindistan	175	0.31	0.21
Serrato ve Marian	Amerika	247	0.31	-
Blatter ve ark.	Fransa	125	0.24	0.38
Antikainen ve ark.	Finlandiya	169	0.26	-
Mackness ve ark.	İngiltere	279	0.26	0.36
Aynacioğlu ve ark	Türkiye	381	0.31	0.28
Karakaya ve ark.	Türkiye	105	0.15	0.40
Gürsu ve ark.	Türkiye	90	0.26	0.30

3.3.3. Sentez ve Sekresyonu

HDL kolesterol düzeyinde cinsler arasında açık fark bulunmasına rağmen insan serum paraoksonazı yaşa ve cinsiyete bağlı aktivite değişikliği göstermez. Serum düzeyleri zaman içinde stabil iken, enzimatik aktivite bireyler arasında 10-40 kat değişkenlik gösterir. Serum aktivitesi yenidoğan ve prematür yeni doğanlarda erişkin düzeyin yarısı kadardır. Erişkin düzeyine doğumdan bir yıl sonra ulaşılır ve yaşam boyunca aynı kalır. İnsanlarda karaciğerde sentezlenir ve salgınır. Enzim aktivitesi fetüs karaciğeri/dalağı ve erişkin karaciğerinde gösterilmiştir. Akciğer, beyin, pankreas ve plasentada bulunduğu yolunda kanıtlar varsa da henüz izole edilememiştir. Hayvanlarda özellikle karaciğer, böbrek, ince barsak ve plazmada bulunur (8,59).

3.3.4. Diyet ve Çevresel Faktörlerin Etkisi

Apo E eksikliği gösteren farelerde kırmızı şarap ve polifenollerin (kuersetin, kateşin) PON aktivitesini artırdığı, sigaranın ise doz ve zamana bağımlı olarak PON aktivitesini inhibe ettiği ortaya konmuştur. Lipid oksidasyonu ürünlerinden zengin diyetin serum PON aktivitesini ve LDL oksidasyonuna yatkınlığı değiştirip değiştirmeyeceği insanlarda henüz tam aydınlatılmamıştır; ancak kullanılmış yağdan zengin diyetin, tokluk serum PON/arilesteraz aktivitesini azalttığı ve kullanılmamış yağ içeren diyetin ise ters etki yaptığı bildirilmiştir (8).

Koroner Kalp hastalığı (KKH) riski düşük olan sağlıklı orta yaşlı erkeklerde ılımlı alkol alımının PON aktivitesini arttırdığı bildirilmiştir. Bu artış, HDL düzeylerindeki ılımlı artış ile açıklanmaktadır (105). Blatter ve arkadaşları

(13) ise diyetin lipid içeriği gibi bazı dış etkilerin mikro çevreyi düzenleyerek lipoprotein partikülünde PON1'in spesifik aktivitesini düzenlediğini saptamışlardır .

3.3.5. Genetik Polimorfizm

PON 1 enzim aktivitesindeki polimorfizm substrat bağımlıdır ve farklı etnik kökenli populasyonlara göre değişkenlik gösterir. İlk olarak 1973'te Geldmacher ve arkadaşları (25) enzimin genetik polimorfizm sergilediğine ve enzim aktivitelerinin trimodal dağılım gösterdiğine dikkatleri çekmiştir , 1976'da Playfer ve arkadaşları (80) tarafından detaylı bulgular açıklanmıştır. 1996'da tanımlanan PON ile ilgili insan geni (HUMPONA), en az üç ilişkili gen içeren (PON1, PON2, PON3) multigen ailesinin bir üyesidir. Hibridizasyon çalışmaları ile kromozom 7'nin uzun kolunda q21.3-22.1 bölgesinde PON1 geni haritalanmıştır. PON2 ve PON3 genine bitişik yerleşimlidir. PON2 ve PON3'ün 105. pozisyonda lizin rezidüsü bulunmadığından paraoksonu hidroliz edemedikleri öne sürülmüştür. Ayrıca PON2 ve PON3 plazmada bulunmamaktadır (8).

PON1 aktivitesi genetik olarak belirlenmektedir. PON1'de biri 55. pozisyonda (metiyonin/lösin) diğeri ise 192. pozisyonda (arjinin/glutamin) olmak üzere iki aminoasit polimorfizmi bulunmaktadır (2). Proteinin 192. pozisyonundaki arjinin aminoasidi yüksek aktiviteli paraoksonazı (BB) belirtirken, bu pozisyonda glutamin bulunması ise düşük aktiviteli enzimi (AA) belirtmektedir (2).

Bunlardan sadece PON1 gen ürünü plazmada yer alırken diğerlerinin gen ürünü hücre içi yerleşimlidir (8). PON1 geni tek otozomal lokus üzerinde allel A (Q) ve B (R) olarak ifade edilir. A allel (A genotip/düşük aktiviteli izoenzim/Gln varyantı) pozisyon 192'de glutamin içeren paraoksonaz enzimini şifrelerken, B allel (B genotip/yüksek aktiviteli izoenzim/Arg varyantı) pozisyon 192'de arginin bulunan bir proteini şifreler (8).

3.3.6. Fonksiyonel Önemi

3.3.6.1. Hidrolitik Aktivite: PON 1'in en iyi bilinen koruyucu fonksiyonu organofosfat sinir ajanlarını, aromatik karboksilik asit esterlerini ve insektisidleri hidrolize etme yeteneğidir. Paraokson, asetilkolini yıkan kolinesterazların potent inhibitörüdür, ardışık nöron uyarılması ile sinaptik bileşkelerde asetilkolin birikimine yol açar (59). Reaksiyonun daha çok tion ve oksonları detoksifiye edebilen glutatyon-s transferaz, monooksigenaz, paraoksonaz gibi enzimlerin yer aldığı akciğerde olduğu düşünülür. Memelilerde karaciğerdeki detoksifikasyondan kaçan herhangi bir okson organofosfat etki alanına ulaşmadan önce kanda serum PON1 enzimi ile hidrolize edilebilir. PON1'in paraoksona etkisi ile oluşan hidrolitik ürünler paraoksonun kendisine göre göreceli olarak daha zararsızdır (59). PON1 eksikliği gösteren böcekler organofosfatlar için hedef organizmadır. Memelilere kıyasla kuşlarda organofosfat zehirlenmesine yatkınlık daha fazladır, bu da kuşlarda serum PON1 enziminin tam yokluğuna bağlıdır. Benzer durum sürüngenler ve balıkların zehirlenmeye yatkınlığını açıklar. İnsanda düşük düzeydeki kronik maruziyetlerde enzimin katalitik aktivitesi daha etkindir.

Aktivitede izlenen populasyon farklılıkları, organofosfat hidroliz hızlarındaki farklılık ile uyumludur ve bu da insanlarda seçici toksisiteyi etkileyebilmektedir. Organofosfatlara karşı korunma sadece enzimin kan ve dokuda bulunan düzeylerine değil, izoenzimlerine de bağlıdır. B tip (R izozim) paraoksonu hidrolize etmede A tipten (Q izozim) birkaç kez daha etkindir. Fakat organofosfatların çoğu B'ye göre A izozimi ile daha iyi hidrolize olabilir. Bu nedenle PON1'in koruyucu rolü değerlendirilirken düzeyinin yanı sıra fenotipinde dikkate alınması gerekir (8,48,59).

3.3.6.2. Oksidatif veya Peroksidatif Aktivite: 1991'de Mackness grubu heterozigot ailesel hiperkolesterolemi ve diabetli hastalarda genetik değişkenlikten bağımsız olarak kontrolden düşük PON1 aktivitesi saptamışlardır (59). Balık Gözü ve Tangier hastalığı olanlarda ise çok düşük, saptanamayacak düzeyde PON1 aktivitesi ile karşılaşmıştır (60,61). Bu hastalıklarda ateroskleroz gelişimine yatkınlıktaki artış, yine PON1 ateroskleroz ilişkisini ve olasılıkla HDL'nin anti-aterojenik özelliklerinde PON1'in önemini ortaya koymuştur (8). Mackness, serum PON1'in ateroskleroz sürecinin başlangıç evresi olan LDL fosfolipidlerinin oksidasyonuna karşı korunmasında önemli olduğunu gösteren ilk araştırmacıdır (55). Serum HDL düzeylerinin koroner kalp hastalığı insidansı ile ters ilişkili olduğu, orta yaş üzerinde KKH olan olgularda LDL'den daha prediktif değere sahip olduğu ve ateroskleroza karşı koruyucu etkide olup arter duvarında LDL'nin oksidatif modifikasyondan korunması ve okside LDL'nin zararlı etkilerine karşı koruma gibi farklı antiaterojenik özelliklere sahip olduğu izlenmiştir (8).

Mackness ve arkadaşları, HDL'nin, bakırla inkübe edilen LDL'de lipid peroksit oluşumunu %90 inhibe ettiğini; HDL'den saflaştırılan PON1'un TBARS düzeylerini ve lipoperoksit oluşumunu önlediğini göstermiştir (55). KKH'lı olguların plazmalarında lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığı gösterilmiştir (84). DM ve KKH'lı olgulardan izole edilen LDL'nin normalden daha fazla oksidasyona yatkınlık gösterdiği bildirilmiştir (84). Watson ve Navab (73,106) PON1'in LDL oksidasyonunu önleyerek inflamatuvar yanıtı bloke ettiğini göstermiştir. Aynı grup akut faz reaksiyonu sırasında PON1 aktivitesinde belirgin kayıp olduğunu, böylece HDL'nin LDL'yi oksidasyondan korumada yetersiz olduğunu saptadılar (104). PON1'in LDL'nin yanı sıra lipid peroksitlerin taşıyıcısı HDL'yi de koruduğu, böylece makrofajlardan kolesterol çıkışındaki etkinliğini artırdığı tanımlanmıştır (8).

PON1, lipid peroksitlerin yanı sıra hidrojen peroksit üzerine de etkilidir. Aterogenez sırasında arter duvar hücrelerince üretilen major toksik oksijen metaboliti olan hidrojen peroksit, oksidatif koşullarda daha potent ürünlere dönüşerek LDL oksidasyonuna neden olur. PON1'in okside LDL'deki kolesterol linoleat hidroperoksitler ve hidroksitleri indirgemesi nedeni ile peroksidaz benzeri aktivitesi olduğu düşünülmektedir (8).

DeneySEL çalışmalara göre PON1, KKH riskini, aterosklerotik lezyon ilerlemesinde gerekli proinflamatuvar molekülleri yıkarak azaltır. Genetik faktörlerin KKH ile ilişkisine dair pek çok kanıt mevcuttur (8). Kafkas kökenli kuzey Amerikalılarda düşük aktiviteli enzim varyantını gösteren bireylerde yüksek aktiviteli enzim varyantını taşıyan bireylerin serumlarına göre daha az aterojenik lipid ve lipoprotein profili izlenmiştir (8).

Daha sonra bu konuda çok çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. B allelin beyaz ırk populasyonlarında KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirilirken; Fin ve Fransızlarda, böyle bir ilişki saptanamamıştır (4,35,91). Mackness ve arkadaşları, B allelin KKH için bağımsız risk faktörü olduğunu ileri süren çalışmalarında iki allosimin LDL üzerindeki lipid peroksidlerin birikimini önleme yeteneğinde bireysel farklılık yaratan temel elamanlar olduğunu ortaya koydu (56). PON1 AA homozigotlar LDL'yi oksidasyondan korumada daha etkindir, lipid peroksidleri metabolize etme aktivitesi yüksektir (8).

PON1 geninde tanımlanan 55. pozisyonda M→L polimorfizminin olası patofizyolojik etkisi araştırılmaktadır. Blatter ve arkadaşları, Tip2 DM'li olgularda fenilasetata karşı iki varyantın, plazma konsantrasyon ve aktiviteleri arasında fark olduğunu ve L aleli için homozigotluğun KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (13). Mackness ve arkadaşları bu polimorfizmin HDL'nin LDL'yi oksidasyondan korumadaki etkisinde MM varyantının en etkin ve bu bireylerin KKH gelişimine en az yatkın olduğunu bildirmişlerdir (53). PON2 geninde polimorfizimler de tanımlanmıştır. İlk defa Sanghera ve arkadaşları, Asya kökenli kişilerde bir olgu-kontrol çalışmasında PON2 geninin 310. pozisyonunda sistein yerine serin'in yer değiştirmesinin (C→S) KKH ile ilişkili olduğunu gösterdiler (91). Bununla birlikte Mackness ve arkadaşları, PON1 MM/QQ polimorfizminin LDL üzerinde lipid peroksid oluşumuna karşı en fazla korumayı sağlamalarına karşı, pozisyon 310'da PON2 polimorfizmini HDL'nin LDL'yi oksidatif modifikasyona karşı korumada etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (52).

Kodlanmış proteinde Ala-Gly değişimine yol açan genin 148 kodonunda, genomik varyasyon tanımlanmıştır ve tip2 DM’li bireylerde, PON2 kodon 148 G/G homozigot olan bireylerinin diğer genotiplere göre anlamlı olarak yüksek plazma glukoz düzeyleri gösterdiği bildirilmiştir (8). PON1’de üç sistein kalıntısının aktif merkez olarak davranması gibi PON2’de de sistein katalitik aktivite için kullanılabileceği, sistein yerine serin geçmesi durumunda serinin oksidatif hasarın önlenmesini inhibe edebileceği düşünülmüştür (8).

NIDDM’li olgularla yapılan bazı olgu-kontrol çalışmalarında PON1-192 RR ve PON1-55LL genotipleri daha sık izlenmiştir. Diabetik retinopati ve hipertansiyon gelişen olgularda izlenen serum PON1 aktivitelerinin lipid peroksidasyonuna artmış yatkınlıktan kaynaklandığı belirtilmiştir (13,53).

3.3.7. Hastalıklarda PON1 Aktivitesi

Pilor stenozlu bebeklerde düzeltme cerrahisi sonrasında bir hafta serum PON1 aktivitesi gözlenmiştir. Kronik hastalığı olan Japonlarda ve bir başka çalışmada sistemik amiloidozda düşük PON aktivitesi bildirilmiştir. Tavşan inflamasyon modelinde izlenen serum amiloid A ve seruloplazmin içeren akut faz HDL artışı, apo AI, PON1 ve PAF-AH’ta (platelet activating factor acetylhydrolase) belirgin azalma gösterilmiştir. Bu değişikliklerden HDL’nin antiinflamatuvar/antioksidan kompleksten proinflamatuvar/prooksidan komplekse dönüşümü sorumlu tutulmuştur. Yüksek ateroskleroz riski altında bulunan üremik böbrek transplantlı olgularda düşük PON/HDL ve PON/ apoAI oranları izlenmiş ve bu olgularda HDL’nin antioksidan kapasitesinin azaldığı sonucuna varılmıştır (8,59).

Platelet aktive edici faktör-asetilhidrolaz (PAF-AH), platelet aktive edici faktör aracılı proinflamatuvar fosfolipidin sn-2 pozisyonundaki ester bağının hidrolizini katalizler ve fosfolipaz A₂ aktivitesi Ca⁺² bağımlı bir enzimdir. İnsan plazmasında PAF-AH esasen LDL ile ilişkilidir (44). Halbuki enzim aktivitesinin küçük bir oranı HDL ile alakalı olduğu bulunmuştur (99). Aterosklerozda plazma ve LDL ilişkili PAF-AH'ın rolünde zıt ilişki incelenmesine rağmen birkaç çalışma PAF-AH aktivitesinin HDL ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür, düşük seviyede bulunmalarına rağmen, bu lipoproteinlerin anti-aterojenik etkilerine önemli olarak yardımcı bulunabilmektedir. Yani Hem PAF-AH hem de PON1 MES'de olduğu gibi aterogenez ve inflamatuvar yanıtta önemli bir rol oynamaktadır (69). Mevcut çalışmaların sonuçlarına göre MES'li hastaların, total plazma PAF AH aktivitesinde yükselmelerle karakterize olduğu, halbuki HDL ilişkili enzim aktivitesi MES'li olmayan hastalarda anlamlı olarak artmış olduğu bulunmuştur. Önemli olarak HDL-PAF AH aktivitesi insülin rezistansı ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (83). Total plazma PAF-AH aktivitesi, HDL-PAF-AH'ın oranlarında azalma ile aterojenite için önemli bir belirleyici olduğu ve bu fenomenin MES'li hastalarda vasküler olayların sayısının artışıyla bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür (85).

Sporadik idiopatik Parkinson hastalığında PON1 ile metabolize olan çevresel nörotoksinlerin yaşla birlikte ilerleyen nörodejenerasyondan sorumlu olabileceği ve B allelin hastalığa genetik yatkınlık oluşturabileceği ileri sürülmüştür. Güney Asya kökenli yenidoğanlarda PON2 A148 homozigot olanlarda ileri yaşlarda koroner hastalığı ile ilişkilendirilen kolerasyon izlenmiştir. Antikardiolipin antikorları pozitif bulunan bir grup hastada modifiye LDL'ye

karşı otoantikorların artığı, PON1 aktivitesinin belirgin olarak düştüğü ve arteriel tromboz geliştirme riski yüksek olan R genotipinin artma eğiliminde olduğu izlenmiştir. Organofosfat pestisidlerine kronik olarak maruz kalan Arg192 homozigot olan Çinli erkeklerde üreme ile ilgili fonksiyonların daha fazla etkilendiği izlenmiştir (8,14,45).

HDL yapısında fosfolipidlere bağlı olarak bulunan PON1 enziminin LDL'yi ve HDL'i oksidasyondan koruyarak ateroskleroza önlediği kesin olarak ortaya konmuştur. Son yıllardaki çalışmalara göre farklı PON1 genotiplerinin ateroskleroza önlemedeki rolleri hala tartışmalı olmakla birlikte QQ-düşük aktivite genotipine sahip bireylerin ateroskleroz riskinin daha yüksek olduğu giderek daha çok kabul görmektedir. PON1 konusunda giderek artan yayınlara karşın hala pek çok konu araştırılmayı beklemektedir; PON1 aterosklerotik lezyonda okside lipidleri hidroliz edebilir mi, aterosklerotik lezyona PON1 uygulanması hasarı geri döndürebilir mi, diyet ya da diğer etkenlerle PON1 aktivitesini artırmak mümkün müdür? Bu arada PON2 ve PON3 gen ürünlerinin rolü de hala bilinmemektedir (8).

3.3.8. Amaç:

Bu çalışmanın amacı metabolik sendromlu hastalarda PON1 aktivite düzeylerinin ve fenotiplerinin metabolik sendrom tanı kriterleri arasındaki ilişkisini incelemek ve serum paraoksonaz düzeylerinin metabolik sendromun bir parçası olup olmadığının araştırılmasıdır.

4. MATERİYAL VE METOD

Kan örnekleri; F.Ü. Tıp Merkezi Endokrinoloji Kliniğinde ATP III kriterleri doğrultusunda MES tanısı konulan hastalardan alınmıştır. Çalışmaya MES tanısı alan yaş ortalaması 48.78 olan 45 hasta (36 kadın, 9 erkek) katılmıştır. Kontrol grubu olarak ta metabolik sendrom olmayan yaş ortalaması 45.33 olan 45 kişi (28 kadın, 17 erkek) gönüllü olarak katılmıştır. MES'li hastaların yaş dağılımı 31-60, kontrol grubunun yaş dağılımı 30-71 yaş arasında değişmektedir.

Biyokimyasal analizler kullanılarak yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, kalça çevresi, hipertansiyon, sigara, alkol, obezite, aile öyküsü, kan basıncı, hastalık süresi, tedavi şekli ve süresi, beslenme özelliklerinin bu parametreler üzerine etkileri çalışılmıştır. Kontrol grubu olarak hiçbir patolojik hastalığı olmayan bireyler seçilmiştir.

Çalışmaya alınanlar da; şişmanlık (obezite) ölçütü olarak, vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m^2) bölünmesiyle elde edilen vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılmıştır. Çalışmaya alınanlarda $VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$ olanlar obez olarak, $VKİ=18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$ olanlar ise normal kabul edilmiştir. Çalışmaya katılan kişilerin boyları metre olarak, vücut ağırlığı ise kg olarak ölçülmüştür.

Hastalardan en az 12-14 saat açlık sonrası sabah saatlerinde serum (total kolesterol, trigliserid, LDL-K, HDL-K, VLDL-K, glukoz, insülin, ürik asit, C-peptid, AST, ALT, GGT) ve kan analizleri (Hb, Htc, PLT) yapılmış ve PON1 ile ARE düzeyleri çalışılmak üzere kan alınmıştır ve -20°C 'de derin dondurucuda tüplerde saklanmıştır. Tüp olarak serum için düz biyokimya tüpü, plazma için

EDTA' lı tüpler kullanılmıştır. Biyokimya tüplerine alınan kanlar 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır.

Serumda biyokimyasal ölçüm parametreleri OLYMPUS-AU600 (Olympus Optical Co., Japan) marka otoanalizör kullanılarak belirlenmiştir. PON1 ve ARE aktivite düzeyleri spektrofotometrik yöntemle belirlenmiştir. Serumda C-peptid ve insülin düzeyleri IMMULITE 2000 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) marka hormon otoanalizöründe, Hb ve Htc ile PLT düzeyleri ise COULTER GEN.S SYSTEM 2 (Miami, USA) cihazında saptanmıştır.

PON1 aktivitesi substrat olarak kullanılan paraoksonun (O,O-diethyl-O-p-nitrophenyl phosphate; Sigma Co, London, UK.) enzimatik olarak hidrolizi sonucu oluşan 4-nitrofenolün, ARE aktivitesi ise substrat olarak kullanılan Fenil Asetat (Sigma)'ın enzimatik olarak hidrolizi sonucu oluşan fenolün verdiği renkli ürünün Techcomp 8500 II UV/VIS spektrofotometresinde (Techcomp Ltd., China) ölçümü ile belirlenmiştir (78).

PON1 aktivitesi için ÜNİTE = 1nmol 4-nitrofenol/L serum/dk, ARE aktivitesi için ise ÜNİTE = 1mikromol fenol/ml serum/dk olarak tanımlanmıştır. Fenotiplerin belirlenmesinde PON1/ARE aktivitesi oranı kriter olarak alınmıştır (95).

Çalışılan bütün gruplarda ve PON1 aktivitelerinin ARE aktivitelerine bölünmesiyle elde edilen aktivite oranları kümülatif olarak gruplara ayrıldığında üç PON 1 aktivite fenotipinin varlığı tespit edilmiştir. Aktivite oranının 0.00-0.99 aralığı düşük aktiviteli PON 1 fenotipini taşıyan Fenotip AA, 0.99-1.99 aralığı orta aktiviteli PON 1 fenotipini taşıyan Fenotip AB ve 2.00'in üzerindeki aktivite

oranı ise yüksek aktiviteli PON 1 fenotipini taşıyan Fenotip BB bireyler olarak ayrılmıştır.

4.1. Paraoksonaz Aktivitesi Tayini

Paraokson Stok Çözeltisi

0.1 M Paraokson stok çözeltisi, asetonda hazırlanır. Hazırlanan bu stok çözeltisi derin dondurucuda saklanır.

Reaksiyonda Kullanılacak 2 mM Paraokson Çözeltisi

Reaksiyonda kullanılacak 2 mM Paraokson çözeltisi, 0.1 M stok çözeltisinden yararlanılarak 0.1 M Tris-HCl (pH: 8), çözeltisinde taze olarak hazırlanır.

2 mM Kalsiyum Klorür Çözeltisi

pH'sı 8.0 olan 0.1 M Tris-HCl çözeltisinden yararlanılarak 2 mM kalsiyum klorür çözeltisi hazırlanır.

1 M Sodyum Klorür Çözeltisi

pH'sı 8.0 olan 0.1 M Tris-HCl çözeltisinden yararlanılarak 1 M NaCl çözeltisi hazırlanır.

Deneyin Yapılışı

Reaksiyon çözeltisi 2 mM CaCl_2 , 2 mM Paraokson, 1 M NaCl içeren pH: 8'de 0,1 M Tris-HCl çözeltisi ile hazırlanır. Kör, Örnek ve standart tüpleri homojen oluncaya kadar karıştırılır, 25 °C sıcaklıktaki su banyosunda 10 dakika enzimatik reaksiyona sokulur. Daha sonra spektrofotometrede 412 nm'de ölçümleri yapılır. 0

ve 120. saniyeler arasındaki absorbans farkları alınarak çıkan absorbans değerleri faktör 3813,55 ile çarpılarak üniteye çevrilir.

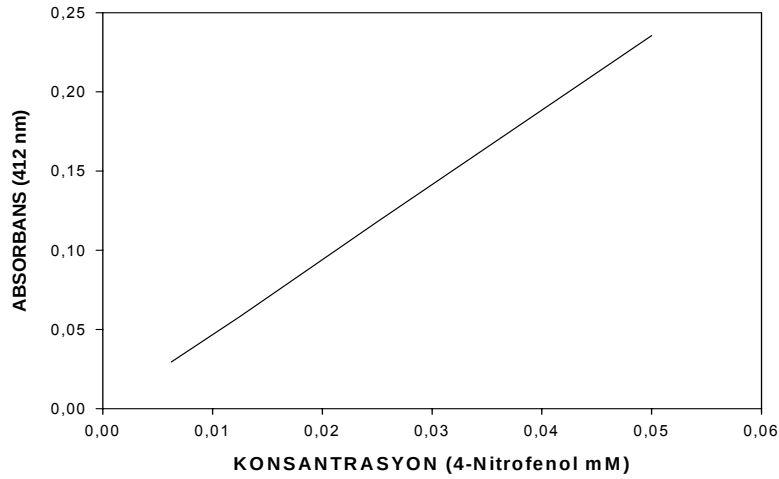
Tablo 5. PON 1 aktivitesi ölçümü

	Kör	Örnek	Standart
Reaksiyon çözeltisi	1400 µL	1400 µL	1400 µL
Serum	-----	40 µL	-----
Standart çözeltisi	-----	-----	40 µL
Distile su	40 µL	-----	-----

Hesaplama:

$$\left(\frac{\text{Testin Abs}}{\text{Standartın absorbansı}} \right) \times \left(\frac{\text{Standart Paraokson Kons}}{\text{Kons}} \right) \times \left(\frac{\text{Birim Çevirme Faktörü}}{\text{Faktörü}} \right) \times \left(\frac{1}{\text{Zaman Faktörü}} \right) \times \left(\frac{\text{Dilüsyon Faktörü}}{\text{Faktörü}} \right)$$

$$=3813,55$$



Şekil 1: PON1'in Standart Eğrisi

4.2. Arilesteraz Aktivitesi Tayini

Fenil Asetat Stok Çözeltisi

0.5 M Fenil asetat stok çözeltisi (MA: 136.14, d:1.08 g/l) etanolde hazırlanır. Çözelti derin dondurucuda saklanır.

2 mM Fenil Asetat Çözeltisi

Stok 0.5 M Fenil asetattan yararlanılarak ölçüm yapılmadan hemen önce 0.1 mM Tris-HCl (pH=8) tampon çözeltisi ile hazırlanır.

2 mM Kalsiyum Klorür Çözeltisi

0.1 mM Tris-HCl tamponundan yararlanılarak 2 mM CaCl_2 çözeltisi hazırlanır.

Deneyin Yapılışı

Serumlar 1/50 oranında distile su ile dilüe edilir.

Tablo 6. ARE aktivitesi ölçümü

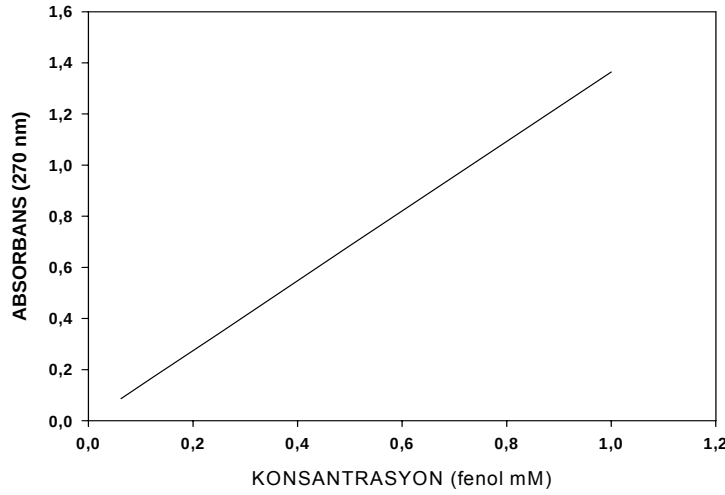
	Kör	Örnek	Standart
Reaksiyon çözeltisi	1500 μL	1500 μL	1500 μL
Serum	-----	10 μL	-----
Standart çözeltisi	-----	-----	10 μL
Distile su	10 μL	-----	-----

Reaksiyon çözeltisi 2 mM CaCl_2 , 2 mM Fenil Asetat içeren pH:8' de 0,1 M Tris-HCl çözeltisi ile hazırlanır. Kör, Örnek ve standart tüpleri iyice karıştırılır, 25

°C sıcaklıktaki su banyosunda 10 dakika enzimatik reaksiyona sokulur. Daha sonra spektrofotometrede 270 nm’de ölçümleri yapılır. Absorbans farkları alınarak çıkan absorbas değerleri faktör 552,5 ile çarpılarak üniteye çevrilir.

Hesaplama:

$$\left(\frac{\text{Testin abs.}}{\text{Standart absorbansı}} \right) \times \left(\frac{\text{Standart Fenil Asetat Kons.}}{\text{Kons.}} \right) \times \left(\frac{\text{Birim Çevirme Faktörü}}{\text{Faktörü}} \right) \times \left(\frac{1}{\text{Zaman Faktörü}} \right) \times \left(\frac{\text{Dilüsyon Faktörü}}{\text{Faktörü}} \right) = 552,5$$



Şekil 2: ARE’nin Standart Eğrisi

4.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS istatistik programına (SPSS 10.0 for Windows) kaydedilmiştir. Bütün değerler, ortalama standart hata ortalaması (mean±SEM) olarak verildi. İstatistiksel değerlendirmelerde Student t testi, Oneway Anova testi ve Pearson korelasyon-regresyon analiz yöntemi kullanıldı. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların demografik özelliklerine bakıldığında metabolik sendromlu hastaların kontrol grubuna göre yaş ortalamasında anlamlı olmayan bir yükseklik bulunmuştur. MES’li hastaların yaş ortalaması 48.78, kontrol grubunun yaş ortalaması 45.38 olarak bulunmuştur (Tablo 7; $p>0.05$). MES’li hastaların VKİ ve bel çevresi değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 7; $p<0.001$). Metabolik sendromlu hastaların sistolik kan basınçları ve diastolik kan basınçları da kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Fakat bu farklılıkta sadece sistolik kan basıncı değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (Tablo 7; $p<0.001$). Diastolik kan basıncında anlamlılık bulunamamıştır (Tablo 7; $p>0.05$).

Tablo 7: MES ve Kontrol Grubuna Ait Bireylerin Demografik Özellikleri.

GRUP	MES (n=45)	KG (n=45)	P
Yaş	48.78±7.98	45.38±11.5	0.108
VKİ	35.06±4.55	27.49±4.25	0.000
Bel çevresi	105.29±8.68	81.40±10.27	0.000
Sistolik kan basıncı (mmHg)	132.00±20.07	120.00±7.98	0.000
Diastolik kan basıncı (mmHg)	100.56±10.14	79.00±6.88	0.181

PON1 ve ARE aktiviteleri; MES ve kontrol gruplarında karşılaştırıldığında MES hastalarının serum PON1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük

göstermektedir (Tablo 8; $p<0.01$). Serum ARE düzeyleri MES'li hastalarda istatistiksel bir anlamlılık göstermemiştir (Tablo 8; $p>0.05$). MES'li hastaların serum glukoz, total kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, trigliserid değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek (Tablo 8; $p<0.001$), HDL-kolesterol değeri ise anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo 8; $p<0.001$). MES'li hastaların GGT, insülin, C-peptid değerleri de KG'ye göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik göstermiştir (Tablo 8; $p<0.05$).

MES'li hastaların serum ALT, AST ve ürik asit değerleri kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (Tablo 8; $p>0.05$). Yine MES'li hastaların PON1 düzeyleri ile ALT, AST, GGT seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir (Şekil 12-14; $p>0.05$). MES'li hastaların kan PLT, Hb ve Htc değerlerinde de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır (Tablo 8; $p>0.05$).

Çalışmada metabolik sendromlu hastaların HOMA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 8; $p<0.01$). Ancak PON1 ile HOMA arasında bir korelasyon saptanamamıştır (Şekil 22; $p>0.05$).

Çalışılan gruplarda PON1 aktivitelerinin ARE aktivitelerine bölünmesiyle elde edilen aktivite oranları kümülatif olarak gruplara ayrıldığında üç PON 1 aktivite fenotipinin varlığı tespit edilmiştir. Aktivite oranının 0.00-0.99 aralığı düşük aktiviteli PON 1 fenotipini taşıyan Fenotip AA, 1.00-1.99 aralığı orta aktiviteli PON 1 fenotipini taşıyan Fenotip AB ve 2.00'in üzerindeki aktivite oranı ise yüksek aktiviteli PON 1 fenotipini taşıyan Fenotip BB bireyler olarak ayrılmıştır (Tablo 9). PON1 ile ARE arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir (Şekil 5; $p<0.001$).

Tablo 8: MES ve Kontrol Gruplarında Ölçülen Diğer Parametreler.

	KG (n=45)	MES (n=45)	P
PON1 Akt. (U/L)	377.72±110.18	311.67±120.17	0.008
ARE Akt. (U/mL)	234.41±70.14	205.34±80.54	0.071
Glukoz (mg/dL)	95.27±9.18	135.60±60.64	0.000
T. Kolesterol (mg/dL)	167.04±29.22	215.51±38.12	0.000
HDL-K. (mg/dL)	48.10±7.22	42.79±8.87	0.002
LDL-K. (mg/dL)	118.02±26.95	156.42±32.25	0.000
VLDL-K. (mg/dL)	21.52±7.77	54.55±20.45	0.000
Trigliserid (mg/dL)	106.73±38.22	272.73±102.10	0.000
AST (U/L)	20.49±6.31	25.92±7.31	0.235
ALT (U/L)	19.18±9.96	33.73±11.55	0.141
GGT (U/L)	20.45±8.36	42.05±22.19	0.001
Ürik Asit (mg/dL)	4.44±1.36	4.89±1.61	0.164
İnsülin (µIU/mL)	9.60±6.08	19.35±12.12	0.011
C-peptid (ng/mL)	2.14±1.63	4.48±3.87	0.001
Hb (g/dL)	13.55±1.75	13.42±1.38	0.690
Htc (%)	41.26±5.04	40.68±4.16	0.558
PLT (10³/µL)	261.00±67.71	264.44±75.15	0.881
HOMA	2.33±1.28	6.61±3.09	0.001

PON1 fenotiplerinin MES’li hastalarla KG arasındaki dağılımlardan görüldüğü gibi iki grup arasında benzer dağılım ve birbirine yakın yüzdelik oranları bulunmuştur (Tablo 9).

Tablo 9: Grupların Fenotipik Olarak Dağılımı.

	Fenotip AA (0.00-0.99)		Fenotip AB (1.00-1.99)		Fenotip BB (>2.00)	
	n	%	n	%	n	%
KONTROL (n:45)	6	13.33	29	64.45	10	22.22
MES (n:45)	4	8.89	33	73.33	8	17.78
TOTAL (n:90)	10	11.11	62	68.89	18	20.0

MES’li hastalarda düşük aktiviteli PON1 fenotipini taşıyan bireylerin ARE, glukoz, total kolesterol, LDL-K, VLDL-K, trigliserid, C-peptid, sistolik kan basıncı ve HOMA değerleri orta ve yüksek aktiviteli PON1 fenotipini taşıyan hastalara göre artış gösterirken, PON1, HDL-K, VKİ ve bel çevresi değerlerinde azalma görülmüştür (Tablo 10). MES’li hastaların AST, ALT, GGT ve PLT değerleri orta aktiviteli PON1 fenotipine sahip olan hastalarda artış gösterirken, insülin değerleri yüksek aktiviteli PON1 fenotipine sahip olan hastalarda bir artış göstermiştir. MES’li hastaların ürik asit, Hb, Htc değerleri ise üç fenotipte de birbirine çok yakın bulunmuştur. DKB’nin ise yüksek aktiviteli PON1 fenotipini taşıyan hastalarda düşük olduğu görülmüştür (Tablo 10).

Tablo 10: MES’de Parametrelerin Fenotiplere Göre Dağılımı

	Fenotip AA	Fenotip AB	Fenotip BB
PON1(U/L)	212.51±50.79	308.57±120.93	374.04±111.33
ARE (U/mL)	232.60±60.34	215.71±83.83	148.89±55.86
Glukoz (mg/dL)	144.50±47.32	122.76±54.98	127.88±21.34
T.Kolesterol (mg/dL)	230.00±44.21	212.79±30.43	219.50±37.14
HDL-K (mg/dL)	40.07±5.29	42.10±7.92	46.97±12.14
LDL-K (mg/dL)	167.25±41.10	154.14±27.57	158.88±43.91
VLDL-K (mg/dL)	64.75±38.20	55.90±18.82	43.88±22.52
Trigliserid (mg/dL)	324.25±191.14	279.45±93.90	219.25±113.11
AST (U/L)	17.29±3.92	22.16±7.28	19.67±4.96
ALT (U/L)	18.00±7.88	23.84±12.02	18.89±7.48
GGT (U/L)	30.75±20.12	39.99±20.43	26.88±11.10
Ürik Asit (mg/dL)	4.72±1.79	4.96±1.87	4.64±1.56
İnsülin (µU/mL)	17.85±8.95	16.31±11.35	20.15±8.62
C-peptid (ng/mL)	7.25±6.17	4.35±3.71	3.63±1.97
Hb (g/dL)	13.30±1.76	13.59±1.27	12.97±1.46
Htc (%)	39.85±5.47	40.93±3.89	40.11±4.29
PLT (10³/µL)	196.25±65.56	272.73±75.31	264.38±49.38
VKİ (kg/m²)	34.00±4.04	34.86±4.19	37.63±4.90
Bel Çevresi (cm)	99.00±7.39	105.97±16.05	105.63±5.76
SKB (mmHg)	137.50±30.47	133.33±23.30	123.75±9.16
DKB (mmHg)	86.25±10.97	85.76±121.01	78.75±11.26
HOMA	7.66±2.48	5.35±2.81	6.28±2.69

Tablo 11: Serum PON1 Düzeyleri ile Parametreler Arasındaki İlişki.

		PON1	P
Glukoz			
Kadın	≤110(mg/dL)	319.29±92.91	0.999
	>110(mg/dL)	319.35±132.92	
Erkek	≤110(mg/dL)	307.61±167.60	0.600
	>110(mg/dL)	259.75±92.46	
HDL-K			
Kadın	≤50(mg/dL)	282.52±95.54	0.000
	>50(mg/dL)	471.81±85.34	
Erkek	≤40(mg/dL)	225.03±52.43	0.001
	>40(mg/dL)	477.0±91.12	
LDL-K			
Kadın	≤130(mg/dL)	320.99±165.1	0.971
	>130(mg/dL)	319.00±112.17	
Erkek	≤130(mg/dL)	182.95±35.32	0.093
	>130(mg/dL)	330.06±124.72	
VLDL-K	≤30(mg/dL)	397.23±106.23	0.137
	>30(mg/dL)	303.32±119.31	
Trigliserid	≤150(mg/dL)	397.23±106.2	0.137
	>150(mg/dL)	303.32±119.31	
T-Kolesterol			
Kadın	≤200(mg/dL)	256.78±75.90	0,070
	>200(mg/dL)	340.18±125.31	
Erkek	≤200(mg/dL)	182.95±35.32	0.093
	>200(mg/dL)	330.06±124.7	
İnsülin			
Kadın	≤25(μIU/mL)	330.73±125.56	0.238
	>25(μIU/mL)	259.15±93.9	
Erkek	≤25(μIU/mL)	270.78±130.34	0.674
	>25(μIU/mL)	316.81±135.35	

C-Peptid				
Kadın	≤4(ng/mL)	343.64±127.19	0.048	
	>4(ng/mL)	259.12±67.93		
Erkek	≤4(ng/mL)	276.65±141.77	0.664	
	>4(ng/mL)	228.36±10.20		
Ürik Asit	≤7(mg/dL)	308.80±18.17	0.960	
	>7(mg/dL)	313.05±140.74		
SKB	≤130(mmHg)	305.47±113.52	0.630	
	>130(mmHg)	324.07±135.81		
Cinsiyet				
Kadın		309.7±118.9	0.420	
Erkek		276.18±118.1		

MES’li kadın ve erkek hastaların glukoz değerlerine bakıldığında 110 mg/dL’nin altındaki glukoz değerlerine sahip olan kadın ve erkek hastaların PON1 seviyesinde, 110 mg/dL’ nin üzerindeki değerlere sahip olan hastalara göre istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunamamıştır (Tablo 11; $p>0.05$). Ayrıca PON1 ve glukoz arasında yine anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (Şekil 6; $p>0.05$).

MES’li hastaların HDL-K seviyeleri kadınlarda 50 mg/dL’nin altı ve üstü olarak iki gruba ayrıldığında, 50mg/dL’nin altındaki değerlere sahip olan hastaların, 50mg/dL’nin üzerindeki değerlere sahip olan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük PON1 düzeylerine sahip oldukları görülmektedir (Tablo 11; $p<0.001$). Erkeklerde sınır 40mg/dL kabul edildiğinde, HDL-K düzeyi 40 mg/dL’nin altında olan hastaların PON1 seviyeleri, 40 mg/dL’nin üzerindeki HDL-K düzeylerine sahip olan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo 11; $p<0.01$). Ayrıca MES’li hastalarda PON1 ile HDL-K

arasında anlamlı pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir (Şekil 8; $p<0.001$). MES’li kadın hastaların LDL-K değerlerini, üst değeri olan 130 mg/dL’yi sınır kabul edip iki gruba ayırdığımızda 130 mg/dL’nin üstündeki ve altındaki LDL-K değerlerine sahip olan kadın hastaların PON1 aktivitesinde istatistiksel olarak bir anlamlılık tespit edilmemiştir (Tablo 11; $p>0.05$). 130 mg/dL’nin üzerindeki LDL-K değerlerine sahip olan erkek hastaların PON1 seviyesinde de istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artma görülmüştür (Tablo 11; $p>0.05$). MES’li hastalarda PON1 ve LDL-K arasındaki ilişkide de anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (Şekil 9; $p>0.05$).

MES’li hastaların VLDL-K değerlerini, üst değeri olan 30 mg/dL’yi sınır kabul edip iki gruba ayırdığımızda 30 mg/dL’nin üstündeki VLDL-K değerlerine sahip olan hastaların PON1 aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma olduğu bulunmuştur (Tablo 11; $p>0.05$). Ayrıca MES’li hastalarda PON1 ile VLDL-K arasında anlamlı bir negatif korelasyonun varlığı tespit edilmiştir (Şekil 10; $p<0.01$).

MES’li hastaların total kolesterol değerlerini, kolesterol üst değeri olan 200 mg/dL’yi sınır kabul edip iki gruba ayırdığımızda, 200 mg/dL’nin üstündeki kolesterol değerlerine sahip olan kadın ve erkek hastaların PON1 aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artma tespit edilmiştir (Tablo 11; $p>0.05$). MES’li hastaların PON1 ve total kolesterol değerleri arasında ise anlamlı bir pozitif korelasyon bulunmuştur (Şekil 7; $p<0.01$).

Hastaların trigliserid seviyeleri 150 mg/dL’nin altı ve üstü olarak iki gruba ayrıldığında, grupların PON1 düzeylerinde istatistiksel olarak bir anlamlılığın olmadığı görülmüştür (Tablo 11; $p>0.05$). Ayrıca MES’li hastaların PON1

düzeyleri ile trigliserid düzeyleri arasında anlamlı bir negatif korelasyon tespit edilmiştir (Şekil 11; $p<0.01$).

Hastaların insülin seviyeleri kadın ve erkeklerde 25 $\mu\text{U/mL}$ 'nin altı ve üstü olarak iki gruba ayrıldığında, grupların PON1 aktivitesinde istatistiksel olarak bir anlamlılık olmadığı görülmüştür (Tablo 11; $p>0.05$). PON1 düzeyleri ile insülin arasında da anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir (Şekil 16; $p>0.05$).

Hastaların ürik asit seviyeleri 7mg/dL'nin altı ve üstü olarak iki gruba ayrıldığında, PON1 aktivitesinde istatistiksel olarak önemli bir farklılık olmadığı görülmektedir (Tablo 11; $p>0.05$). Hastaların PON1 düzeyleri ile ürik asit düzeyleri arasındaki korelasyonda da yine bir anlamlılık bulunamamıştır (Şekil 15; $p>0.05$).

MES'li hastaların C-peptid değerleri kadın ve erkeklerde 4 ng/mL'nin altındaki ve üstündeki değerler olarak iki gruba ayrıldığında, 4 ng/mL'nin altındaki C-peptid değerlerine sahip olan kadın hastaların, 4 ng/mL'nin üzerindeki C-peptid değerlerine sahip olan hastalara göre PON1 düzeylerinde anlamlı bir artış bulunmuştur (Tablo 11; $p<0.05$). Erkek hastaların PON1 değerlerinde anlamlılık bulunmamıştır (Tablo 11; $p>0.05$). PON1 ile C-peptid düzeyleri arasında da anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (Şekil 17; $p>0.05$).

MES'li hastalar cinsiyetlerine göre iki gruba ayrıldığında, kadın ve erkeklerin PON1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık tespit edilmemiştir (Tablo 11; $p>0.05$).

Sistolik kan basıncı değerleri 130 mm Hg'nın altı ve üstü olarak iki gruba ayrıldığında grupların PON1 düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır

(Tablo 11; $p>0.05$). MES’li hastaların PON1 aktiviteleri ile sistolik kan basınçları arasında da anlamlı korelasyon bulunmamıştır (Şekil 19; $p>0.05$).

Bildiğimiz gibi metabolik sendromlu hastaların en az üç kriter taşıması gereklidir. Fakat çalışmaya katılan hastalardan 4 kriteri ve hatta 5 kriterin hepsini taşıyanlar mevcuttur. MES’li hastalar kriter sayısına göre sınıflandırıldığında, kriter sayısı arttıkça PON1 aktivitesinin düştüğü görülmektedir (Tablo 12).

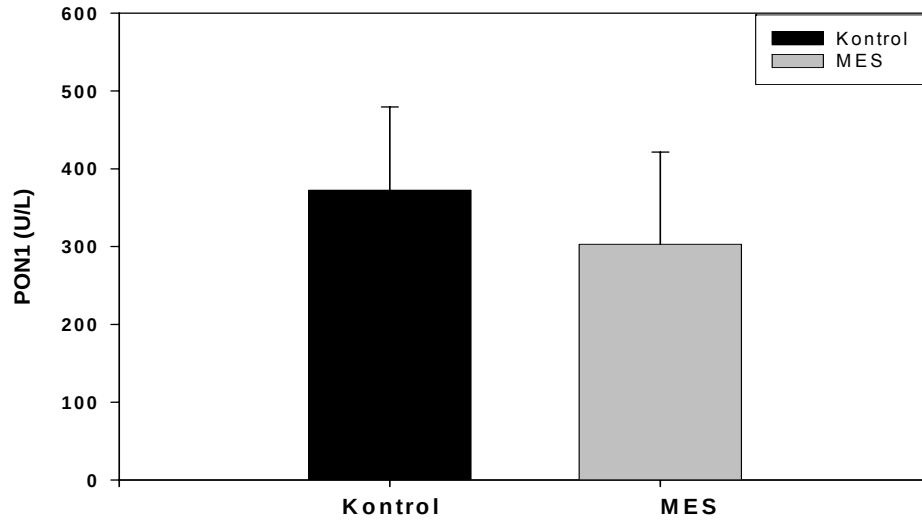
MES’li hastaları yaşlarına göre üç gruba ayrıldığında PON1 düzeylerinde istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunamamıştır (Tablo 13; $p>0.05$). Yine MES’li hastaların PON1 düzeyleri ile yaş arasında bir korelasyon bulunamamıştır (Şekil 23; $p >0.05$).

Tablo 12: Serum PON1 Aktivitesi ile MES’in Kriter Sayısı Arasındaki İlişki

Kriter sayısı	PON1
3	346.67±137,2
4	284.34±100,4
5	282.22±86,4

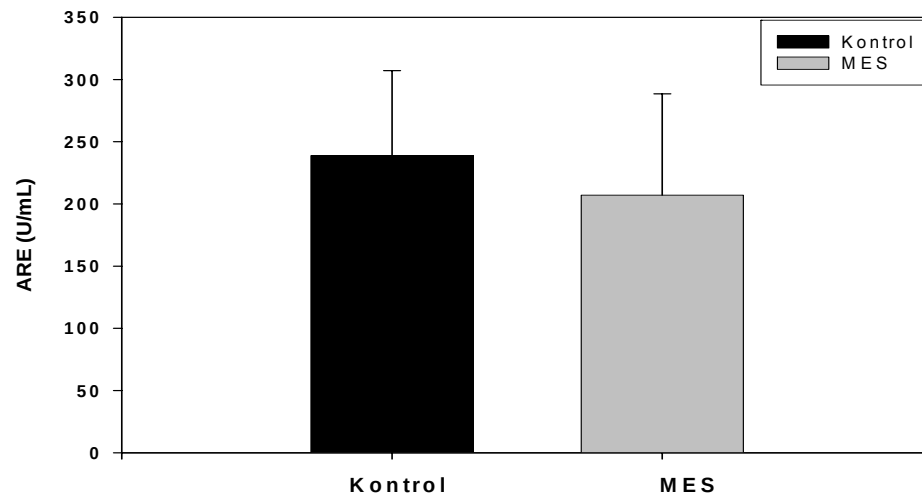
Tablo 13: MES’li Hastalarda Serum PON1 Aktivitesi ile Yaş Arasındaki İlişki

YAŞ	(n)	PON1	P
≤40	(8)	293.73±160.5	0.511
41-50	(16)	332.76±120.9	0.556
51-60	(21)	302.43±105.9	0.133

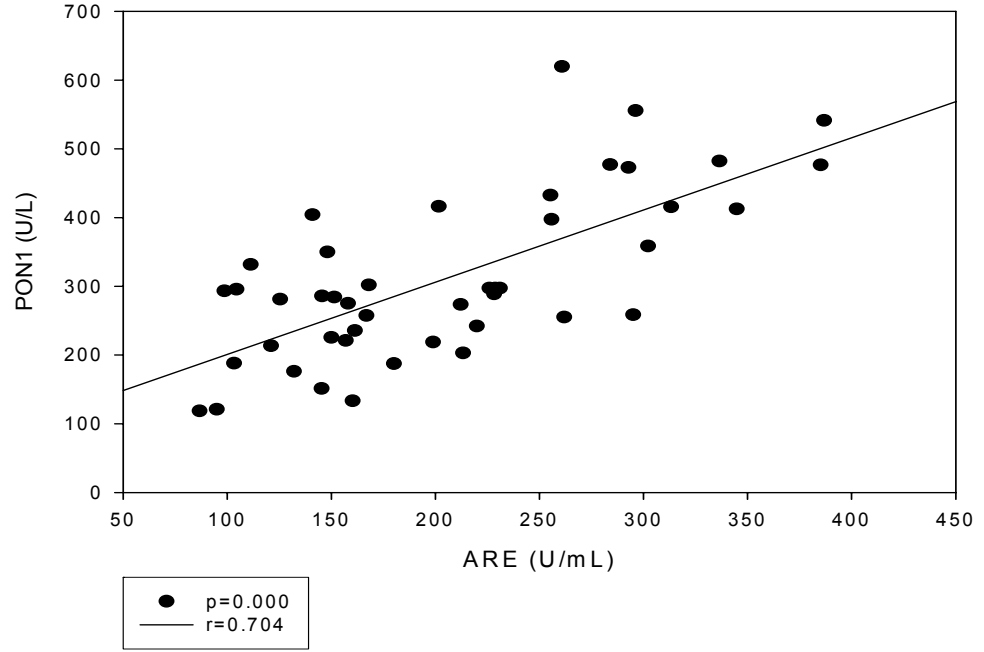


Şekil 3. Kontrol grubu ve Metabolik Sendrom grubu arasında serum PON1 aktivite düzeyleri

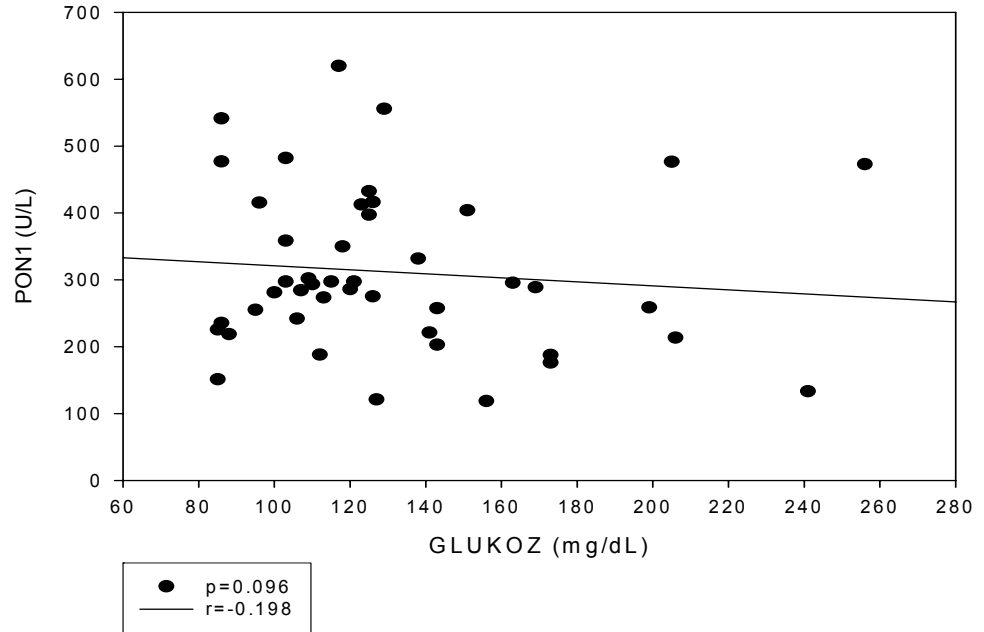
Kontrol grubuna göre MES’li hasta grubunda PON1 ve ARE düzeylerinde anlamlı azalmalar mevcuttur (Şekil 3 ve Şekil 4).



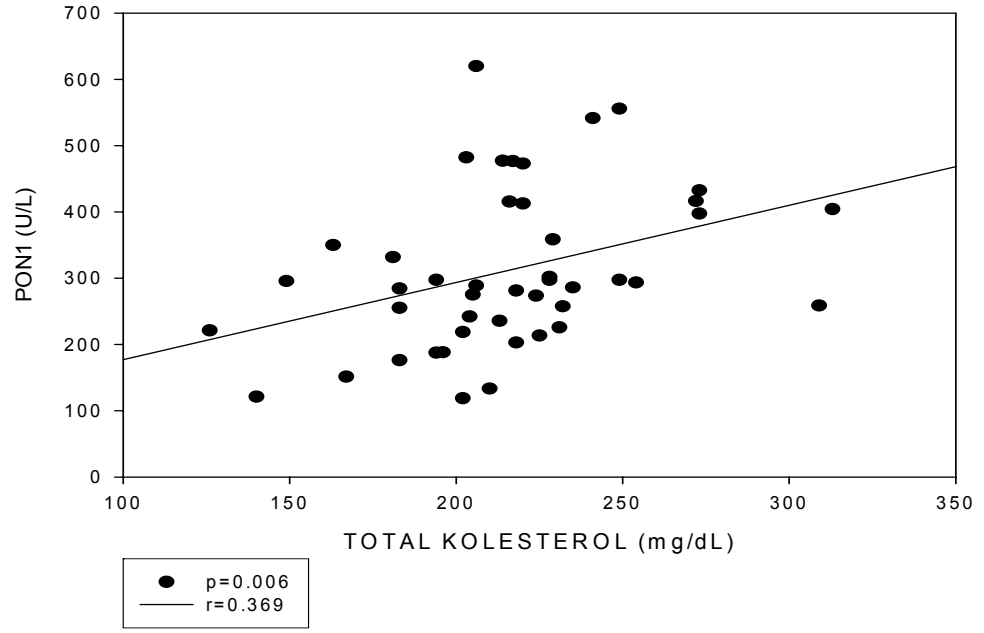
Şekil 4. Kontrol grubu ve MES grubu arasında serum ARE aktivite düzeyleri



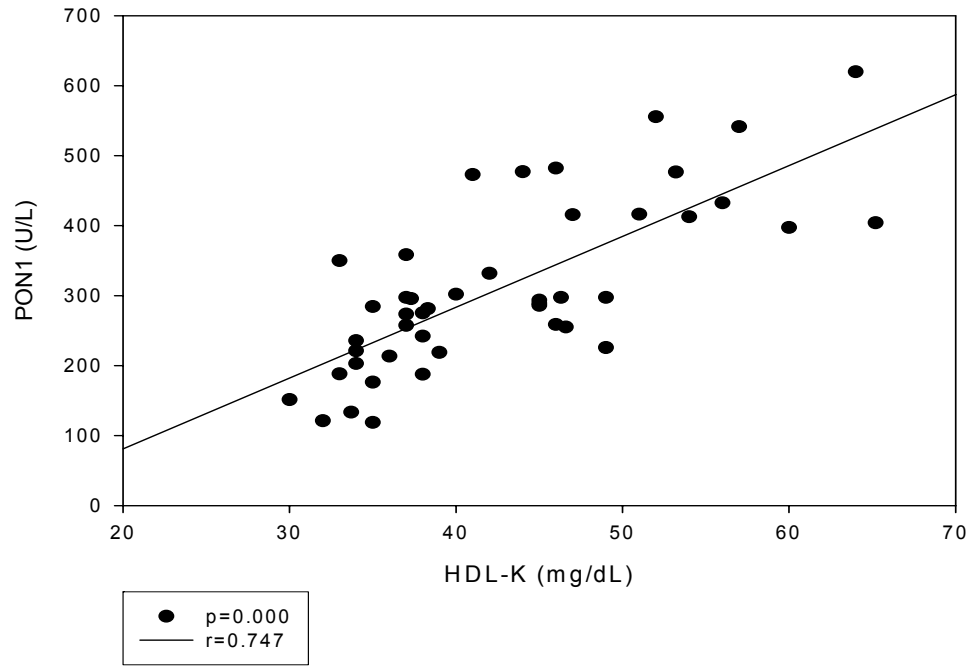
Şekil 5. Metabolik Sendrom’da serum PON1 ile ARE arasındaki ilişki



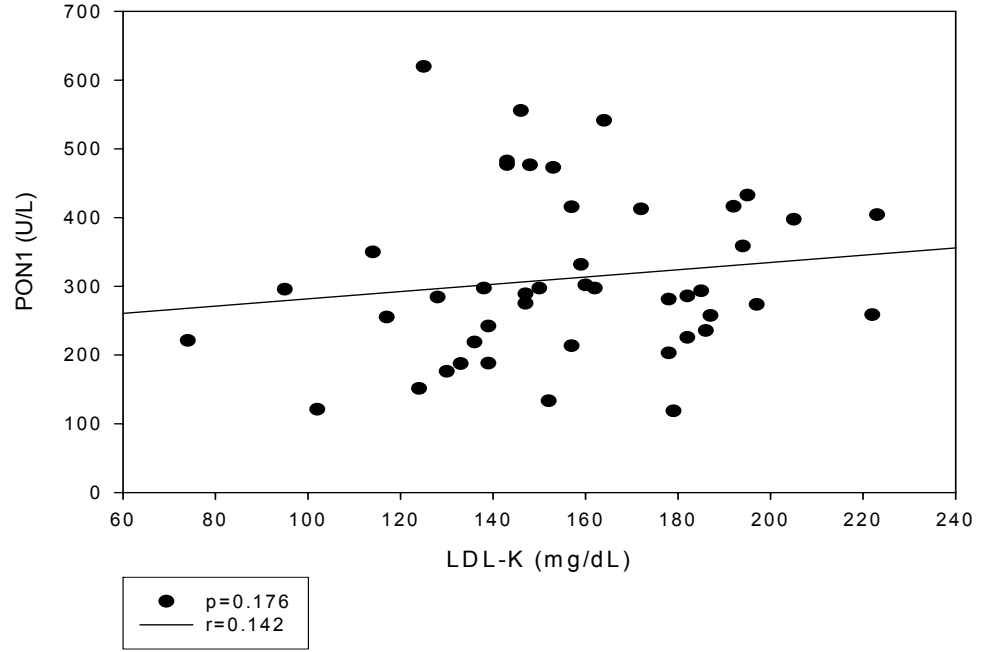
Şekil 6. Metabolik Sendrom’da serum PON1 ile Glukoz arasındaki ilişki



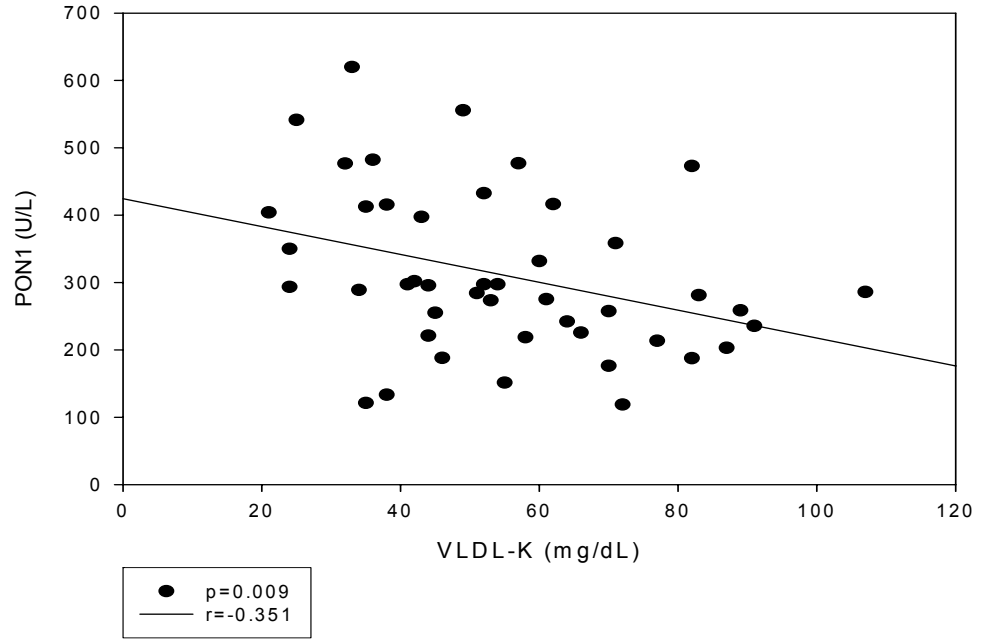
Şekil 7. Metabolik Sendrom’da serum PON1 ile Total Kolesterol arasındaki ilişki



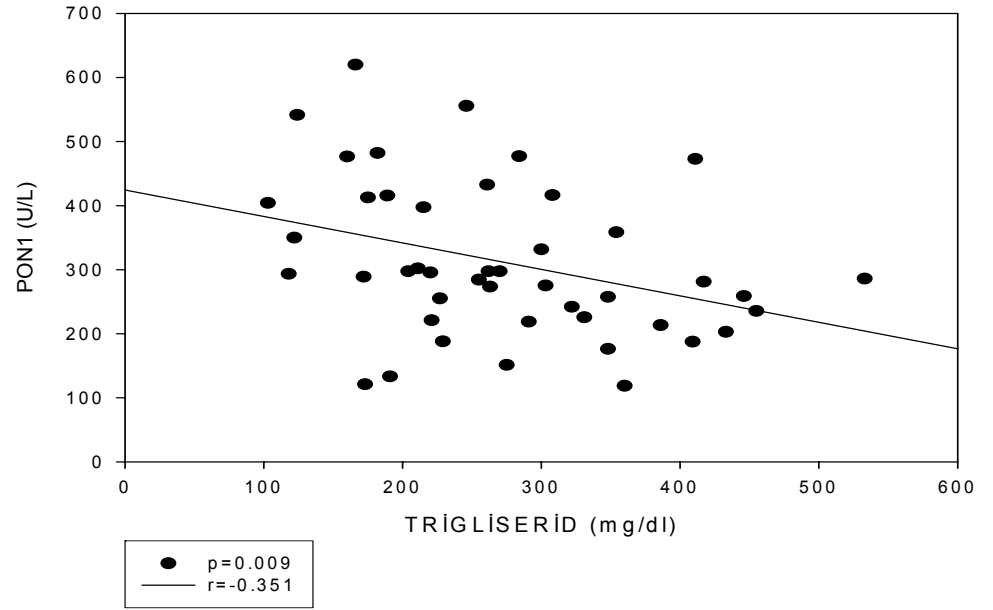
Şekil 8. Metabolik Sendrom’da serum PON1 ile HDL-K arasındaki ilişki



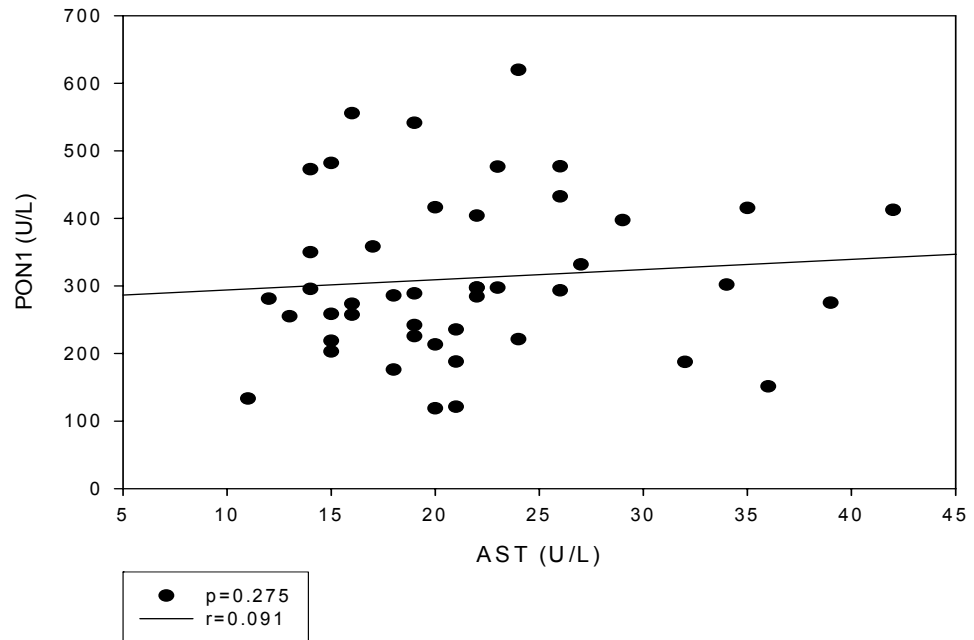
Şekil 9. Metabolik Sendrom’da serum PON1 ile LDL-K arasındaki ilişki



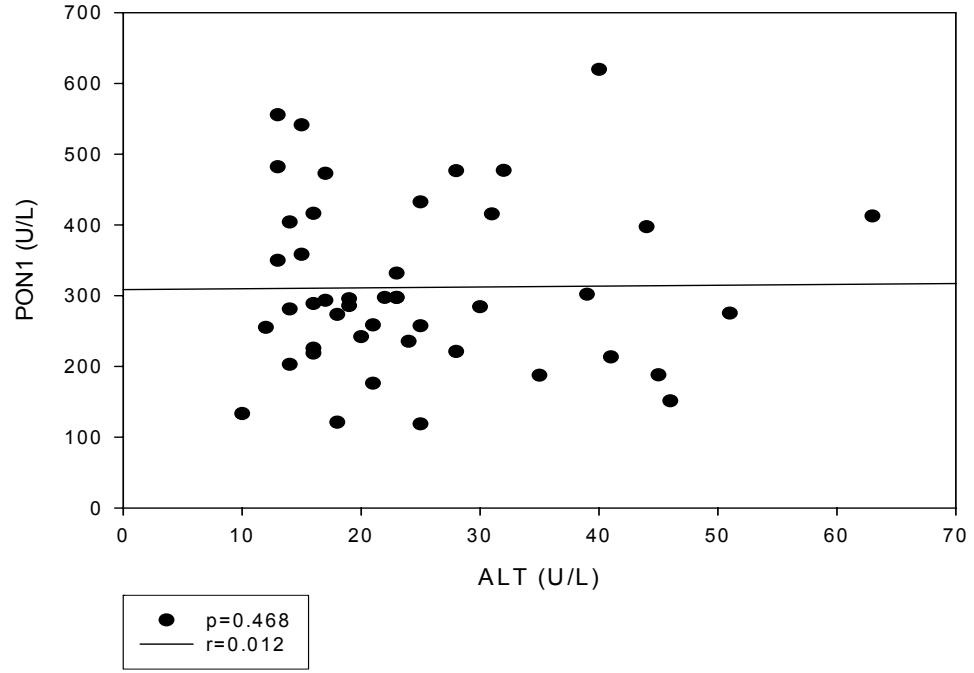
Şekil 10. Metabolik Sendrom’da serum PON1 ile VLDL-K arasındaki ilişki



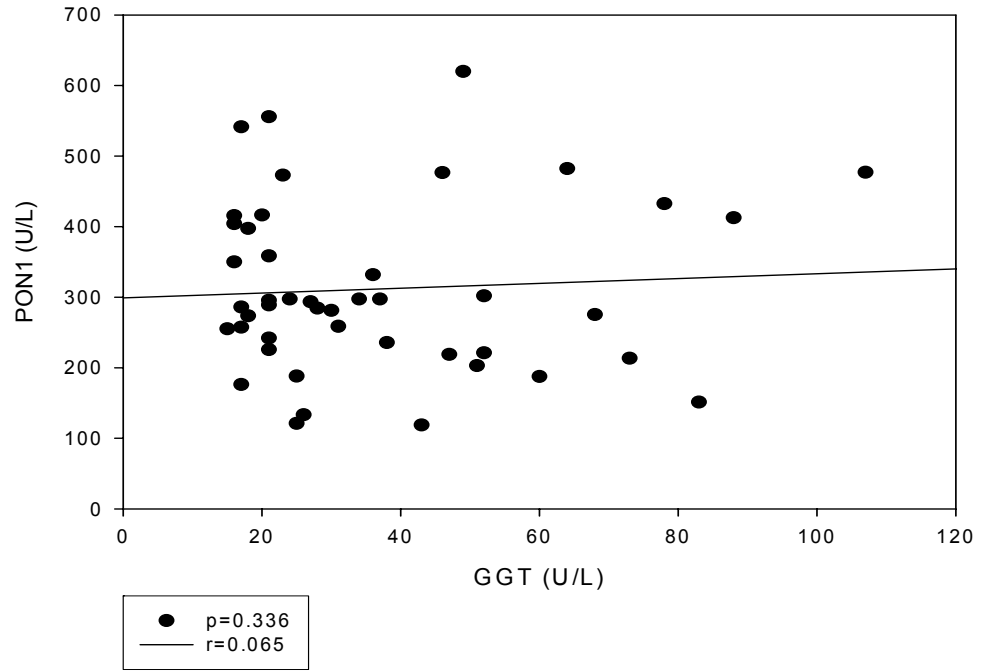
Şekil 11. Metabolik Sendrom'da serum PON1 ile Trigliserid arasındaki ilişki



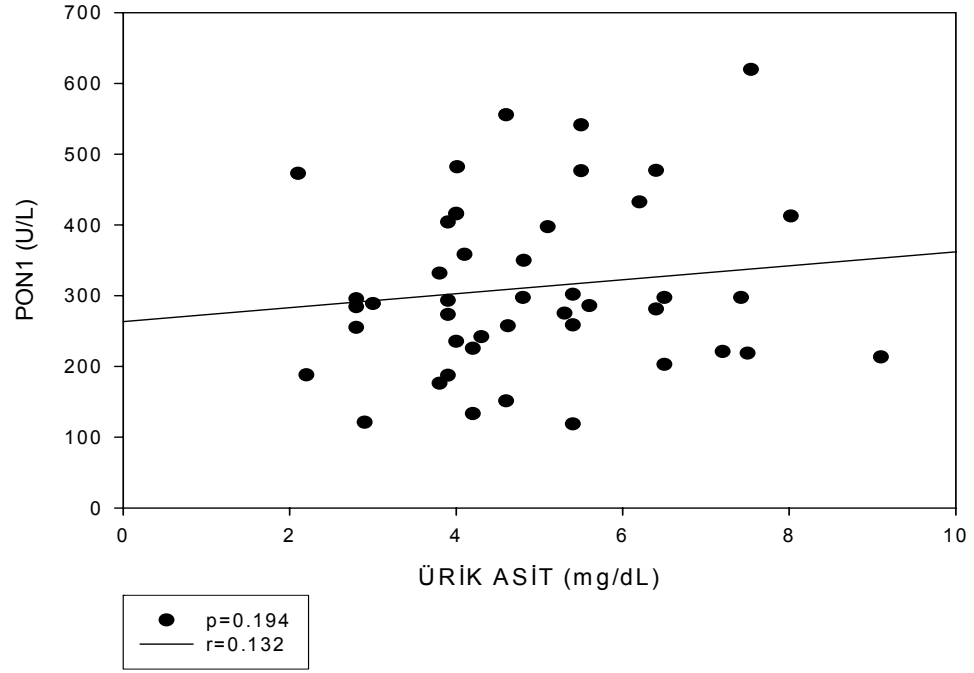
Şekil 12. Metabolik Sendrom'da serum PON1 ile AST arasındaki ilişki



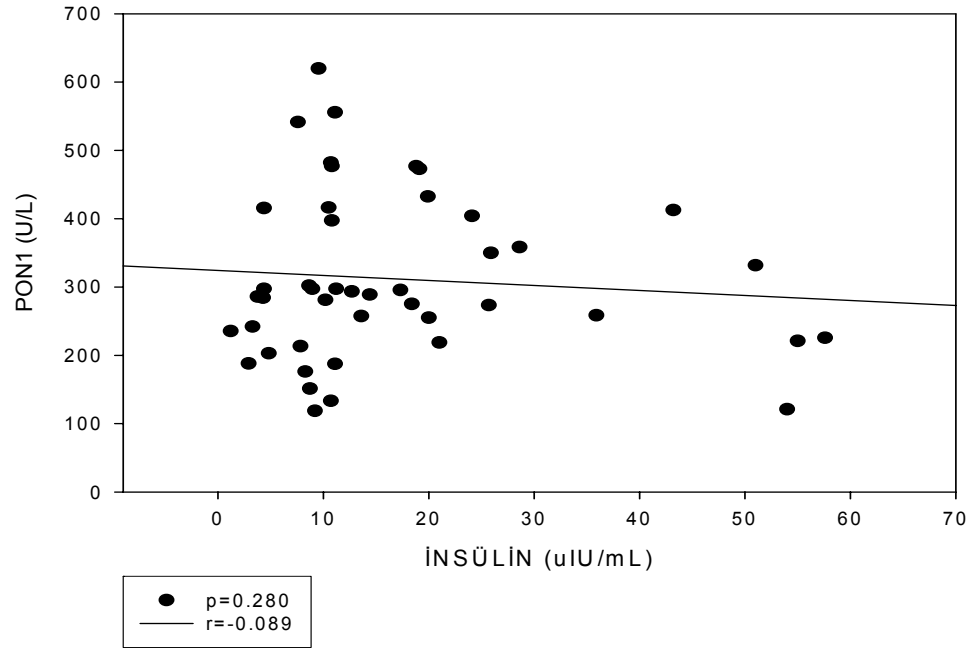
Şekil 13. Metabolik Sendrom’da serum PON1 ile ALT arasındaki ilişki



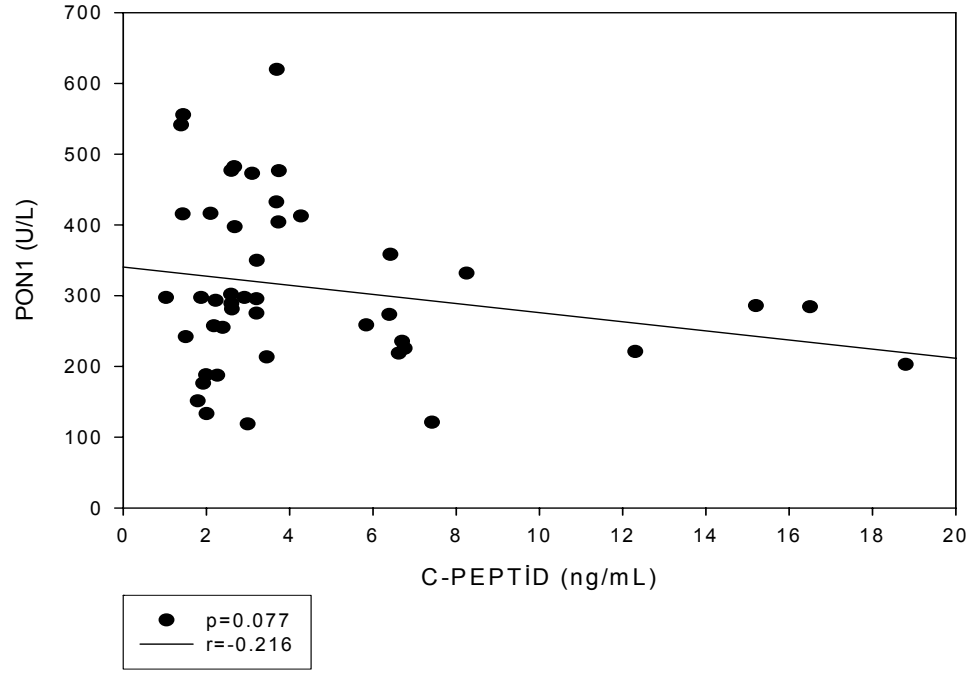
Şekil 14. Metabolik Sendrom’da serum PON1 ile GGT arasındaki ilişki



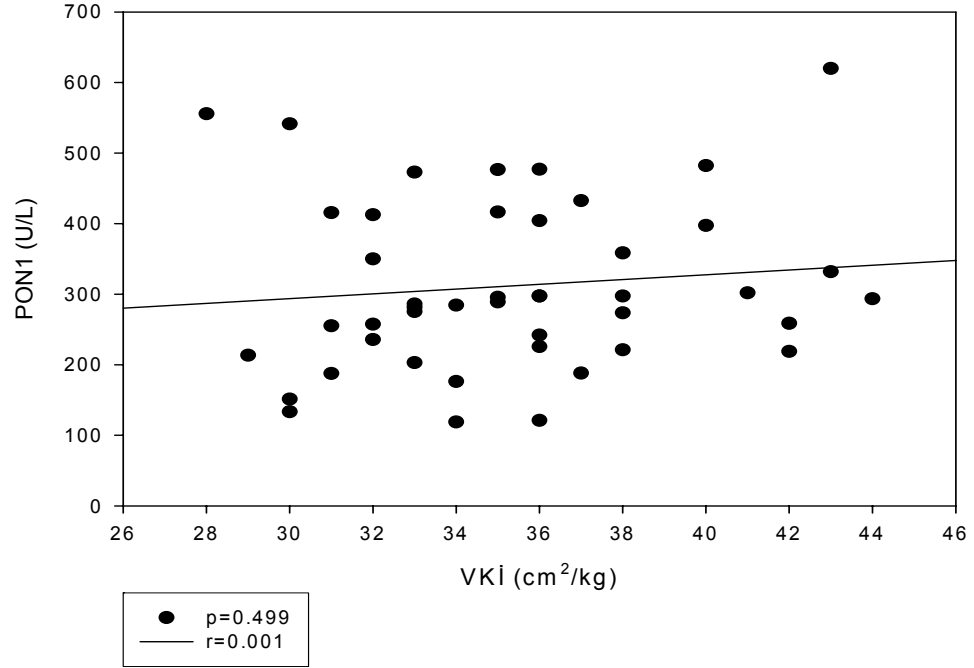
Şekil 15. Metabolik Sendrom’da serum PON1 ile Ürik Asit arasındaki ilişki



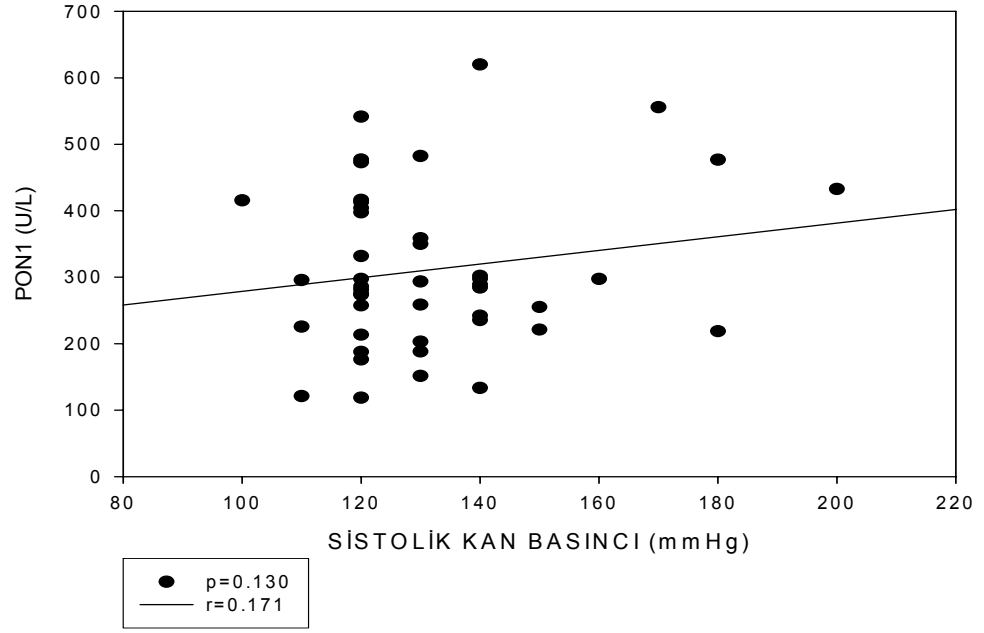
Şekil 16. Metabolik Sendrom’da serum PON1 ile İnsülin arasındaki ilişki



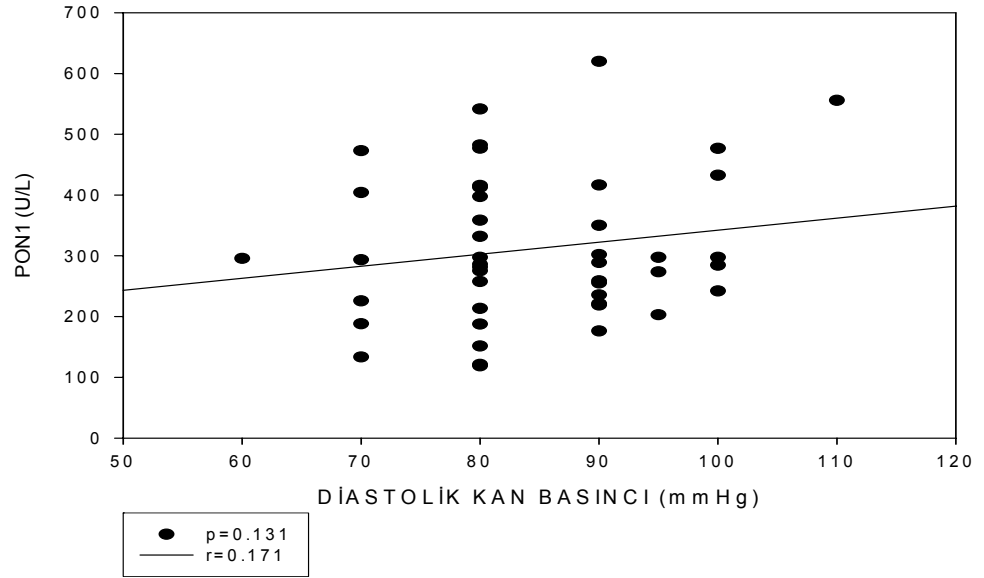
Şekil 17. Metabolik Sendrom’da serum PON1 ile C-peptid arasındaki ilişki



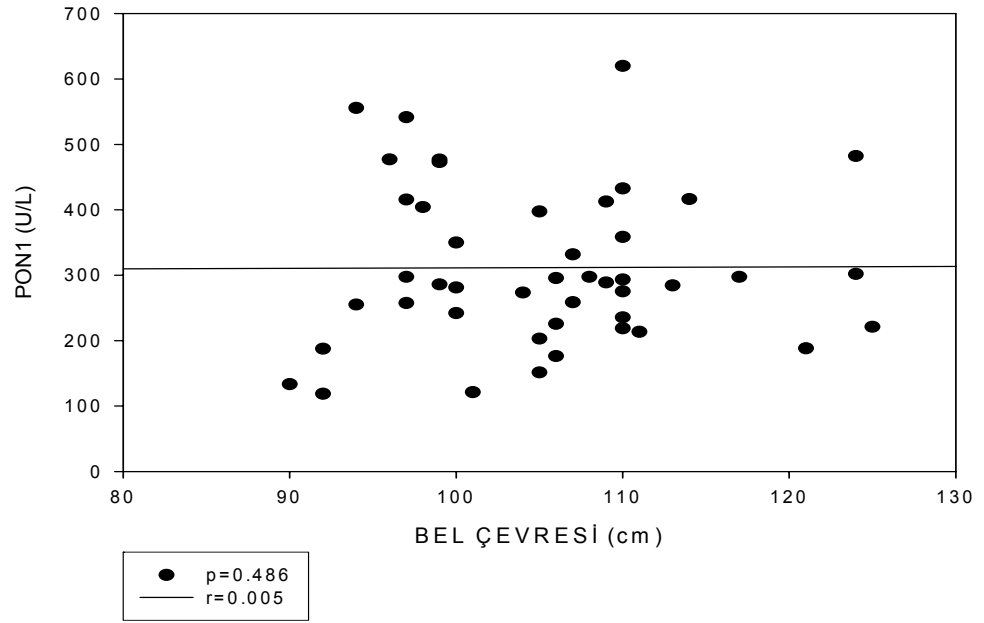
Şekil 18. Metabolik Sendrom’da serum PON1 ile VKİ arasındaki ilişki



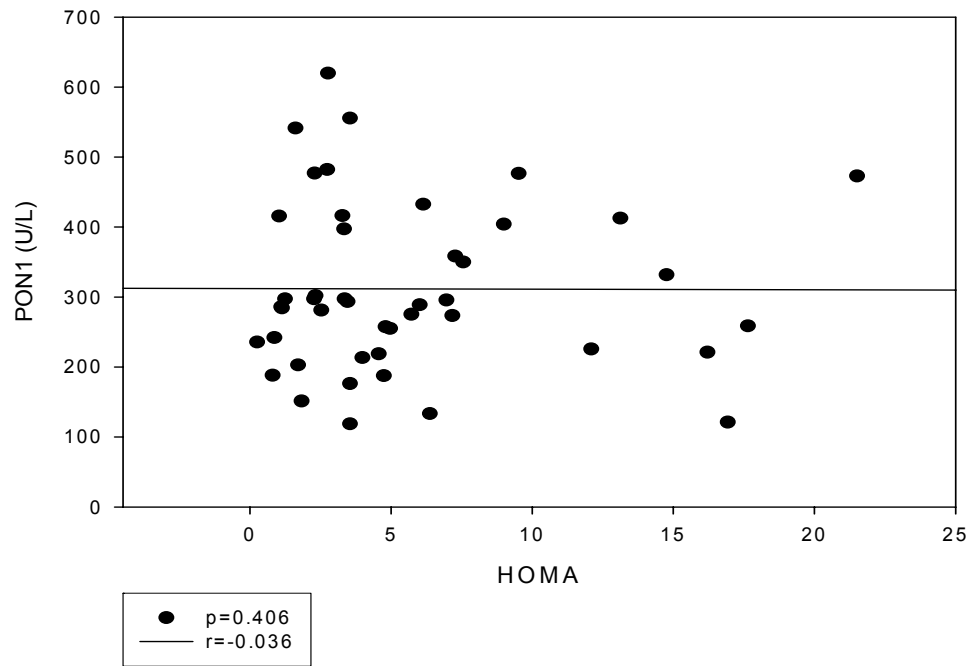
Şekil 19. Metabolik Sendrom’da serum PON1 ile SKB arasındaki ilişki



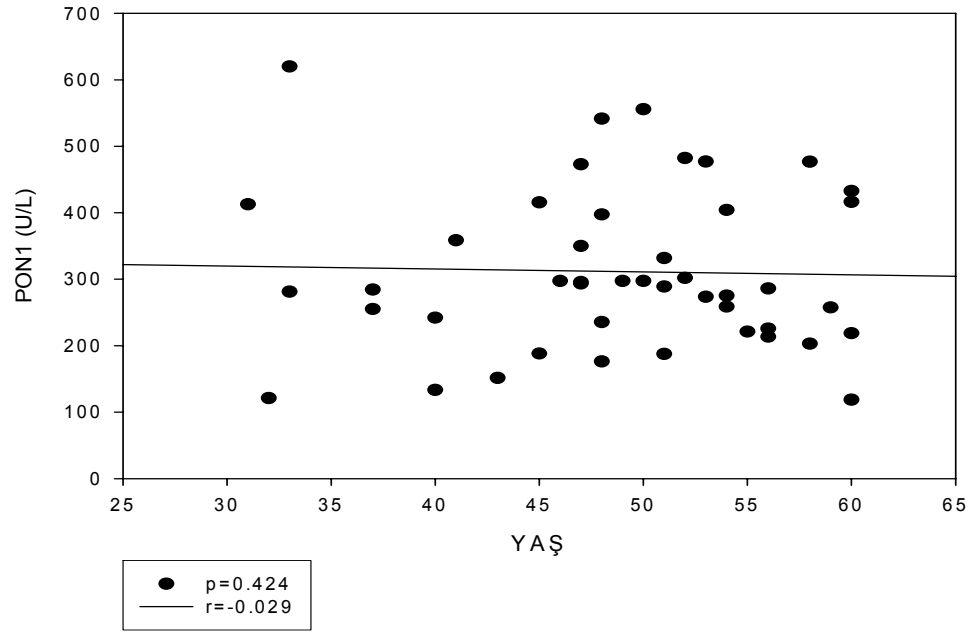
Şekil 20. Metabolik Sendrom’da serum PON1 ile DKB arasındaki ilişki



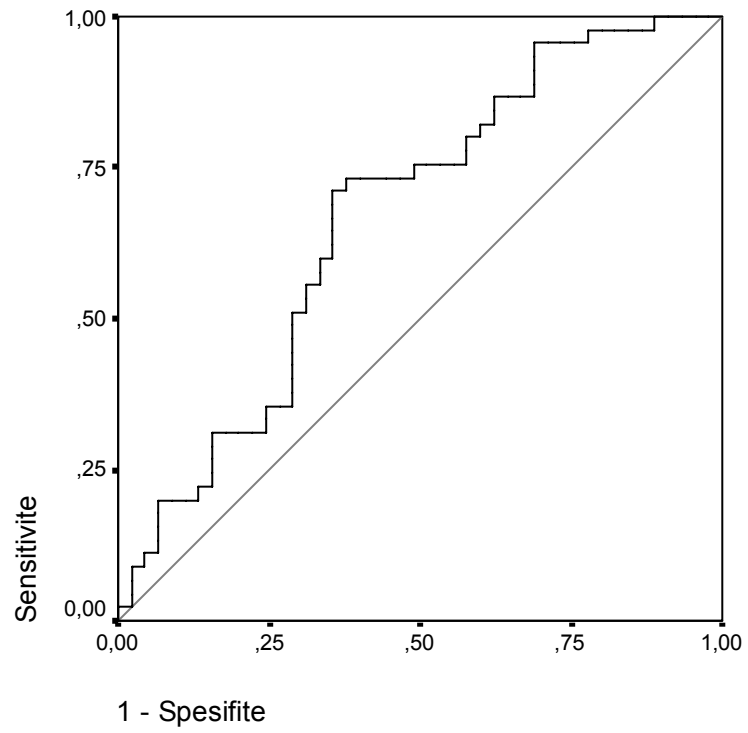
Şekil 21. Metabolik Sendrom’da serum PON1 ile Bel Çevresi arasındaki ilişki



Şekil 22. Metabolik Sendrom’da serum PON1 ile HOMA arasındaki ilişki



Şekil 23. Metabolik Sendrom’da serum PON1 ile YAŞ arasındaki ilişki



Şekil 24. MES’li Hastalarla Kontrol Grubu Arasında Çizilen ROC Eğrisi

ROC eğrisi, değişik kesim noktalarında testin duyarlılığının(y eksen), testin spesifitesine (x eksen) oranına karşı noktalanması ile elde edilmiştir. Her kesim noktasındaki duyarlılık ve özgüllüğe karşılık gelen noktalar birleştirilerek ROC eğrisi çizilmiştir. Şekil 24’de ROC eğrisi altında kalan alan 0,667 birim²’ dir. Metabolik sendromlu bir hastanın, sağlam bir kişiye göre daha şüpheli (pozitif) test sonucuna sahip olması olasılığı 0,667 bulunmuştur. ROC eğrisi altında kalan alan bir testin hastalarla sağlamları ayırt edebilme başarısının en iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir. Kısacası kesim noktaları sol üst köşeye ne kadar yakın ise test o kadar güvenilirdir. ROC eğrisi altında kalan alan testin doğruluğunu tek bir sayısal değerle özetlemek için kullanılmaktadır. Burada sensitivite MES’de PON1 testin pozitif olma olasılığı, spesifite MES yokken PON1 testin negatif olma olasılığıdır. Buna göre metabolik sendromlu hastalarda PON1 aktivitesi ölçümü % 65 spesifik olup %71 duyarlılığı yansıtmaktadır.

6. TARTIŞMA

Metabolik sendrom, bir bireyde genetik faktörlere ve çevresel etmenlere bağlı olarak ortaya çıkan, birden fazla kardiyovasküler risk faktörünün kümelendiği hastalıklar grubudur. MES'in başlıca komponentleri hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, viseral obesite, hiperkoagulabilite olarak sıralanır. Temelinde yatan esas fizyopatolojik olay, hedef dokuların insülinin uyardığı glukoz kullanımına direncidir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşam tarzı değişiklikleri MES'i bir epidemi haline getirerek, ateroskleroza bağlı kardiyovasküler hastalıkların sıklığında artışa yol açmaktadır. Ateroskleroz, önlenmesi ve tedavisi konusunda sağlanan son derece umut verici gelişmelere rağmen, iskemik kalp hastalığı, inme ve periferik damar hastalığı klinik tablolarına yol açarak, halen tüm dünyada en önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir (49).

Metabolik sendrom , insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz toleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir.

Bu çalışma MES'li hastalarda PON1 enzim aktiviteleri ile MES kriterleri ve diğer serum analizleri ile arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla planlanmıştır. MES kriterleri insülin direncine bağlı olarak gelişip canlı organizma için zararlı etkiler meydana getirmektedir. Bu zararlı etkilerden bireyi koruyan antioksidan moleküller ve enzimler bulunmaktadır. MES kriterlerindeki

artış ve metabolik anormalliklerin yaygınlaşmış olması ve ciddi bir sağlık sorunu oluşturması nedeniyle bu çalışmanın yapılmasına karar verilmiştir.

Metabolik sendromlu hastalarda PON1 enzim aktivitesine dair çalışma yeterince yapılmamıştır. Buna karşın MES'te PON1 aktiviteleri ve fenotiplerinin araştırılması ilk kez bu çalışma ile sunulmaktadır.

Bu çalışmadaki hasta grubuna ATP III raporunun teşhis kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı konulmuş ve en az üç kriterin bir arada bulunması sağlanmıştır. Hastalar taşıdıkları kriter sayısına göre; 3,4 ve 5 kritere sahip olan hastalar olarak üç gruba ayrıldığında dikkati çeken, kriter sayısı arttıkça PON1 aktivitesinin azaldığıdır (Tablo 12). Bu sonuç Senti ve arkadaşlarının (93) yaptığı çalışma ile, hastalar (0-5) mevcut metabolik anormalliklerin sayısı ile düzenlenerek 6 kategoriye ayrılmış ve PON1 aktivitesi ve lipid peroksit düzeyleri, yaş ve günlük diyetel yağ alınımları yönüyle karşılaştırılmıştır. Hastalar metabolik komplikasyonların sayısında artış ile, PON1 aktivite düzeylerinde anlamlı bir azalma eğilimi, lipid peroksit konsantrasyonlarında anlamlı bir artma eğilimi göstermiştir (93).

Garin ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmada MES'li grup, KAH' lı ve risk faktörlerine sahip olan hastaları içermektedir. Cinsiyetin etkisi gruplar arasında önemli bulunmamış fakat MES'li hastalar daha yaşlı bulunmuştur. MES alt grupları Total ve LDL-kolesterol düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. VKİ, diyabet varlığı, TG ve HT beklenildiği gibi MES'li hasta grubunda anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur. HDL-K ve MES'in varlığında düşük, KAH insidansı ise MES'li grupta anlamlı biçimde yüksek olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, MES'li hastalarda T. Kolesterol, LDL-K,

VLDL-K ve Triglisericid değerlerinde KG'na göre istatistiksel olarak anlamlı bir artma bulunmuşken (Tablo 8; $p<0.001$), PON1 düzeyleri anlamlı olarak bir azalma göstermiştir (Tablo 8; $p<0.01$). Yine MES'li hastaların HDL-K değerleride KG'na göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Tablo 8; $p<0.01$). MES'li hastalarda HDL-K ile PON1 aktivitesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstererek (Tablo 8; $p<0.05$) Senti'nin (93) alışması ile örtüşen bir sonuç tespit edilmiştir. MES'li hastaların triglisericid seviyeleri 150 mg/dL'nin altı ve üstü olarak iki gruba ayrıldığında, grupların PON1 düzeylerinde istatistiksel olarak bir anlamlılığın olmadığı görülmüştür (Tablo 11; $p>0.05$). Ayrıca MES'li hastaların PON1 düzeyleri ile triglisericid düzeyleri arasında anlamlı bir negatif korelasyon tespit edilmiştir (şekil 11; $p<0.01$). Yine MES'li hastaların VLDL-K değerlerini, st değer olan 30 mg/dL'yi sınır kabul edip iki gruba ayırdığımızda 30 mg/dL'nin üstündeki VLDL-K değerlerine sahip olan hastaların PON1 aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma olduğu bulunmuştur (Tablo 11; $p>0.05$). Ayrıca MES'li hastalarda PON1 ile VLDL-K arasında anlamlı bir negatif korelasyonun varlığı tespit edilmiştir (şekil 10; $p<0.01$). MES'li kadın ve erkek hastaların LDL-K değerlerini, st değeri olan 130 mg/dL'yi sınır kabul edip iki gruba ayırdığımızda, 130 mg/dL'nin üstündeki ve altındaki LDL-K değerlerine sahip olan kadın hastaların PON1 aktivitesinde istatistiksel olarak bir anlamlılık tespit edilmemiştir (Tablo 11; $p>0.05$). Ayrıca 130 mg/dL'nin zerindeki LDL-K değerlerine sahip olan erkek hastaların PON1 seviyesinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artma görülmüştür (Tablo 11; $p>0.05$). MES'li hastalarda PON1 ve LDL-K arasındaki ilişkide de anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (şekil 9; $p>0.05$).

MES’li hastaların total kolesterol değerlerini, kolesterol üst değeri olan 200 mg/dL’yi sınır kabul edip iki gruba ayırdığımızda, 200 mg/dL’nin üstündeki koleterol değerlerine sahip olan kadın ve erkek hastaların PON1 aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artma tespit edilmiştir (Tablo 11; $p>0.05$). MES’li hastaların PON1 ve total kolesterol düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon bulunmuştur (Şekil 7; $p<0.01$).

MES’in önemli patogenik faktörü olan insülin direnci ve yağ dokusunda artış, tip 2 DM patogeneğinde iş birliği içinde görölmektedir. İnsülin direncinde; bir yandan plazma lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi azalıp plazma trigliseridleri artarken, bir yandan da karaciğerde LPL aktivitesinin artması nedeniyle HDL’nin yıkımı hızlanmaktadır. İnsülin direncinin özelliklerinden biri de artmış plazma serbest yağ asitleri (SYA) konsantrasyonudur. SYA’lar karaciğerde trigliserid birikmesini uyarmaktadır. Ayrıca yağ alımının insan ve hayvan çalışmalarında serum PON1 aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (96).

Çalışmamızda MES’li hastaların PON1 düzeylerinde KG’ye göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşme görölmektedir (Tablo 8; $p<0.01$). MES’li hastalarda PON1 aktivitesinin düşmesinin temel nedeni HDL-K düşüklüğüne bağlanarak Gürsu ve arkadaşlarının (32) yaptığı çalışma ile örtüşen bir sonuç bulunmuştur. Özellikle HDL-K’nın yapısında bulunan antioksidan PON1 aktivitesinin serum HDL-K düzeylerindeki düşmelere paralel olarak azaldığı belirlenmiştir. MES’li hastaların HDL-K seviyeleri kadınlarda 50 mg/dL’nin altı ve üstü olarak iki gruba ayrıldığında, 50mg/dL’nin altındaki değerlere sahip olan hastaların, 50mg/dL’nin üzerindeki değerlere sahip olan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük PON1 düzeylerine sahip oldukları istatistiksel olarak tespit

edilmiştir (Tablo 11; $p<0.001$). Erkeklerde sınır 40mg/dL kabul edildiğinde, HDL-K düzeyi 40 mg/dL'nin altında olan hastaların PON1 seviyeleri, 40 mg/dL'nin üzerindeki HDL-K düzeylerine sahip olan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo 11; $p<0.01$). Ayrıca MES'li hastalarda PON1 ile HDL-K arasında anlamlı pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir (Şekil 8; $p<0.001$). Benzer olarak PON1 ile ARE arasında da pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir (Şekil 5; $p<0.001$)

PON1 antiaterojen olan HDL'nin ana yapısında bulunan bir antioksidan olduğu için PON1 aktivitesindeki azalma; MES'de önemli bir risk faktörüdür (79). Bu nedenle metabolik sendromda PON1 ve ARE aktivitelerindeki azalma HDL düzeylerindeki düşüklük ile açıklanabilir.

PON1 ve ARE aynı gen tarafından kodlanan ve aktif merkezleri benzer olan arilesteraz grubundaki enzimlerdir (79). PON1'in polimorfik değişim gösterdiği bilinmesine karşın ARE enziminde genetik polimorfik bir değişim göstermemektedir (79). Yine iki enzimin doğal substratları farklı olmasına karşın PON1 enzimi ARE'nin doğal substratı olan fenil asetatı hidrolize edebilme yeteneğine sahiptir (79). Ayrıca PON1 ve ARE'nin en iyi bilinen ortak özellikleri organofosfatları, aril ve alkil halojenürleri hidrolize etme yeteneğine ilaveten PON1 enzimi LDL'yi oksidasyondan koruyucu özellikte olması ve hidrojen peroksitde dahil olmak üzere diğer radikalleri nötralize etme kapasitesi nedeniyle antioksidan işlevinde de bulunmaktadır (79). Bu nedenlerle ARE, PON1'deki değişimlerden etkilenmeyen asıl proteinin göstergesi olarak kabul edilmektedir. PON1 aktivitesini ARE aktivitesine oranlanmasından elde edilen kümülatif farklar ise PON1'deki fenotipik değişimleri yansıtmaktadır (79).

Bu tez çalışmasında PON1 aktivitesi ve fenotiplerinin belirlenmesi, tüm bireylere ait PON (+1M NaCl)/ARE aktiviteleri değerlendirilerek 3 fenotipin varlığı ortaya konulmuştur. Bu tespitler çerçevesinde MES ile KG arasında PON1'in düşük aktiviteli (fenotip AA) fenotipini taşıyan bireylerin yüzdelik oranlarında fark gözlenmezken diğer fenotiplerde (fenotip AB, fenotip BB) anlamlı olmayan değişimler bulunmuştur ($p>0.05$). Tablo 9'da görülen bu değerler ve Tablo 10'de görülen aktiviteler arasındaki farklılıklar ve diğer analiz sonuçlarından ortaya çıkan sonuç özellikle ülkemizde yapılan küçük popülasyon çalışmalarındaki PON1 fenotiplemesini, bu çalışmanın da benzer olarak yansıtmasıdır.

MES'li hastaların glukoz değerleri KG'ye göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir (Tablo 11; $p<0.001$). MES'li kadın ve erkek hastaların glukoz değerlerine bakıldığında ise 110 mg/dL'nin altındaki glukoz değerlerine sahip olan kadın ve erkek hastaların PON1 seviyesinde, 110 mg/dL' nin üzerindeki değerlere sahip olan hastalara göre istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunamamıştır (Tablo 11; $p>0.05$). Ayrıca PON1 ve glukoz düzeyleri arasında da anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (Şekil 6; $p>0.05$). Tip 2 DM gelişme sürecinde öncelikle ortaya çıkan, dokuların insülin etkisine karşı direnç geliştirmesidir. Hiperglisemi daha sonra belirir. Dokuların insülin duyarlılıkları birbirinden farklı olduğundan, insülin direnci başladığında öncelikle kasta glukoz yıkımı azalır ve bu, postprandial hiperglisemiye yol açar. Bu durumu daha belirgin bir insülin etkisizliği izler ve karaciğerden glukoz çıkışı artar (19). Persistan hiperglisemisinin serbest radikal üretimine ve proteinlerin glikolizasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Serbest radikal üretimindeki artış

ve proteinlerin glikozilasyonu, endotel bütünlüğüne zarar vermekte, ayrıca LDL-K oksidasyonunu ve köpük hücre oluşumunu arttırmaktadır (79). Abbott ve arkadaşlarının (1) yaptıkları çalışmada NIDDM'li hastalarda serum PON1 aktivitesini sağlıklı kontrollere göre önemli derecede düşük bulmuşlar, NIDDM'nin komplikasyonlarından olan retinopati ve hipertansiyon gelişen diabetiklerde izlenen düşük serum PON1 aktivitelerinin, lipid peroksidasyonuna artmış yatkınlıktan kaynaklandığını belirtmişlerdir.

Hastaların insülin seviyeleri kadın ve erkeklerde 25 μ U/mL'nin altı ve üstü olarak iki gruba ayrıldığında, grupların PON1 aktivitesinde istatistiksel olarak bir anlamlılık olmadığı görülmüştür (Tablo 11; $p>0.05$). PON1 ile insülin düzeyleri arasında da anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir (Şekil 16; $p>0.05$). MES'li hastaların C-peptid değerleri kadın ve erkeklerde 4 ng/mL'nin altındaki ve üstündeki değerler olarak iki gruba ayrıldığında, 4 ng/mL'nin altındaki C-peptid değerlerine sahip olan kadın hastaların, 4 ng/mL'nin üzerindeki C-peptid değerlerine sahip olan hastalara göre PON1 düzeylerinde anlamlı bir artış bulunmuştur (Tablo 11; $p<0.05$). Erkek hastaların PON1 değerlerinde anlamlılık bulunmamıştır (Tablo 11; $p>0.05$). PON1 ile C-peptid düzeyleri arasında da anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (Şekil 17; $p>0.05$).

Çalışmamızda, metabolik sendromlu hastalarda insülin direncini yansıtan HOMA değerlerini kontrol grubuna göre kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme olduğu bulunmuştur (Tablo 8; $p<0.01$). Kan insülin düzeyinde artma ve HOMA değerleri, periferik insülin rezistansını göstermektedir. HOMA ile PON1 aktivitesi arasında ise anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir (Şekil 22; $p>0.05$).

Senti ve arkadaşlarının (93) yaptığı çalışmada, düşük PON1 aktivitesi ve yüksek lipid peroksit düzeyleri ile metabolik anormalliklerin sayısının artması arasındaki ilişkinin yönü ve önemi daha kötü antioksidan/oksidan denge ile devamlı olarak birbirine uygun bulunmuştur. Bununla beraber metabolik sendrom, daha düşük antioksidan enzimatik kapasiteden kaynaklanan artmış bir oksidatif stresle sonuçlanmıştır. Organizmada serum glukozunun fizyolojik dozları da antioksidan fonksiyon göstermekte iken kan glukozunun uzun süreli yüksekliği sonucu PON1 gibi bazı proteinlerin glikozile olmasının sonucu oksidan yönünde dengenin bozulduğu görülmektedir. Çalışmada insülin rezistansının derecesi ve PON1 kodon 54 polimorfizminin L alleli arasında bir ilişki görülmüştür. Bu çalışmada metabolik anormalliklerin kategorileri arasında PON1 kodon 192 genotiplerinin yaygınlığında önemli farklılıklar gösterilememiştir (93).

Metabolik anormalliklerin grubu içinde insülin rezistansı metabolik sendromun özünü teşkil etmektedir. Oksidatif stres ve eş zamanlı bir antioksidan savunma mekanizmalarının azalması insülin rezistansının ilerlemesi ve artan lipid peroksit düzeyleri, hücresel organellerin ve enzimlerin hasarına yol açabilmektedir (65).

HDL ile ilişkili olan PON1 enzimi, LDL'yi lipid peroksitlere karşı koruyan temel bir savunma bariyeri olabilir (54). Gerçekten, LDL'nin oksidasyonunu azaltan HDL'nin bu yeteneği büyük ölçüde PON1'e bağlanmıştır (54). PON1, lipid peroksitlerin yanı sıra hidrojen peroksit üzerine de etkilidir. Aterogenez sırasında arter duvar hücrelerince üretilen major toksik oksijen metaboliti olan hidrojen peroksit, oksidatif koşullarda daha potent ürünlere dönüşerek LDL oksidasyonuna neden olmaktadır (7).

MES'li hastalarda serum LDL ve lipid düzeylerinin yüksek bulunması, PON1 aktivitesi ve HDL düzeylerinin düşük bulunması ve diğer major ve minör risk faktörlerinin birlikte olması MES'in oluşumunu ve komplikasyonların şiddetini artırmaktadır.

MES'li hastaların GGT değerlerinde KG'ye göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik bulunmuştur (Tablo 8; $p < 0.01$). Bu sonuç MES kriterlerinin karaciğer fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi olduğunun göstergesidir. Fakat PON1 aktivitesi ile karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, GGT) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Şekil 12-14; $p > 0.05$). Başlangıçta PON1 enziminin karaciğerde sentezlenip salındığından dolayı PON1'deki azalmayla ilişkisinin ne olabileceği düşüncesiyle bu parametrelerin analizi yapılmıştır. Ancak bir korelasyon tespit edilmemiştir. Gama glutamiltransferaz (GGT) çoğu hücrenin dış yüzeyinde yer alıp, hücre içi antioksidan koruyucu mekanizmaların önemli bir ögesi olan glutatyon alımına aracılık eder. GGT düzeyinde yükselme her ne kadar alkol kullanımı veya karaciğer hastalığına bir işaret sayılırsa da, daha küçük boyutta artışlar oksidatif stresin sonucu olabilip hücre stresi yaratan çeşitli durumlarca serbest kalmaktan ileri gelebilir. Nitekim, GGT aktivitesinin, alkol kullanımı ve karaciğer hastalığından bağımsız olarak, morbidite ve mortaliteyi öngördüğü saptanmıştır. Ayrıca, birçok kalp-damar hastalığı risk faktörü yada metabolik sendrom (MES) ögesi ile birlikte serumda GGT düzeyinde artışa rastlandığı bildirilmiştir. GGT'nin başlıca belirleyicileri olarak eldeki çalışmada, ötedenberi bilinen, alkol kullanımı doğrulanmış, ama insülin direnci sendromuyla ilgili değişkenlerin de toplumumuzda bu enzimin belirleyicileri arasında olduğu

meydana çıkarılmıştır. GGT'yi belirleyen öğeler arasında bel çevresinin ve açlık insülin düzeyinin başı çektiği, metabolik sendromla yakın ilişkili olan ürik asidin ve bazı metabolik kontrol işlevleriyle de ilgili olduğu görülmektedir (76).

Bu çalışmada metabolik sendromlu hastaların çoğunlukla hipertansif olduğu gözlemlenmiştir. Sistolik kan basıncının MES'li hastalarda anlamlı olarak arttığı görülmüştür (Tablo 8; $p<0.001$). Sistolik kan basıncı değerleri 130 mm Hg'nın altı ve üstü olarak iki gruba ayrıldığında grupların PON1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunamamıştır (Tablo 11; $p>0.05$). MES'li hastaların PON1 aktiviteleri ile sistolik kan basınçları arasında da anlamlı korelasyon bulunmamıştır (Şekil 19; $p>0.05$). Hipertansiyon insülin direncine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Metabolik sendromlu kişilerde de primer olarak insülin direnci ve bundan dolayı hiperinsülinemi bulunmaktadır. İnsülin böbreklerde Na ve su tutulmasını artırmaktadır. İnsülin ve IGF-1 (İnsülin Like Growth Factor-1) damardaki düz kas hücrelerinin çoğalmasına yol açtığından, damar cidarları kalınlaşıp bu riskinin daha da yükselmesine sebep olmaktadır. Damar lümeni daralmakta ve arteriyel dolaşım bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Bu arada hücrelere gidecek insülin ve glukoz miktarında da azalma olacağından, hiperinsülinemi ve insüline karşı direnç daha da artmaktadır (68). Damar lümeninde daralmalar perifer damar direncini arttırmakta ve hipertansiyon ortaya çıkmaktadır. MES için önemli bir risk faktörü olan hipertansiyon, vasküler endotelyal disfonksiyona yol açarak, vazodilatatör yanıtı azaltmakta ve bunlara bağımlı olan mekanizmaları aktive ederek ateroskleroza neden olmaktadır (102). Bu da kalbin yükünü arttırıp, miyokardın oksijen ihtiyacının fazlalaşmasına yol açmaktadır. Vücut hareketi sonucu miyokard yeterince kanla beslenemezse,

stenokardi şikâyetleri (kalb ağrıları, göğüs içinde sıkıntı ve gerilme) ortaya çıkmaktadır. Bu rahatsızlıklar sonucu enerji sağlamak için gerekli olan mekanizmalarda da bir değişme görülmektedir. Yağ asidlerinin oksidatif yıkılmaları yerine, amino asidlerinin oksidasyonu enerji sağlamak için ön plana geçmektedir. Bu yüzden androjen seviyesinin artmasına rağmen, protein yıkımının arttığı katabolik bir durum ortaya çıkarmaktadır. Amino asidlerinden enerji sağlanmasının sonucu olarak ürik asit seviyesi de kanda artmaktadır (68).

Hastaların ürik asit seviyeleri 7mg/dL'nin altı ve üstü olarak iki gruba ayrıldığında, grupların PON1 aktivitesinde istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunmamıştır (Tablo 11; $p>0.05$). Hastaların PON1 düzeyleri ile ürik asit düzeyleri arasındaki korelasyonda da yine bir anlamlılık bulunamamıştır (Şekil 15; $p>0.05$).

MES'li hastaların bel çevrelerinde anlamlı bir artış bulunmaktadır (Tablo 7; $p<0.001$). Ek olarak, bel çevresi PON1 aktivitesi ile anlamlı bir korelasyon göstermemektedir (Şekil 21; $p>0.05$). Bel çevresinin erkekte 103, kadında 88 cm'nin üzerinde olması abdominal (viseral) obeziteyi temsil etmektedir. Viseral obezitenin insülin direnci ile olan bağlantısı omental ve paraintestinal bölgede biriken yağ dokusunun metabolik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Temelde, visceral yağ dokusu insülin etkilerine daha dirençli ve lipolitik enzimlere daha duyarlı olduğundan bunun sonucu olarak portal sisteme daha çok SYA geçmesi ve karaciğerde artan trigliserid sentezi, insülinin ilk geçiş metabolizmasını bozabilmektedir (9,97).

Bu çalışmadaki hasta grubunun %80'ini kadınlar %20'sini de erkekler oluşturmaktadır. MES'li hastalar cinsiyetlerine göre iki gruba ayrıldığında, kadın

ve erkeklerin PON1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık tespit edilmemiştir (Tablo 11; $p>0.05$). Çalışmamızda VKİ MES'li hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 7; $p<0.001$). VKİ ile PON1 arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (Şekil 18). Çalışmaya katılan metabolik sendromlu hastaların yaş ortalaması (ortalama:48.78; yaş aralığı; 31-60), metabolik sendromlu olmayan hastalara (ortalama:45.38; yaş aralığı; 30-71) göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (Tablo 7; $p>0.05$). Ayrıca MES'li hastaların PON1 seviyeleri ve yaşla ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 13; $p>0.05$).

Metabolik anormalliklerin şiddetiyle PON1 aktivitesinin azalması enzimin antioksidan kapasitesini geçen, metabolik sendromda oksidatif stresin muhtemel bir sonucu olarak PON1'in inaktivasyonu ortaya çıkmaktadır. Serbest radikaller oksidasyonla ve dislipidemi (50), kronik hiperglisemi (65) gibi metabolik anormalliklerde aşırı olarak ortaya çıkabilmektedir. Serbest radikaller okside DNA, proteinler ve lipidler ve hücrel stres-duyarlı yolların bir sayı faaliyeti tarafından dokularda dolaylı olarak hasara sebep olmaktadır (21). Ek olarak, pankreatik β -hücreler serbest hiperglisemi ürünü olarak ortaya çıkan serbest radikallere maruz bırakılmaktadır. Bunun sonucunda glukozun sebep olduğu insülin sekresiyonunu önleyerek β -hücrelerinin disfonksiyonuna sebep olabilmektedir (89). Bundan başka, insülin direncinin bir derecesinin sonucunda, adipozda glukoz taşıyıcı-4 translokasyon insülin sevkini bozduğu oksidatif stresi artırdığına dair deliller bulunmaktadır (87). İnsülin rezistansı veya hiper insülinemi nikotinamid adenin di nükleotid fosfat hidrolaz yolu ile endotelial süperoksit anyon ürünü ile uyarıldığı görülmektedir (67) ve bundan dolayı

oksidatif stresin derecesi kötüleşebilmektedir. Beraber yapılan bu gözlemler sonucunda kuvvetle ileri sürülen oksidatif stres yollarının aktivasyonu metabolik sendromun bir anahtar komponentidir ve metabolik sendromun farklı komponentleri arasında karşılıklı ilişkiyi anlamaya yardım etmektedir.

PON1 aktivitesi LDL'nin Cu^{+2} peroksidasyonu ile oksidatif inkubasyon zamanla azalmış olabildiği gösterilmiştir (24). Okside LDL okside lipidler ve serbest enzim sülfidril grubu arasında etkileşimler inaktif PON1 vasıtasıyla görülmektedir (25). Bundan dolayı düşük PON1 aktivitesi, metabolik sendromda bulunan artmış bir oksidatif stresle ilgili olduğu düşünülebilmektedir.

Serum PON1 düzeyleri diyet, akut faz proteinleri, gebelik, apo A1 metabolizmasını etkileyen bozukluklardan etkilenmektedir (96). Paraoxon gibi organofosfatları, fenilasetat gibi aromatik esterleri hidrolize ettiği gibi lipid peroksidasyon ürünlerini de hidrolize edip, birikimini azaltmaktadır. Bu özelliği ile PON1, AS'un akselerasyonunu önlemekte ve antiaterojenik özellik kazanmaktadır (7,20,51,58). HDL kolesterolün bir parçası olan PON1, gerek HDL'nin AS'dan koruyucu etkisine katkıda bulunarak, gerekse lipoprotein peroksidasyonunu ve LDL kolesterolün oksidasyonunu önleyerek, aterosklerotik süreçte koruyucu role sahip bir enzimdir (7,20,51,58). Bu grubun diğer üyeleri olan PON2 ve PON3 hakkında yeterli veriler yoktur, çünkü klinik ve deneysel çalışmalar genel olarak PON1 üzerine odaklanmıştır (58).

Diyabetiklerde, KVH olanlarda, sigara içenlerde, hiperkolesterolemide, ileri yaşta, obezitede, menopozda ve böbrek yetmezliklerinde PON1 düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir (7,20,51,58). Ailesel hiperkolesterolemilerde PON1 aktivitesinin, kontrol grubundan daha düşük olduğu gösterilmiştir (58).

KVH'lı olguların plazmalarında lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığı gösterilmiştir (84). DM ve KVH'lı olgulardan izole edilen LDL kolesterolün normalden daha fazla oksidasyona yatkınlık gösterdiği bildirilmiştir (84). Watson (106) ve Navab (73) PON1'in, LDL kolesterolün oksidasyonunu önleyerek inflamatuvar cevabı bloke ettiğini göstermişlerdir. PON1, lipid peroksidlerin yanı sıra, hidrojen peroksit üzerine de etkilidir. Hidrojen peroksit ateroskleroz sırasında arter duvar hücrelerince üretilen majör toksik oksijen metabolitidir. Makrofaj oksidatif koşullarda daha potent ürünlere dönüşerek LDL kolesterol oksidasyonuna neden olmaktadır (7).

Plazma kolesterol ve dikkate değer LDL-kolesterol koroner hastalık için başlıca lipid risk faktörleri olarak düşünülmüştür. MES'in varlığı plazma kolesterol ya da LDL-kolesterol konsantrasyonlarındaki önemli değişikliklerle ilişkili olmadığı bulunmuştur.

Koroner hastalık için başka bir faktörde oksidatif strestir. HDL ilişkili enzim paraoksonaz-1 (PON1), LDL için oksidatif modifikasyonların önlenmesinde HDL'nin kapasitesini belirleyen önemli bir belirteç olarak tanımlanmıştır (73). MES'li hastalarda serum PON1 seviyeleri araştırılmaktadır. MES'li hastalarda PON1' in aktiviteleri ve serum düzeyleri önemli derecede azalmıştır.

LDL için kalitatif değişiklikler küçük dansiteli LDL partiküllerin bulunmasıyla tanımlanabilmektedir. LDL kolesterol /apo B oranı bu LDL tipi partikülü için bir belirleyici olarak kullanılmaktadır. Metabolik sendromlu ve sendromsuz alt gruplar için karşılaştırmalı bir oranı gösterildiğinde oldukça yüksek değişiklikler gözlemlenmiştir, MES'li hastalar daha düşük oranlara

sahiptir. HDL'nin benzer bir analizi belirgin bir biçimde daha düşük HDL-kolesterol/apoA1 (MES'li hastalarda) oranını göstermektedir.

MES, daha düşük bir LDL-kolesterol/apoB oranıyla ilişkilidir. Düşük dansiteli LDL koroner hastalık için bir risk faktörüdür (6), ayrıca insülin rezistansı ile de ilişkilidir (82). Kolesterol meta-bolizması için kalitatif değişikliklerin MES'le ve artmış bir KAH riskinin gösterilmesiyle ilişkili olabildiği görülmektedir.

Geldmacher ve arkadaşları tarafından yapılan enzim polimorfizmi ve etnik gruplar arası farklılığa ilişkin çalışmada PON1 aktivitesinin unimodal, bimodal veya trimodal dağılım gösterebileceği belirtilmiştir (26). Karakaya ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada KKH'larında ve sağlıklı kontrol grubunda fenotip dağılımında, trimodal bir dağılım olduğunu tespit etmişlerdir (43). PON1 enzim polimorfizmine dayalı çalışmalarda düşük PON1 fenotipini taşıyan bireylerin KKH olma risklerinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle gelecekte PON1 polimorfizmi KKH'nın erken safhada ortaya çıkartılıp teşhis edilmesine dayanan birçok araştırma yapılmaktadır. Biyokimyasal açıdan düşünüldüğünde halen birçok biyokimyasal parametre teşhis için kullanılmaktadır. Kullanılan bu parametreler arasında spesifitesi ve sensitivitesi yüksek olan, ayrıca erken teşhis imkanı veren parametreler klinik açıdan daha kıymetli olmaktadır (79). Şekil 24'te gösterildiği gibi MES'li hastalarla kontrol grubuna ait bireylerin PON1 aktivitesinin duyarlılık ve özgüllüğü araştırıldığında duyarlılığın %71 olarak bulunması yetersiz olarak yorumlanmıştır. PON1 polimorfik dağılımı büyük interetnik değişkenlik gösterir. Bu etnik gruplar oranı farklılığına ilişkin yapılan çalışmada Avrupa, Kanada ve Amerikada yüksek aktiviteli, Avusturalya,

Zambiya, Zimbabwe’de ise düşük aktiviteli bireylerin fazla olduğu gösterilmiştir. Avrupa popülasyonlarında %53 düşük aktivite izoformu izlenirken, Afrika ve doğularda bu oranın daha da arttığı belirtilmektedir (62). Bu nedenle PON1’in koruyucu rolü değerlendirilirken düzeyinin yanı sıra genotipik ve fenotipik değişimleri de dikkate almak gerekir (107).

Çalışmamızda düşük aktiviteli PON1’e sahip bireylerin MES riskinin daha yüksek olduğunu düşünmekteyiz. MES’li hastalarda düşük aktiviteli PON1 fenotipini taşıyan bireylerin ARE, glukoz, total kolesterol, LDL-K, VLDL-K, trigliserid, C-peptid, sistolik kan basıncı ve HOMA değerleri orta ve yüksek aktiviteli PON1 fenotipini taşıyan hastalara göre artış gösterirken, PON1, HDL-K, VKİ ve bel çevresi değerlerinde azalma görülmüştür (Tablo 10). MES’li hastaların AST, ALT, GGT ve PLT değerleri orta aktiviteli PON1 fenotipine sahip olan hastalarda artış gösterirken, insülin değerleri yüksek aktiviteli PON1 fenotipine sahip olan hastalarda bir artış göstermiştir. MES’li hastaların ürik asit, Hb, Htc değerleri ise üç fenotipte de birbirine çok yakın bulunmuştur. DKB’nin ise yüksek aktiviteli PON1 fenotipini taşıyan hastalarda düşük olduğu görülmüştür (Tablo 10).

Ülkemizde ölümcül hastalık sıralaması içinde yer almakta olan metabolik sendrom ve bu hastalığın oluşumunu artıran risk faktörlerinin araştırılmasının (PON1 enzim aktivitesinin düşük olarak tespit edilmesi) hastalığın klinik seyri ve tedavi ile erken teşhisi açısından yarar sağlayacağına inanmaktayız.

Sonuç olarak; PON1 enzim aktivitelerine göre belirlenen fenotiplenin MES’in teşhisinde önemli bir biyokimyasal parametre olduğu ve PON1 enzim aktivitelerindeki azalma ile PON1’in düşük aktiviteli fenotipini taşıyan bireylerin

MES'e yatkınlığının arttığı ortaya konulmaktadır. Çalışmamızda MES'li hastaların PON1 aktivitesindeki azalmanın HDL kolesteroldeki azalmayla ilgili olduğunu ve paraoksonazın ileriki zamanlarda metabolik sendromun erken tanı ve tedavisinde önemli yer tutacağını ileri sürmekteyiz. Ek olarak metabolik sendromun zararlı etkilerinden kurtulabilmek için daha fazla fiziksel aktivite, daha sağlıklı beslenme ve az stresli bir yaşam tarzını benimsemek gerektiğini düşünmekteyiz. Metabolik sendromlu hastalarda paraoksonaz ve fenotiplerinin aktivite düzeylerini inceleyerek; paraoksonaz düzeylerinin metabolik sendromun teşhis ve tedavi prosedürünün düzenlenmesinde laboratuvar yönüyle klinik çalışanlarına yardımcı olabileceğimizi düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Abbott C.A., Mackness M.I., Kumar S., Boulton A.J., Durrington P.N. 1995. Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 15:1812-1818.
2. Adkins S., Gan K.N., Mody M., La Du B.N. 1993. Moleküler basis for the polymorphic forms of human serum paraoxonase/arylesterase glutamine or arginine at position 191, for the respective A or B allozymes. *Am J Hum Genet.* 52: 598-608.
3. Alberti K.G., Zimmet P.Z. 1998. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 15:539-53.
4. Antikainen M., Murtomaki S., Syvanne M., Pahlman R., Tahvanainen T., Jauhiainen M., Frick M.H., Ehnholm C. 1996. The Gln-Arg 191 polymorphism of the human paraoxonase gene (HUM-PONA) is not associated with the risk of coronary artery disease in Finns. *J Clin Invest.* 98: 883-885.
5. Arslan M. 2003. Metabolik sendrom klavuzu. Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği. 1-13.
6. Austin M.A. 2002. Triglyceride, small, dense low-density lipoprotein, and the atherogenic lipoprotein phenotype. *Curr Atheroscler Rep.* 200-207.
7. Aviram M., Rosenblat M., Bisgaier C.L., et al. 1998. Paraoxonase inhibits high density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest.* 101: 1581-1590.
8. Azarsız E., Sönmez E.Y. 2000. Paraoksonaz ve klinik önemi. *Türk Biyokimya Dergisi.* 25:109-119.
9. Banerji M.A., Lebowitz J., Chaiken R.L., Gordon D., Kral J., Lebowitz H. 1997. Relationships of visceral adipose tissue and glucose disposal independent of sex in black NIDDM subjects. *Am J Physiol.* 273:425-32.
10. Bennett P.H. 1971. Diabetes mellitus in Pima Indians. *Lancet.* 2:488-9.
11. Berg A.H., Coombs T.P., Scherer P.E. 2002. ACRP 30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 13:84-9.
12. Bethesda M.D. 2001. National Institutes of Health: Third Report of the on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol Adults. Adult Treatment Panel III. Executive Summary., National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute. 01-3670.
13. Blatter-Garin M., James R.W., Dussoix P., Blanche H., Passa P., Frougel P., Ruiz J. 1997. Paraoxonase polymorphism Met-Leu54 is associated with modified serum concentrations of the enzyme. A possible link between the paraoxonase gene and increased risk of cardiovascular disease in diabetes. *J Clin Invest.* 99: 62-66.

14. Busch C.P., Ramdath D.D., Ramsewak S., Hegele R.A. 1999. Association of PON2 variation with birth weight in trinidadian neonates of south asian ancestry. *Pharmacogenetics*. 9: 351-356.
15. Cannon C.P. 1999. Management of acute coronary syndromes: Linking biochemical, pathologic and clinical events in acute coronary syndromes. Humana Press, Totowa, New Jersey. 19.
16. Carey D.G., Jenkins A.B., Campbell L.V., Freund J., Chisholm D.J. 1996. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes*. 45:633-8.
17. Collins V., Dowse G., Finch C., Zimmet P. 1990. An inconsistent relationship between insulin and blood pressure in three Pacific island populations. *J Clin Epidemiol*. 43:1369-78.
18. Davis S., Granner D. 1996. Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas. In: Hardman J, Limbard L, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill PublishingCo. 1487-1517.
19. DeFronzo R.A. 1998. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Reviews*. 5:177-269.
20. Durrington P.N., Mackness B., Mackness M.I. 2001. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 21: 473-80.
21. Evans J.L., Goldfine I.D., Maddux B.A., Grodsky G.M. 2003. Are oxidative stress-activated signaing pathways Mediator of ünsülin resistance and beta-cells dysfunction? *Diabetes*. 52:1-8.
22. Ford E.S. et al. 2003. A comparison of the prevalance of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*. 26:575-81.
23. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. 2002. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults :Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*;287:356-59.
24. Gan K.N., Smolen A., Eckerson H.W., La Du B.N. 1991. Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug Metab Dispos*. 19: 100-6.
25. Geldmacher M.M., Hommel G., Dumbach J. 1979. On the genetics of the human serum paraoxonase. *Hum Genet*. 50: 313-26.
26. Geldmacher and Mallinckrodt M., Diegen TL., Duhme C., Hommel G. 1983. A study of the polymorphism and ethnic distribution differences of human serum paraoxonase. *American Journal of Physical Anthropology*. 62:235-241.
27. Görpe U. 1997. Metabolik sendrom. *Diabetes Mellitus Sempozyumu*. 47-51.
28. Groop L., Widén E., Ferrannini E. 1993. Insulin deficiency or insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. Error of metabolism or methods? *Diabetologia*. 36:1326–31.

29. Grundy S.M., Benjamin I.J., Burke G.L. 1999. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 100:1134-46.
30. Grundy S.M. 1997. Small LDL, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Circulation*. 95:1-4.
31. Gürsu M.F., Özdin M. 2002. Lipoprotein (A) düzeyleri ile paraoksonaz (PON1) aktivitelerinin komplikasyonlu ve komplikasyonsuz tip 2 diyabetik (NIDDM) hastalarda araştırılması. *Fırat Tıp Dergisi*. 7: 720-726.
32. Gürsu M.F., Özdin M., Gülcü F. 2003. Koroner kalp hastaları ile etiyolojik risk faktörlerini taşıyan bireylerde paraoksonaz aktiviteleri ve fenotiplerinin araştırılması. *F. Ü. Sağlık Bilimleri Dergisi*. 17: 237-244.
33. Haffner S.M., Mykkanen L., Festa A., Burke J.P., Stern M.P. 2000. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: Implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic State. *Circulation*. 101:975-80.
34. Haffner S.M., Stern M.P., Hazuda H.P., Mitchell B.D., Patterson J.K. 1990. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA*. 263:2893-8.
35. Herrmann S.M., Blanc H., Poirier O., Arveiler D., Luc G., Evans A., Vidal P.M., Bard J.M. 1996. The Gln/Arg polymorphism of human paraoxonase (PON 192) is not related to myocardial infarction in the ECTIM study. *Atherosclerosis*. 126: 299-303.
36. Howard B.W., Lee E.T., Pettit D.J., Knowler W.C., Bennet P.H. 1983. Plasma and lipoprotein cholesterol and triglyceride concentrations in the Pima Indians: distributions differing from those of Caucasians. *Circulation*. 68:714-24.
37. Howard BW, Lee ET, Yeh JL, et al. 1996. Hypertension in adult American Indians. The Strong Heart Study. *Hypertension*. 28:256-64.
38. Işıldak M, Güven GS, Gürlek A. 2004. Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 35:96-99
39. Josse D, Xie W, Mason P, Lockridge O. 1999. Human serum paraoxonase (PON1); identification of essential aminoacid residues by group selective labelling and site-directed mutagenesis. *Chem Biol Interact*. 199-120, 71-8.
40. Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. 1991. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J*. 121:1268-73.
41. Kannel WB. 1983. High-density lipoproteins: Epidemiologic profile and risks of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 52:9B-12B.
42. Kaplan N. 1992. Systemik hypertension: mechanism and diagnosis. *Heart disease*. (Ed:E. Braunwald). 28: 817-846.
43. Karakaya N., Suzen S., Şardaş S., Karakaya AE., Vural N. 1991. Analysis of the serum paraoxonase/arylesterase polymorphism in a Turkish population. *Pharmacogenetics*. 1: 58-61.

44. Karasawa K., Harada A., Satoh N., Inoue K. and Setaka M. 2003. Plasma platelet activating factor-acetylhydrolase (PAF-AH). *Prog. Lipid Res.* 42: 93–114.
45. Kondo I, Yamamat M. 1998. Genetic polymorphism of paraoxonase-I and susceptibility to Parkinson's disease. *Brain Res.* 28: 271-3.
46. Kozan Ö, Oğuz A, Erol Ç. 2003. METSAR çalışması erken dönem sonuçları. 19.Ulusal Kardioloji Kongresi Ekim. Antalya.
47. La Du BN, Adkins S, Kuo CL, Lipsig D. 1993. Studies on human serum paraoxonase /arylesterase. *Chem Biol Interactions.* 87: 25-34.
48. La Du BN, Aviran M, Billecke S, Navab M, Primo-Parmo S, Sorenson RC, Standifort TJ. 1999. On the physiological role(s) of the paraoxonases. *Chem Biol Interact.* 119-120, 379-388.
49. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. 2002. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 288:2709-16.
50. Le Na. 2001. Hyperlipidemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 12:587-589.
51. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. 1998. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol.* 31: 329-336.
52. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. 1999. Polymorphisms of paraoxonase genes and low density lipoprotein lipid peroxidation. *Lancet.* 353: 468-469.
53. Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Durrington PN. 1998. Effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low density lipoprotein oxidative modification. *Febs Lett.* 423: 57-60.
54. Mackness MI, Arrol S, Abbott CA, Durrington PN. 1993. Protection of low- density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis.* 104:129-135.
55. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. 1991. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low density lipoprotein. *FEBS lett.* 286: 1-2, 152-154.
56. Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Durrington PN. 1997. Alloenzymes of paraoxonase and effectiveness of high density lipoproteins in protecting low density lipoprotein against lipid peroxidation. *Lancet.* 349, 851-852.
57. Mackness MI, Halam S, Peart T, Warners S, Warker CH. 1985. The separation of sheep and human serum "A" esterase activity into the lipoprotein fraction by ultracentrifugation. *Comp Biochem Physiol B.* 82: 675-7.
58. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN. 2002. Paraoxonase and coronary heart disease. *Atheroscler Suppl.* 3: 49-55.
59. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connely PW, Hegele RA. 1996. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Cur Opin Lipid.* 69-76.
60. Mackness MI, Peuchant E, Dumon MF, Walker CH, Clerc M. 1989. Absence of "A" esterase activity in the serum of a patient with Tangier disease. *Clin Biochem.* 22: 475-8.

61. Mackness MI, Walker CH, Carlson LA. 1987. Low A-esterase activity in serum of patients with fish-eye disease. *Clin Chem.* 33: 587-8.
62. Mackness MI, Durrington, PN. 1995. HDL, its enzymes and its potential to influence lipid peroxidation. *Atherosclerosis.* 115:243-253.
63. Maffeis C, Corciulo N, Livieri C, et al. 2003. Waist circumference as a predictor of cardiovascular and metabolic risk factors in obese girls. *European Journal of Clinical Nutrition.* 57:566-72.
64. Maison P, Byrne CD, Hales CN, Day NE, Wareham NJ. 2001. Do different dimensions of the metabolic syndrome change together over time?: Evidence supporting obesity as them central feature. *Diabetes Care.* 24:1758-63.
65. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. 2003. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol.* 17:24-38.
66. Martinelli N, Girelli D, Olivieri O, Cavallari U, Biscuola M, Trabetti E, Friso S, Pizzolo F, Tenuti I, Bozzini C, Villa G, Ceradini B, Sandri M, Cheng S, Grow MA, Pignatti PF, Corrocher R. 2005. Interaction between metabolic syndrome and PON1 polymorphisms as a determinant of the risk of coronary artery disease. *Clin Exp Med.*; 5(1):20-30.
67. Mattia CJ, Adams JD, Bondy SC. 1993. Free radical induction in the brain and liver by products of toluene catabolism. *Biochem Pharmacol.* 46: 103-110.
68. Mc Laughlin T, Reaven G. 2000. Insulin resistance and hypertension. Patients in double jeopardy for cardiovascular disease. *Geriatrics.* 55:28-32,35.
69. Mertens A., Holvoet P. 2001.Oxidized LDL and HDL antagonists in atherothrombosis. *FASEB J.* 15; 2073–2084
70. Miller GJ. 1994. Lipoproteins and the haemostatic system in atherothrombotic disorders. *Baillieres Clin Haematol.* 7:713-32.
71. Motoshima H, Wu XD, Sinha MK, et al. 2002. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab.* 87:5662-7.
72. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. 1991. *Harper's Biochemistry.* Appleton & Lange, California. 134-145.
73. Navab M, Hamalevy S, Van Lenten BJ, Fonarow GC, Cardinez CJ, Castellani LW, Brennan ML, Lusis AJ, Fogelman AM. 1997. Oxidized LDL induces an increased apolipoprotein J/PON ratio. *J Clin Invest.* 99: 2005-2019.
74. Onat A. 1998. Kombine hiperlipideminin halkımızdaki sıklığı, eşlik eden risk faktörleri ve koroner nisbi riski. *Türk Kardiyoloji Derneği Araştırmaları.* 26:425-31.
75. Onat A, Sansoy V. 2002. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyoloji Derneği.* 30:8-15.
76. Onat A, Sarı İ, Hergenç G, Türkmen S, Uzunlar B, Uyarel H, Yazıcı M, Keleş İ, Can G, Sansoy V. 2004. Türk Erişkinlerinde Kalp-damar Risk Faktörü Olarak Gama

- Glutamilttransferaz:Metabolik Sendrom ve Ögelerinin Güçlü Bir Belirtici,Koroner Hastalık Riski İçin Bir Gösterge. Türk Kardiyoloji Derneği. 32:1.
77. Özbakkaloğlu M, Demirci C. 2003. Yüzyılın salgını: metabolik sendrom. SSK Tepecik Hast Derg. 13:121-127
78. Özcan A. 2004. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation, Clin Biochem. 37: 277-285.
79. Özdin M. 2003. Koroner kalp hastaları ile çeşitli risk faktörlerini taşıyan bireylerde paraoksonaz 1 ve arilesteraz aktiviteleri ile fenotiplerinin araştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Bölümü, Elazığ.
80. Playfer JR, Eze LC, Bullen MF, Evans AP. 1976. Genetic polymorphism and interethnic variability of plasma paraoxonase activity. J Med Genet. 13: 337-342.
81. Ravussin E, Smith SR. 2002. Increased fat intake, imparied fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. Ann N Y Acad Sci. 967:363-78.
82. Reaven GM. 1999. Insulin resistance: A chicken that has come to roost. Ann N Y Acad Sci. 892:45-57.
83. Reilly M.P., Rader D.J.2003. The metabolic syndrome, Circulation 108; 1546–1551.
84. Rengström J, Nilsson J, Tornvall P, Landou C, Hamsten A. 1992. Susceptibility to LDL oxidation and coronary atherosclerosis in man. Lancet. 339:1183-1186.
85. Rizos E, Tambaki AP., Gazi I, Tselepis AD. Elisaf M. 2004.Lipoprotein-associated PAF-acetylhydrolase activity in subjects with the metabolic syndrome. 203-209.
86. Rosenson RS. 2004. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. Atherosclerosis. 173: 1-12.
87. Rudich A, Tirosh A, Potashnik R, Hemi R, Kanety H, Bashan N. 1998. Prolonged oxidative stress impairs insülin-induced GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. Diabetes. 47:1562-1569.
88. Saad MF, Lillioja S, Nyomba B, et al. 1991. Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. N Engl J Med. 324:733-9.
89. Sakai K, Matsumoto K, Nishikawa T, Suefuji M, Nakamuru K, Hirashima Y, Kawashima J, Shirotani T, Ichinose K, Brownlee M.A.E. 2003. Mitochondrial reactive oxygen species reduce insülin secretion by pancreatic beta-cells. Biochem Biophys Res Commun. 300:216-222
90. Salman I, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salınan F, Uygur S, Bastar I, Turtuncu Y, Sargın M, Karşıdağ K, Kalaca S, Özcan C, King H. 2002. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. Results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 25:1551-6.
91. Sanghera DK, Saha N, Aston Ce, Kamboh MI. 1997. Genetic Polymorphism of paraoxonase and the risk of coronary heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 17: 1067-1073.

92. Sargın H, Koç Y, Gündüz H, Şeker M, Sargın M, Yayla A. 2003. Bilinen diyabeti olmayan obez kadınlarda hiperinsülinemi ve reaktif hipoglisemi sıklığının araştırılması. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 7: 124.
93. Senti M, Tomas M, Fito M, Weinbrenner T, Covas MI, Sala J, Masia R, Marrugat J. 2003. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 88:5422-6.
94. Shulman GI. 2000. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 106:171-6.
95. Skuse DH, Burrell S A. 1982. Review of solvent abusers and their management by a child psychiatry out-patient service. *Human Toxicology*. 1: 321-329.
96. Sutherland WHF, Walker RJ, Jong SA, Van Rij AM. 1999. Reduced postprandial serum paraoxonase activity after a meal rich in used cooking fat. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 19: 1340-1347.
97. Tchernof A, Lamarchi B, Prudhomme A. 1996. The dense LDL phenotype: association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care*. 19:629-37.
98. Tokgözoğlu L, Özer N. 1997. Ateroskleroz patogenezi. Özcan N. Koroner kalp hastalıkları. 1. Baskı. Ankara. 129-163.
99. Tselepis A.D. and Chapman M.J. 2002. Inflammation, bioactive lipids and atherosclerosis potential roles of a lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet activating factor-acetylhydrolase, *Atherosclerosis* 3:57-68.
100. Tuğrul A. 2002. Diabetes mellitus ve hipertansiyon. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 19:44-54.
101. UK Prospective Diabetes Study Group. 1998. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *UKPDS 38. BMJ*. 317:703.
102. Ulukaya E. 1997. Diyetle alınan lipidlerin metabolizması. *Lippincott's Illustrated reviews serisinden.. Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E. Nobel. İstanbul*. 163.
103. Uriel A. 1961. Characterisation des cholinesterases et d'autres esterases carboxylique apres electrophorese et immunoelectrophorese en gelose, I; applications a l'etude des esterases du serum humain normal. *Am Instit Pasteur*. 101-104.
104. Van LB, Hama SY, Beer FC, Stafforini DM, Mclyntyre TM, Prescott SM, La Du BN, Fogelman AM, Navab M. 1995. Antiinflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. *J Clin Invest*. 96: 2758-67.
105. Vander Gaag MS, Van Tol A, Scheek Lm, James RW, Urgert R, Schaafsma G, Hendriks HFJ. 1999. Daily moderate alcohol consumption increases serum paraoxonase activity; a diet controlled, randomised intervention study in middle aged man. *Atherosclerosis*. 147: 405-410.
106. Watson AD, Berliner JA, Hama SY, La Du BN, Faull KF, Fogelman AM, Navab M. 1995. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidised low density lipoprotein. *J Clin Invest*. 96:2882-2891.

107. Yavuz D, Deyneli O, Yüksel M, Toprak A, Aydın H, Akalın S. 2003. Tip 1 diyabetik hastalarda serum paraoksonaz aktivitesinin endotel fonksiyonu ile ilişkisi. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism. 7: 22.

8. ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladıktan sonra 1998 yılında Fırat Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü kazandım. 2002 yılında mezun oldum. 2003 yılının bahar döneminde Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Programı Biyokimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimime başladım. Yüksek lisans eğitimime halen devam etmekteyim .