T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA PROTEİN OKSİDASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ESEN TANRIKULU

KAYSERİ-2013

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA PROTEİN OKSİDASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ESEN TANRIKULU

Danışman

Prof. Dr. KADER KÖSE

Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TST-09-1031 kodlu proje ile desteklenmiştir.

KAYSERİ-2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR ii
ŞEKİL LİSTESİ iv
TABLO LİSTESİ v
ÖZET vi
ABSTRACT vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. METABOLİK SENDROM 3
2.1.1. Tanı Kriterleri. 4
2.1.2. Prevelans. 6
2.1.3. Metabolik Sendromun Komponentleri. 6
2.1.3.1. Obezite. 7
2.1.3.2. İnsülin Direnci. 8
2.1.3.3. Aterojenik Dislipidemi. 9
2.1.3.3.1. Küçük, Yoğun LDL Partikülleri. 11
2.1.3.4. Hipertansiyon. 13
2.1.3.5. Proenflamatuvar Durum. 14
2.1.3.5.1. Resistin. 15
2.1.3.6. Protrombotik Durum. 17
2.1.4 Metabolik Sendromun Klinik Sonuçları. 17
2.2. DİYABETES MELLİTUS. 18
2.2.1. Tanı Kriterleri 19
2.3. SERBEST RADİKALLER ve ANTİOKSİDANLAR 20
2.3.1. Serbest Radikaller. 20
2.3.2. Serbest Oksijen Radikalleri. 21
2.3.3. Antioksidanlar. 22
2.4. OKSİDATİF STRES. 23
2.4.1. Lipid Peroksidasyonu. 24
2.4.2. Protein Oksidasyonu 25
2.5. OKSİDATİF STRESİ GÖSTEREN BAZI PLAZMA PARAMETRELERİ. 27
2.5.1. Miyeloperoksidaz. 27
2.5.2. Neopterin. 29
2.5.3. Protein Karbonil Bileşikleri 30
2.5.4. Proteinlerin İleri Oksidasyon Ürünleri. 32
2.5.5. İskemi Modifiye Albümin. 33
2.5.6. Pirrolize Proteinler. 34
2.5.7. Total Hidroperoksit. 35
2.5.7.1. Lipid Hidroperoksitler. 35
2.5.7.2. Protein Hidroperoksitler. 37
2.5.8. Okside LDL. 38
2.5.9. Tiyol. 40
2.6. DİYABET, METABOLİK SENDROM VE OKSİDATİF STRES 42
3. GEREÇ VE YÖNTEM 43
4. BULGULAR 67
5. TARTIŞMA 80
6. SONUÇLAR 111
7. KAYNAKLAR 113
8. EKLER 123
9. TEZ ONAY SAYFASI 132

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım andan itibaren, tezimin tamamlanmasına kadar geçen süre içinde, gerek mesleki bilgi ve becerilerimin oluşmasında gerek tezimin planlama ve hazırlanmasında derin bilgilerinden istifade ettiğim, büyük bir fedakarlıkla çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen, araştırmayı sevdiren ve öğreten danışman hocam Sayın Prof. Dr. S. Kader Köse'ye teşekkür ederim.

Eğitimim süresince bilgilerinden istifade ettiğim biyokimya anabilim dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Sabahattin Muhtaroğlu'na, zorluklarla karşılaştığım her an mesleki ve manevi desteğini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Cevat Yazıcı hocama ve birlikte çalıştığım diğer tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin planlanmasında ve yürütülmesinde emeği bulunan Sayın Prof. Dr. Kürşad Ünlühızarcı'ya; ayrıca gönüllü toplamada yardımlarından dolayı Dr. Gülşah Elbüken ve Doç. Dr. Züleyha Karaca'ya teşekkür ederim.

İhtisasım süresince Merkez ve Araştırma Biyokimya laboratuvarlarında birlikte çalıştığım teknisyen arkadaşlarıma yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

İhtisasım süresince benden manevi desteklerini esirgemeyen aileme sevgilerimi sunar, babam Süleyman Şahintürk ve ablam Birsen Durmaz'ı rahmetle anarım.

KISALTMALAR

ADA	: American Diabetes Association
ALP	: *Aterojenik lipoprotein profili*
ANOVA	: Tek Yönlü Varyans Analizi
AOPP	: İleri oksidasyon protein ürünleri
APG	: Açlık plazma glukozu
BAG	: Bozulmuş açlık glukozu
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
BKİ	: Beden kütle indeksi
CBC	: Tam kan sayımı
CETP	: Kolesterol esteri taşıyıcı protein
CRP	: C-reaktif protein
CV	: Değişme katsayısı
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTTC	: Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması
EASD	: Avrupa Diyabet Çalışmaları Birliği
EGIR	: The European Group for the Study of Insulin Resistance
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
ET-1	: Endotelin-1
FOX	: Ferrous oxidation in xylenol orange
GLUT4	: Glukoz taşıyıcısı
GSH	: Redükte glutatyon
GSH-Px	: Glutatyon peroksidaz
GSSG	: Okside glutatyon
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL-C	: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assessment–Insulin Resistance
HpL	: Hepatik lipaz
$HO^{\cdot}$	: Hidroksil radikali
$HO_2^{\cdot}$	: Hidroperoksi radikali
H_2O_2	: Hidrojen peroksit
HOCl	: Hipoklorik asit
4-HNE	: 4-hidroksi nonenal
HSA	: İnsan serum albümini
hsCRP	: High sensitive C-reaktif protein
ICAM	: İntraselüler adezyon molekülleri
IDDM	: İnsülin bağımlı diyabetes mellitus
IDF	: International Diabetes Federation; Uluslararası Diyabet Federasyonu
IL-1	: İnterlökin 1
IL-6	: İnterlökin 6
İMA	: İskemi modifiye albümin
KC	: Karaciğer
KKH	: Koroner kalp hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LCAT	: Lesitin kolesterol açiltransferaz
LDL-C	: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol

LpL : Lipoprotein lipaz
MAPK : Mitojenle aktive edilen protein kinaz
MCP : Monosit kemoatraktan protein
MDA : Malondialdehit
MetS : Metabolik sendrom
METSAR : Metabolik Sendrom Araştırması
Mİ : Miyokard infarktüsü
MM-LDL : Minimal modifiye LDL
MPO : Miyeloperoksidaz
NCEP-ATP III : National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel
NF-**K**B : Nükleer faktör kappa beta
NGSP : Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı
$NO^{\cdot}$: Nitrik oksit
$O_2^{\cdot}$: Süperoksit radikali
$^1O_2$: Singlet oksijen
O_3 : Ozon
OD : Optik dansite
OGTT : Oral glukoz tolerans testi
OLAARP : Okside lipid/amino asit reaksiyon ürünü
4-ONE : 4-okso-2- nonenal
$ONOO^-$: Peroksinitrit
$OROO^{\cdot}$: Epoksiallilik peroksil radikalleri
OxLDL : Okside LDL
PAI-1 : Plazminojen aktivatör inhibitörü 1
PBS : Fosfat tamponlu salin
PCC : Protein karbonil bileşikleri
PI3K : Fosfatidil inozitol 3 kinaz
PUFA : Çoklu doymamış yağ asitleri
$R^{\cdot}$: Lipid radikali
RCC : Reaktif karbonil bileşikleri
$RO^{\cdot}$: Alkoksi radikali
$ROO^{\cdot}$: Peroksi radikaki
ROOH : Lipid hidroperoksit
sd LDL : Küçük, yoğun LDL
SH : Serbest tiyol
SOCS3 : sitokin sinyal supresörleri
SOD : Süperoksit dismutaz
SOR : Serbest oksijen radikalleri
S-S : Disülfid
SYA : Serbest yağ asitleri
ŞM : Şilomikron
TC : Total kolesterol
TCEP : Tris-karboksietil-fosfin
T2DM : Tip 2 diyabetes mellitus
TEKHARF : Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TEMD : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG : Trigliserid
TMB : 3,3'5,5'-tetrametilbenzidin dihidroklorid
TNB : 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit
TNF-α : Tümör nekrozis faktör-α
TRAF : TNF reseptörü ile ilişkili faktör
TURDEP Prevalans : Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar
VCAM : Vasküler adezyon molekülleri
XO : Ksilenol oranj

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1: Metabolik Sendromun Komponentleri Arasındaki İlişkiler 6
Şekil 2: LDL Alt Sınıflarının Oluşumu İçin Önerilen Metabolik Yollar 11
Şekil 3: Resistinin Hedef Hücreleri ve Klinik Sonuçları 15
Şekil 4: Organizmada SOR Oluşumu ve Antioksidanların Etki Mekanizmaları 21
Şekil 5: Oksidatif Stresle Oluşan Başlıca Doku Hasarları 23
Şekil 6: Protein İskeletinin Oksidasyonu 25
Şekil 7: Peptid bağlarının kırılması 26
Şekil 8: Solunum Patlaması Sırasında SOR Oluşumu 28
Şekil 9: Neopterin sentezi 29
Şekil 10: PCC Oluşum Mekanizmaları 30
Şekil 11: İMA Oluşumu için Öne Sürülen Mekanizma 33
Şekil 12: Organizmada Dihidropiridin ve Pirrolize Protein Oluşumu 34
Şekil 13: Lipid Hidroperoksitlerin Oluşumunu Sağlayan Reaksiyonlar 36
Şekil 14: MM-LDL ve OxLDL Oluşum Mekanizmaları 38
Şekil 15: Oksidatif Stres Oluşumunda MetS Komponentlerinin Etkisi 42
Şekil 16: Kloramin T Standart Grafiği 52
Şekil 17: Albümin Standart Grafiği..... 55
Şekil 18: Standart Serinin Serbest Kobalt Yüzdesi 55
Şekil 19: Glutatyon Standart Grafiği 58
Şekil 20: OxLDL Standart Grafiği 61
Şekil 21: Neopterin Standart Grafiği 63
Şekil 22: Resistin Standart Grafiği 65

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1: IDF Tarafından Metabolik Sendrom Tanısı İçin Önerilen Kriterler 5
Tablo 2: LDL'nin Dansite ve Partikül Çapına göre Alt Grupları 11
Tablo 3: Lipid Peroksidasyonu Ürünleri 24
Tablo 4: Metabolik Sendrom Hastalarının Klinik Bulguları 45
Tablo 5: Çalışma Gruplarının Cinsiyet ve Yaş Dağılımı 45
Tablo 6: Çalışma Gruplarında Ölçülen Biyokimyasal Parametreler 48
Tablo 7: Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş ve Cinsiyet Durumu 68
Tablo 8: Metabolik Sendrom Hastalarında Klinik Bulguların Dağılımı 69
Tablo 9: Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri 69
Tablo 10: Çalışma Gruplarının CBC Değerleri 70
Tablo 11: Çalışma Gruplarının Rutin Analiz Bulguları 71
Tablo 12: Çalışma Gruplarının Lipid ve Lipoprotein Profili 72
Tablo 13: Çalışma Gruplarının Glukoz, HbA1C, İnsülin ve HOMA-IR Değerleri 72
Tablo 14: Çalışma Gruplarının MPO Aktiviteleri 73
Tablo 15: Çalışma Gruplarının PCC Seviyeleri 74
Tablo 16: Çalışma Gruplarının Pirrolize Protein Düzeyleri 74
Tablo 17: Çalışma Gruplarının AOPP Düzeyleri 74
Tablo 18: Çalışma Gruplarının İskemi Modifiye Albümin Seviyeleri 75
Tablo 19: Çalışma Gruplarının Total Lipid Peroksit Düzeyleri 75
Tablo 20: Çalışma Gruplarının Tiyol Seviyeleri 76
Tablo 21: Çalışma Gruplarının sd LDL Seviyeleri 76
Tablo 22: Çalışma Gruplarının oxLDL Düzeyleri 77
Tablo 23: Çalışma Gruplarının Neopterin Düzeyleri 77
Tablo 24: Çalışma Gruplarının Resistin Düzeyleri 78
Tablo 25: Çalışma Gruplarının Parametreleri Arasındaki Korelasyon 79

METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA PROTEİN OKSİDASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Metabolik sendrom (MetS), dünyada giderek daha fazla insanı etkileyen, diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişimine yol açan, yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip bir halk sağlığı sorunudur. MetS'un başlıca özelliklerinden olan enflamasyon, obezite ve insülin direnci ile ilişkilendirilen oksidatif stresin, MetS patogenezine katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir. Bu çalışma, MetS'da oksidatif stresin varlığını, protein oksidasyon ürünleri ve azalmış antioksidan aktivite üzerinden gösterebilmek ve MetS'un diyabet ve KVH gelişimi üzerine etkilerini değerlendirebilmek amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Yeni tanı alıp henüz tedaviye başlanmayan ve tanı kriterlerine göre, diyabeti olan ve olmayan şeklinde iki grupta toplanan 41 MetS'lu hasta ve 23 sağlıklı gönüllü, çalışma kapsamına alındı. Demografik özelliklerinin yanı sıra, insülin direnci (HOMA-IR), rutin biyokimya ve lipid paneli de çalışılan kontrol ve hastaların serum/plazma örneklerinde protein karbonil bileşikleri (PCC), proteinlerin ileri oksidasyon ürünleri (AOPP), iskemi modifiye albümin (İMA), pirrolize protein, küçük yoğun LDL-C (sd LDL-C), okside LDL (OxLDL), neopterin, resistin, lipid hidroperoksit ve tiyol düzeyleri ile miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi ölçüldü.

Bulgular: MetS'lu tüm hastalarda bel çevresinin daha geniş, ALT ve AST aktivitesiyle HOMA-IR değerlerinin daha yüksek olduğu; bu parametrelerin, diyabet varlığında daha da arttığı bulundu. Mets'lu hastalarda yüksek bulunan nötrofil ve monosit sayılarının yanı sıra; MPO aktivitesi ile PCC, AOPP, pirrolize protein, İMA, lipid hidroperoksit, sd LDL-C, OxLDL, neopterin ve resistin düzeylerinin arttığı; tiyol düzeylerinin azaldığı; diyabet varlığında sadece AOPP ve sd LDL-C'nin daha da yükseldiği belirlendi.

Sonuç: Yüksek MPO aktivitesi, neopterin ve resistin düzeyleriyle yansıtıldığı gibi, MetS'lu hastalarda gözlenen insülin direnci ve kronik enflamasyonun, abdominal obezite, nötrofil ve monosit aktivasyonuyla ilişkili olabileceği ve bu hücreler tarafından aşırı serbest radikal üretiminin, düşük tiyol ve yüksek PCC, AOPP, İMA, pirrolize protein, lipid peroksit, sd LDL-C, OxLDL düzeyleriyle gösterildiği gibi, protein oksidasyonu aracılı oksidatif strese yol açabileceği söylenebilir. Ayrıca diyabet varlığında daha da yükselen AOPP ve sd LDL-C düzeyleri nedeniyle, oksidatif stresin MetS'lu hastalarda diyabet ve KVH gelişimine katkıda bulanabileceği ve AOPP ile sd LDL-C'nin diyabet ve KVH gelişimini öngörmede birer *marker* olarak kullanılmaları önerilebilir.

Anahtar kelimeler: Diyabet, kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom, oksidatif stres

THE EVALUATION OF PROTEIN OXIDATION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

ABSTRACT

Aim: Metabolic syndrome (MetS) is a public health problem increasingly affecting more people on earth, leading to the development of diabetes and cardiovascular disease (CVD) with a high rate of morbidity and mortality. Oxidative stress, which has been associated with the components of MetS such as inflammation, obesity and insulin resistance, has been suggested that oxidative stress may contribute to the pathogenesis of MetS. This study was performed to demonstrate the presence of oxidative stress in MetS, through protein oxidation products and reduced antioxidant activity, and to evaluate the effects of MetS on the development of diabetes and CVD.

Material and Method: Recently diagnosed and not treated 41 MetS patients, divided into two groups according to diagnostic criteria as non-diabetic and diabetic, and also 23 healthy volunteers were included to the study. In addition to demographic features, protein carbonyl compounds (PCC), advanced protein oxidation products (AOPP), ischemia modified albumin (IMA), pyrrolized protein, small dense LDL-C (sd LDL-C), oxidized LDL (OxLDL), neopterin, resistin, lipid hydroperoxides, thiol levels and myeloperoxidase (MPO) activity were measured in serum/plasma samples of both patients and controls, as well as insulin resistance (HOMA-IR), routine biochemistry and lipid profile.

Results: Larger waist circumference, elevated ALT and AST activities, and high HOMA-IR values, in all patients with MetS were found to be even higher in the presence of diabetes. Besides higher neutrophils and monocytes counts in patients with MetS, MPO activity and PCC, AOPP, pyrrolized protein, IMA, lipid hydroperoxides, sd LDL-C, OxLDL, neopterin and resistin levels were increased and thiols were decreased; even more elevated AOPP and sd LDL-C were only found in the presence of diabetes.

Conclusion: As reflected by higher MPO activity and neopterin, resistin values, insulin resistance and chronic inflammation seen in MetS patients may be associated with abdominal obesity and the activations of neutrophils and monocytes; and the overproduction of free radicals by these cells may lead to protein oxidation mediated oxidative stress, as shown by lower thiols and higher PCC, AOPP, IMA, pyrrolized protein, lipid hydroperoxides, sd LDL-C and OxLDL levels. Furthermore because of even more elevated AOPP and sd LDL-C levels in the presence of diabetes, oxidative stress in MetS patients may contribute to the development of CVD and diabetes, and AOPP and sd LDL-C may be proposed as *markers* in predicting the development of diabetes and CVD.

Key words: Cardiovascular disease, diabetes, metabolic syndrome, oxidative stress

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik sendrom (MetS); Dünya'da giderek daha fazla bireyi etkileyen, yaygın morbidite ve mortalite nedeni olan bir endokrinopatidir (1). MetS, kardiyovasküler hastalık (KVH) ve diyabet için risk oluşturmakta (1,2); MetS'lu bireylerde diyabet riski beş kat ve KVH riski iki kat artmaktadır (2-4). MetS'un patogenezinden genetik faktörlerin yanı sıra; insülin direnci, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, vasküler anormallikler, enflamasyon da sorumlu tutulmakta ve bu faktörlerin ya doğrudan ya da insülin direncine yol açarak, MetS'un patogenezinde rol oynadıkları öne sürülmektedir (2,4).

Diyabetes Mellitus (DM), insülin salınımının ve/veya insülin etkisinin tam veya kısmi eksikliklerinden kaynaklanan, hiperglisemi ile seyreden kompleks ve kronik bir hastalıktır (5). Heterojen bir hastalık olarak tanımlanan Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM)'un, pek çok patolojik faktörle ilişkili olduğu düşünülmekte ve hedef dokuların insülin etkisine direnci ve yetersiz insülin salınımıyla sonuçlanan ilerleyici β-hücre fonksiyon kaybı, hastalığın başlıca nedenleri arasında kabul edilmektedir. (5,6).

İnsülin direnci, obezite ve enflamasyon, hem MetS'un hem de klinik sonucu olan diyabetin patogenezinde rol oynamakta; diğer taraftan oksidatif stresin, insülin direnci, obezite ve enflamasyon patogenezine katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (2,7).

Organizmada, serbest oksijen radikalleri (SOR)'nin aşırı miktarda üretildiği ya da antioksidan mekanizmaların yetersiz kaldığı durumlarda; oksidan-antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulması, oksidatif stres olarak adlandırılır (8). Çeşitli hayvan modellerinde ve insanlarda yapılan çalışmalarda, MetS'un başlıca özelliklerinden olan enflamasyon, obezite ve insülin direnci ile ilişkilendirilen ve metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonların oluşmasında da rol oynayan oksidatif stresin, MetS patogenezine katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (7,9).

Oksidatif stresi belirlemede; günümüzde lipid türevleri yerine, daha stabil ve uzun ömürlü protein oksidasyon ürünlerinin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (10,11). MetS hastalarında, oksidanlarla indüklenen protein hasarını kantitatif olarak belirleyen klinik çalışmalar az sayıda olmakla beraber, giderek önem kazanmaktadır (12-15). Literatürde, MetS hastalarında protein oksidasyon ürünlerinden protein karbonil bileşikleri (PCC) (12) ve ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP) (13), iskemi modifiye albümin (İMA) (14) ve okside LDL (oxLDL) (15) düzeylerini inceleyen çalışmalar olmasına rağmen; bu parametrelerin hep birlikte çalışıldığı ve hiperglisemi, insülin direnci ve/veya enflamasyonla ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın amacı; MetS'da oksidatif stresin varlığını, protein oksidasyon ürünleri ve azalmış antioksidan aktivite üzerinden gösterebilmek; oksidatif stres – obezite – insülin direnci – hiperglisemi – enflamasyon arasındaki ilişkileri ortaya koyabilmek ve ayrıca MetS'un diyabet ve KVH gelişimi üzerine muhtemel etkilerini değerlendirebilmektir. Bu nedenle, diyabeti olan ve olmayan MetS'lu hastaların serum/plazma örneklerinde miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi, PCC, AOPP, İMA, pirrolize protein, total lipid peroksit, serbest tiyol düzeyleri ile küçük, yoğun LDL-kolesterol (small, dense LDL; sd LDL) ve OxLDL değerleri ve ayrıca neopterin ve resistin düzeyleri tayin edilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. METABOLİK SENDROM

Modern yaşam tarzının ortaya çıkardığı ve günümüzün en önemli sağlık problemleri arasında kabul edilen metabolik sendrom (MetS); abdominal obezite, insülin direnci, hiperlipidemi, hipertansiyon, Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) ve koroner kalp hastalığı (KKH) ile karakterize ya da bunlarla ilişkili, kompleks bir hastalıklar bütünüdür (16,17).

Alberti ve ark (3) tarafından hazırlanan derlemede verildiği gibi; MetS, ilk kez 1923 yılında İsveçli doktor Kylin tarafından hipertansiyon, hiperglisemi ve gut (hiperürisemi) birlikteliği şeklinde tarif edilmiştir. Vague, 20 yıl sonra, T2DM ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH)'la beraber görülen metabolik anormalliklerin abdominal obezite ile ilişkisine dikkat çekmiştir. MetS'un komponentleri, günümüzde kullanıldığı içerikle ilk defa 1988'de Reaven tarafından tanımlanmış ve patogenezi tam olarak açıklanamayan bu tablo "*Sendrom X*" olarak adlandırılmıştır. 1989 yılında MetS'un komponentlerini obezite, hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci/T2DM olarak açıklayan Kaplan, bu klinik antiteyi "*Ölümcül Dörtlü*" olarak tanımlamıştır. Haffner tarafından 1992'de "*insülin direnci sendromu (IRS)*" olarak adlandırılan hastalık, 1993'te Van Gaal tarafından "*metabolik sendrom*" olarak isimlendirilmiştir.

IRS ve MetS, yıllar içerisinde sinonim olarak kullanılmış olsa da, Dünya Sağlık Örgütü [World Health Organization (WHO); DSÖ], bütünlüğü sağlamak amacıyla, "*metabolik sendrom*" adını daha uygun bulmuştur (18).

2.1.1. Tanı Kriterleri

Günümüzde MetS'un değerlendirilmesinde en yaygın kabul gören tanımlamalar;

- Dünya Sağlık Örgütü (1998 ve 1999),
- Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (The European Group for the Study of Insulin Resistance; EGIR) (1999),
- Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III [National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP – ATP III)] kılavuzu (2001),
- Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) (2002),
- Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes federation, IDF) (2005)

gibi uzman gruplar tarafından belirlenmiştir. Bu tanımlamalar; obezite, insülin direnci, hipertansiyon, hiperglisemi ve dislipidemi gibi benzer kriterlere, fakat farklı eşik değerlere dayanmaktadır (3).

İlk kez DSÖ tarafından belirlenen tanı kriterlerinde, diğer uzman gruplarından farklı olarak, "mikroalbüminüri" de yer almaktadır. EGIR kriterleri, diyabeti olmayan hastalarda kullanılırken; NCEP-ATP III kriterlerinde, DSÖ'den farklı olarak, insülin direnci ve oral glukoz tolerans testi (OGTT)'ne gerek duyulmamaktadır. AACE'nin kriterlerine göre, hastada bozulmuş açlık glukozu (BAG) yoksa bozulmuş glukoz toleransı (BGT) aranması önerilmekte ve MetS tanısı, risk faktörlerinin sayısından çok, klinik karara göre konulmaktadır. IDF'ye göre, MetS için tanı kriterlerinin ortaya konulmasındaki amaç, sadece hastalığı daha kolay tanımlamak değil; KVH ve/veya T2DM açısından risk grubunda olan bireyleri de belirlemektir (3).

Bilindiği gibi, insülin direnci, MetS'un başlıca komponentlerinden olsa da; günlük klinik uygulamada ölçümü zor olduğundan; 2005 yılında yapılan IDF çalıştayında, klinikte ve araştırmalarda kullanılmak üzere, basit bir tanı kriteri belirlemek amacıyla esas alınan NCEP-ATP III kriterleri, kısmen değiştirilmiştir. Şöyle ki, ölçümü çok basit olan abdominal obezite, NCEP-ATP III'ün önerdiği kriterlerden olmakla beraber; Tablo 1'de görüldüğü gibi, IDF'ye göre MetS'un vazgeçilmezi yani ana komponentidir. Bu tanımlamanın gerekçesi, abdominal obezite ve MetS'un diğer özellikleri ve hatta insülin direnci arasında yüksek derecede korelasyon olduğu şeklinde açıklanmaktadır (3).

Tablo 1. IDF Tarafından Metabolik Sendrom Tanısı için Önerilen Kriterler

IDF Tanı Kriterleri	
‣ Abdominal Obezite	Bel çevresi genişliği (etnik kökene göre değişebilir): Erkek / kadın Avrupa: ≥ 94 cm / ≥ 80 cm Amerika: ≥ 102 cm / ≥ 88 cm Güney Asya ve Çin: ≥ 94 cm / ≥ 80 cm Japonya: ≥ 85 cm / ≥ 90 cm Güney ve Orta Amerika: Güney Asya değerleri Doğu Akdeniz, Orta Doğu: Avrupa değerleri
Abdominal obeziteye ek olarak, aşağıda verilen dört faktörden herhangi ikisi:	
‣ Yüksek trigliserid (TG)	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) veya TG yüksekliği nedeniyle tedavi alıyor olmak.
‣ Düşük *yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol* (HDL-C)	Erkek: < 40 mg/dL (1.03 mmol/L) Kadın: < 50 mg/dL (1.29 mmol/L) veya HDL-C düşüklüğü nedeniyle tedavi alıyor olmak.
‣ Yüksek Kan basıncı	Sistolik /diastolik ≥ 130/85 mm Hg veya hipertansiyon nedeniyle tedavi alıyor olmak
‣ Yüksek açlık plazma glukozu (APG)	≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) veya yeni tanı almış T2DM 100 – 125 mg/dL: OGTT önerilir. [BGT (140-199 mg/dL/tokluk 2.saat) tanımı için]

NCEP-ATP III'e göre, bel çevresini aşağıya çeken IDF, abdominal obezitenin cinsiyet ve etnik gruplara özel olduğunu vurgulamakta; ayrıca BAG için 110 mg/dL olan eşik değerini, Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association; ADA) kriterlerine karşılık gelen, 100 mg/dL'ye düşürmektedir (Tablo 1) (3,19).

Tanı kriterlerinin çokluğu karşısında; IDF, Amerikan Kalp Birliği, Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü, Dünya Kalp Federasyonu, Uluslararası Ateroskleroz Derneği ve Uluslararası Obezite Çalışmaları Birliği, MetS için uyumlu bir tanım geliştirmek amacıyla, 2009 yılında yayımladıkları ortak bildiride; abdominal obezite, ana kriter olmaktan çıkarılmış ve MetS tanısı için IDF'nin önerdiği beş kriterden herhangi üçünün varlığı yeterli bulunmuştur (20). Ayrıca IDF'den farklı olarak, bu ortak bildiride bel çevresi *cut off* değerleri, erkekler için 102 cm ve kadınlar için 88 cm olarak benimsenmiş; ancak uyum sağlanıncaya kadar, ulusal/bölgesel *cut off* değerlerinin kullanılabileceği duyurulmuştur (2,20).

Diğer taraftan, tanı kriterleri arasında insülin direncinin yer alması gerektiğini savunan Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) – Metabolik Sendrom Çalışma Grubu; insülin direncini içeren DSÖ kriterleriyle, insülin direncine gerek duymayan fakat daha sıkı metabolik eşik değerler hedefleyen NCEP-ATP III kriterlerinden oluşturulan yeni bir tanı kılavuzunu önermektedir (21).

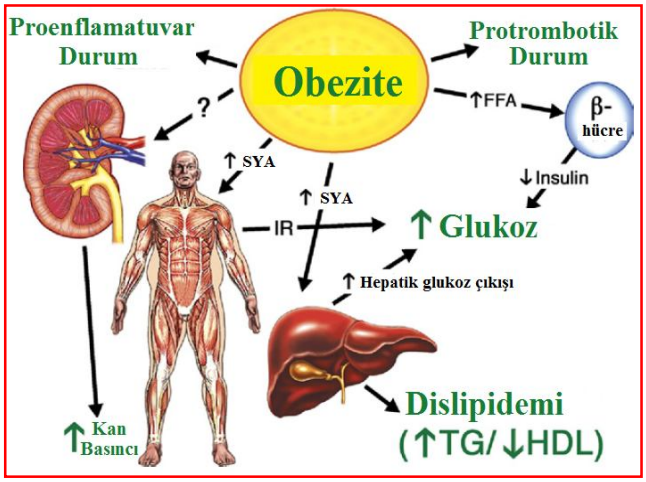
2.1.2. Prevalans

MetS için önerilen tanı kriterlerinin çokluğu, yapılan çalışmaların karşılaştırılmasını zorlaştırsa da; MetS prevalansında, son 20 – 25 yıldır Dünya genelinde belirgin bir artış gözlenmektedir (1,3). Dünyanın çeşitli bölgelerinde, MetS prevalansının erkeklerde % 12.1–63 ve kadınlarda % 1.7–58.7 arasında olduğu bildirilmektedir (22).

Türkiye'de ilk MetS taraması yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının 2000 yılı verilerine göre; ülke genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide MetS olduğu belirlenmiştir (23). Türkiye genelinde yapılan Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) sonuçları da, 20 yaş ve üzeri nüfusun üçte birinden fazlasında MetS olduğunu göstermektedir (23). TEMD tarafından, erkeklerde % 25.2 ve kadınlarda % 40.1 olarak verilen MetS prevalansının, yaş ilerledikçe yükseldiği bildirilmektedir (21).

2.1.3. Metabolik Sendromun Komponentleri

Tanı kriterlerini de kapsayan, MetS ile ilişkilendirilen bazı özellikler, "*MetS'un komponentleri*" (1,3,25) ya da "*MetS için risk faktörleri*" (2) olarak da tanımlanmaktadır. Bu birbiriyle yakından ilişkili özellikler arasında, abdominal obezite, insülin direnci, aterojenik dislipidemi, hipertansiyon, proenflamatuvar ve protrombotik durumlar ve hatta yaşlanma sayılabilir (Şekil 1) (1).



Şekil 1. Metabolik Sendromun Komponentleri Arasındaki İlişkiler (1)

ATP III, MetS ile ilişkilendirilen özellikleri, ayrıca üç grup altında toplamıştır (25):

- *Altta yatan risk faktörleri*: Obezite, fiziksel inaktivite, aterojenik diyet
- *Majör risk faktörleri*: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-C) yüksekliği ve HDL-C düşüklüğü, KKH için aile öyküsü ve yaşlanma (kadın > 65 ve erkek >55 yaş)
- *Zamanla ortaya çıkan risk faktörleri*: Artmış TG ve küçük, yoğun (small, dense) LDL-C (sd LDL-C) düzeyleri, insülin direnci, glukoz intoleransı, proenflamatuvar ve protrombotik durumlar.

2.1.3.1. Obezite

DSÖ tarafından, sağlığı bozacak ölçüde, yağ dokularında anormal veya aşırı miktarda yağ birikimi olarak tanımlanan obezitenin gelişiminde, genetik faktörlerin % 35, modifiye edici genlerin % 15 ve yaşam tarzı, fiziksel inaktivite gibi çevresel faktörlerin % 50 oranında rol oynadığı bildirilmektedir (26).

Obezite, Dünya çapında artan prevalansı ile epidemik boyutlara ulaşmış bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada 1.5 milyar erişkin fazla kilolu olup, bunların 500 milyonu obezdir (27). Türkiye'de de, Dünyada olduğu gibi, obezite prevelansı giderek artmaktadır. 2010 yılında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans (TURDEP) çalışmasına göre, obezite oranı % 31.2 olarak belirlenmiştir (28).

Vücut bileşiminin ölçümü, karmaşık/pahalı teknikler gerektirdiğinden, klinikte obezite tanısı; ağırlık, uzunluk, bel ve kalça çevresi gibi antropometrik ölçümlerle konulmaktadır. Ağırlık ve uzunluk ölçümleriyle hesaplanan *beden kütle indeksi* (BKİ)< 25 olan bireyler, normal ve BKİ >30 olanlar, obez olarak değerlendirilmekte ve yüksek BKİ, MetS için risk faktörleri arasında yer almaktadır (26).

Yağın insanlarda farklı şekilde depolanabileceğini gösteren, Vague (29) tarafından yapılan ilk sistematik çalışmada; obezite, "*android*" ve "*jinoid*" tip olarak sınıflandırılmıştır:

"Jinoid": Kadın (armut) tipi obezitede, subkutan adipozite artışı vardır.

"Android": Erkek (elma) tipi obezitede, yağ dağılımı intraperitoneal yani viseral lokalizasyondadır ve "*abdominal obezite"* olarak tanımlanır (29). Yıllar içerisinde abdominal obezite, MetS'un ana komponenti olarak kabul edilir hale gelmiştir (3).

Günümüzde, obezitenin metabolik komplikasyonları ve artmış KVH riski için; obezitenin boyutu (BKİ artışı) yerine, abdominal yağ dokusu fazlalığı öne çıkmaktadır (27). Bu nedenle, abdominal obezitenin değerlendirilmesinde, bel/kalça oranı (kadında > 0.8 ve erkekte > 0.95) (26) ya da en basit biçimde bel çevresi (kadında >88 cm ve erkekte >102 cm) ölçümü, giderek önem kazanmaktadır (25).

Abdominal obeziteyi değerlendirmede bel çevresi, BKİ'den daha üstün olsa da; *cut-off* değerleri, etnik gruplara göre bariz farklılıklar gösterebilmektedir (3).

2.1.3.2. İnsülin Direnci

İnsülin, kan şekerini organizmada depo ettiren tek hormondur ve kas, karaciğer (KC), yağ olmak üzere üç ana hedef dokusu vardır. Çevresel değişim sürecinde KC kütlesinin aynı kaldığı kabul edilirse; hiperglisemiye yanıt olarak salgılanan insülin, "fazla glukozu" kas ve yağ kütlesine paralel olarak, hücre içine sokacaktır. Fiziksel aktivite, glukozu kas dokusuna yönlendirebildiğinden; hareket azlığı ve düşük kas/yağ dokusu oranında, glukoz öncelikle yağ dokusuna yönlenecektir (16).

İnsülinin beklenen fizyolojik etkilerinin azalması, *insülin direnci* olarak tanımlanır. Bu direnç, glukozun hücrelere girişi, oksidasyonu, depolanması ve salınımın inhibisyonu aşamalarında görülebilir. Yüksek insülin düzeylerine rağmen; hipergliseminin varlığı, insülin direncinin geliştiğini gösterir (2,16). Primer hedef hücre defektlerine veya insülin duyarlığını etkileyen sekonder faktörler (üremi, stres, obezite, puberte, çeşitli hormonlar ve insülin reseptörlerine karşı oto-antikorlar)'e bağlı olarak gelişen insülin direnci; pre-reseptör, reseptör ve post-reseptör düzeylerinde olabilir (16).

İnsülin direnci ölçümünde, OGTT gibi günümüzde de yaygın olan tolerans testleri kullanılsa da, "*öglisemik hiperinsülinemik klemp*" tekniği altın standart olarak kabul edilmekte; ancak invaziv olması, pratikte kullanımını zorlaştırmaktadır. Son yıllarda insülin direncini değerlendirmede kullanılan Homeostasis Model Assessment–Insulin Resistance (Homeostatik Model Değerlendirme ve İnsülin Direnci; *HOMA-IR*) ve *insülin sensitivite indeksi'*nin, klemp teknikleri ile korelasyonunun iyi olduğu gösterilmiştir (30).

Dokuların insüline duyarlığı farklı olduğundan, insülin direnci başladığında, öncelikle kasta glukoz yıkımının azalması postprandial hiperglisemiye yol açar. Bu durumu belirgin bir insülin etkisizliği izler ve artan glikojenoliz ve glukoneogenez ile KC'den glukoz çıkışı artar. Yüksek kan glukoz seviyelerini kompanse etmek üzere pankreas ß-hücrelerinden artan insülin salınımı ile hiperinsülinemi meydana gelir. Böylece, tam gün hiperglisemisi saptanır hale gelir (16).

Vücut yağ dağılımı, insülin direnci için önemli bir risk faktörüdür. Gerek viseral gerek subkutan yağ dokusu artışı, obeziteye yol açsa da; özellikle viseral ve abdominal obezite, daha fazla direnç gelişimiyle sonuçlanmaktadır. Başka bir ifadeyle, abdominal obezite, insülin direncinin en belirgin sebebidir (4).

Anatomik ve fonksiyonel bakımdan subkutan yağ dokusundan farklı olan abdominal doku, büyük ve aktif yağ hücreleri içermekte; ayrıca periferal yağ dokusuna kıyasla insülinin metabolik etkilerine daha çok direnmektedir. Abdominal yağ dokusunda insüline bağımlı antilipolitik etkinin azalması ve katekolaminlere bağlı lipolizin artması; serbest yağ asitleri (SYA)'nin adipositlerden salınımının artmasına, plazma SYA düzeylerinin yükselmesine ve fazla miktarda SYA'nın KC'e akmasına yol açar. KC'de aşırı SYA birikimi de, insülin direnci ve feed-back mekanizmalarla hiperinsülinemi gelişiminin yanı sıra; yağlı KC ve hipertrigliseridemi oluşumu ile sonuçlanır (16,17).

2.1.3.3. Aterojenik Dislipidemi

Aterojenik dislipidemi, plazmada yüksek TG ve LDL-C ile düşük HDL-C düzeylerini ifade eder. Artmış remnant lipoproteinler, yüksek düzeyde apoprotein (Apo) B ve sd LDL partikülleri, aynı zamanda bağımsız birer aterojenik risk faktörü olarak tanımlanmaktadırlar (25).

Normalde, insülinin KC üzerindeki etkisiyle çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) sentezi ve sonuçta TG'lerin dolaşıma geçmesi baskılanmakta ve ayrıca plazmada VLDL ve şilomikron (ŞM)'ların klirensini sağlayan lipoprotein lipaz (LpL) aktivitesi de artmaktadır. Kapiller damarların endotelyal yüzünde lokalize olan LpL, dolaşımda bulunan ŞM ve VLDL yapısındaki TG'lerin hidrolizini katalizler ve serbestleşen yağ asitleri de periferal dokular tarafından alınır (4,17).

Aterojenik dislipidemide temel bozukluk, Apo B içeren lipoproteinlerin dolaşıma verilmesindeki artıştır. Bu lipoproteinlerin aşırı üretilmesinin nedeni de, KC'e aşırı miktarda SYA akışı olmasıdır. İnsülin direnci geliştiğinde, hormona duyarlı lipaz baskılanamadığından; SYA'nın adipositlerden dolaşıma verilmesi artmaktadır (4). SYA'nın bulunduğu hücrelerde düzeyi artan açil-KoA'ların, normal tirozin fosforilasyon kaskadına karşı çalışan serin kinazların etkisini güçlendirdiği bilinmektedir. Bu nedenle insülin karşıtı etki sergileyen SYA; kas ve yağ dokusunda glukoz oksidasyonunu azaltmakta, insüline duyarlı glukoz taşıyıcıları (GLUT4)'nın mobilizasyonunu azaltarak insülin aracılı glukoz alımını inhibe etmekte ve hepatositlerden glukoz çıkışını artırmaktadır (4,17).

MetS'da insüline direnç olduğundan, adipoz dokudan salınımı artan SYA, KC'de toplanarak TG'den zengin VLDL oluşumunu ve dolaşıma geçişini arttırır (2).

Plazma LpL aktivitesinin azalmasıyla ŞM ve VLDL klirensi de azalmakta ve böylece plazma TG düzeyleri yükselmektedir. Hipertrigliseridemi ise diğer lipoproteinlerin düzeylerini etkilemekte; HDL düzeyleri düşerken, sd LDL partikülleri artmaktadır (4,17).

İncebağırsak, lenf sistemi ve KC'in yanı sıra, HDL'nin bir kaynağı da, ŞM ve VLDL yıkım ürünleridir. Lipoliz sırasında açığa çıkan remnantlar, HDL'nin olgunlaşmasını sağlamaktadır. Yeni sentezlenen ve dolaşıma salıverilen diskoid-HDL (HDL_3; nascent)'nin, ekstrahepatik hücreler ve diğer lipoproteinlerden aldığı kolesterol, HDL_3 yüzeyindeki lesitin kolesterol açiltransferaz (LCAT) ile esterleşmekte ve küresel HDL partikülleri (HDL_2) oluşmaktadır. LpL ile VLDL yıkımı azaldığında, HDL'nin oluşumu için gerekli yüzey remnantları da azalacak ve HDL düzeyi düşecektir (4,17).

Ayrıca, normalde HDL_3 yapısında biriken kolesterol esterlerinin, kolesterol esteri taşıyıcı protein (CETP; apo D) yardımıyla diğer lipoproteinlerdeki TG'ler ile değiştirilmesiyle de HDL_2 oluşmakta ve TG'den zengin HDL_2, hepatik kapiller damarların endotelyal yüzünde lokalize olan hepatik lipaz (HpL)'ın etkisiyle, TG içeriği azaltılarak yeniden HDL_3'e dönüştürülmektedir (4,17).

LpL aktivitesinin azaldığı durumlarda düzeyi yükselen VLDL ile HDL_2 arasındaki kolesterol esteri ve TG transportu artacak; CETP aracılığıyla VLDL-TG'ler, HDL'ye aktarılırken, HDL-C esterleri, VLDL'ye taşınacak ve bu alışveriş, TG'den zengin HDL oluşumuyla sonuçlanacaktır. TG'den zengin HDL, HpL aktivitesini artıracağından, HpL etkisiyle HDL partiküllerinin yıkımı da hızlanacak ve HDL seviyeleri düşecektir. HpL'nin başlıca hedefi, lipoproteinlerdeki fosfolipidler olduğundan; aktivitesi artan HpL, HDL yüzeyindeki fosfolipidleri de hidrolizleyecek ve HDL'nin çapı da küçülecektir (4,17).

Diğer taraftan, normalde VLDL'den LpL etkisi ile oluşan LDL partikülleri, insüline direnç geliştiğinde; düşük LpL aktivitesine rağmen, dolaşımda fazla miktarda VLDL bulunduğu için, normal veya hafif artmış düzeyde TG'den zengin şekilde oluşacak ve HpL ile daha ileri lipolize uğrayarak sd LDL partiküllerine dönüşecektir. sd LDL yönündeki bu niteliksel değişim, diğer lipid anormallikleriyle birlikte KKH gelişme riskini artıracaktır (17).

2.1.3.3.1. Küçük, Yoğun LDL Partikülleri

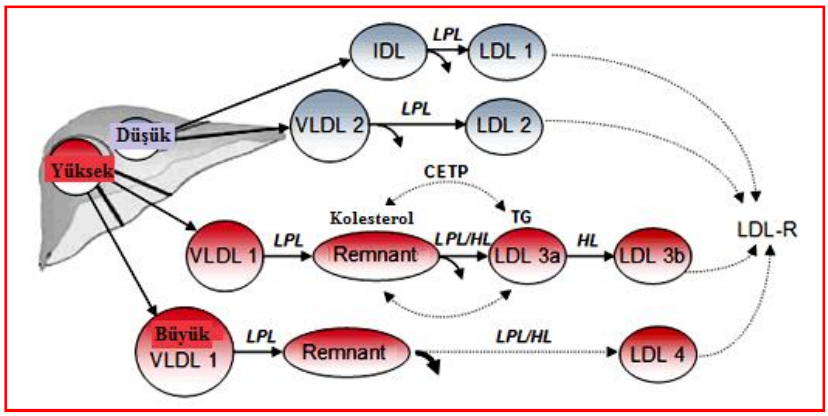
VLDL artığı olarak plazmada sentezlenen, kolesterol ve ester içeriği yüksek olan LDL, plazmadaki en önemli kolesterol taşıyıcısıdır. LDL'nin heterojen yapıda olduğu, ilk kez 1950'lerde analitik ultrasantrifüj yöntemiyle, Gofman ve ark (31) tarafından gösterilmiş ve her bireyde büyüklük, dansite ve lipid bileşimi bakımından birbirinden farklı yedi LDL alt sınıfı olduğu belirlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. LDL'nin Dansite ve Partikül Çapına göre Alt Grupları

LDL alt grupları	Dansite (g/mL)	Partikül Çapı (A°)	Fenotip
I	1.019 – 1.023	272 – 285	Patern A Büyük ve yüzen
IIa	1.023 – 1.028	265 – 272	
IIb	1.028 – 1.034	256 – 265	
IIIa	1.034 – 1.041	247 – 256	Patern B Küçük ve yoğun (**sd LDL**)
IIIb	1.041 – 1.044	242 – 247	
IVa	1.044 – 1.051	233 – 242	
IVb	1.051 – 1.063	220 – 233	

Daha sonra LDL, gradient jel elektroforeziyle "*Patern A, B* ya da *A/B*" şeklinde klinik olarak sınıflandırılmıştır. *LDL Patern A*, büyük yüzen LDL partiküllerinin baskın olduğu bireyleri açıklarken; *Patern B*, ağırlıklı olarak küçük yoğun LDL partikülleri olan bireyler için kullanılmakta ve *Patern A/B* tanımı, LDL partikülleri A ve B bölgeleri arasında olan ya da çok sayıda LDL pikine sahip olan bireyler için yapılmaktadır. Pratikte, baskın olarak büyük LDL partikülleri (>256 A°) olan bireyler, fenotip A ve küçük LDL partikülleri (<256 A°) olanlar fenotip B olarak kabul edilmektedir (Tablo 2) (32).

Bireysel LDL alt sınıflarının, farklı orijine ve lipid bileşimine sahip partiküllerden oluştuğu ve metabolik olarak ilişkili olsa da, oluşum şekillerinin birbirinden bağımsız olduğu görüşü, bilimsel olarak desteklenmektedir (Şekil 2) (33).



Şekil 2. LDL Alt Sınıflarının Oluşumu İçin Önerilen Metabolik Yollar

KC'den salgılanan ve TG içeriği nispeten düşük olan IDL ve VLDL 2, LpL etkisiyle, dolaşımda bulunan LDL 1 ve LDL 2 (büyük LDL)'nin kaynağını oluştururlar. TG'den zengin büyük VLDL 1 partiküllerinden LpL ile oluşan remnantlarda CETP ile gerçekleşen lipid transferi ve ardışık HpL lipolizi; LDL 3 ve LDL 4 alt sınıfları (sd LDL)'nın oluşumuna yol açmaktadır (Şekil 2) (33).

Yapılan çalışmalarda sdLDL fenotipinin otozomal dominant veya kodominant kalıtım ile geçtiği gösterilmiştir. 19. kromozom üzerindeki bir bölge, sd LDL ile ilişkilendirilmekte ve LDL partikül boyutundaki farklılıklarda genetik geçişin % 35-45 arasında olduğu varsayılmaktadır. Bu nedenle, diyet ve benzeri çevresel faktörler de, B fenotipinin oluşumunda rol oynamakta; özellikle genetik yatkınlığı olan bireylerde yağ oranı düşük, karbohidratı yüksek diyetle beslenme, sdLDL artışına neden olmaktadır. B fenotip prevalansının erişkin erkeklerde % 30, 20 yaşından küçük erkekler ve premenopozal kadınlarda % 5–10 ve postmenopozal kadınlarda % 15–25 olarak bulunması; cinsiyet ve yaşın önemini göstermektedir. Aynı yaştaki erkeklere göre, kadınlarda prevalansın daha düşük olması, HpL ekspresyonu üzerine östrojenin inhibitör etkisine bağlanmaktadır (32).

sd LDL'nin yüksek aterojenitesiyle ilgili öne sürülen mekanizmalar arasında, VLDL 1'in lipolizi ile oluşan LDL-Apo B'deki yapısal değişiklikler nedeniyle, LDL reseptörlerine afinitesi azalan ve böylece yarı ömrü uzayan sd LDL'nin dolaşımda uzun süre kalması; büyük LDL'ye göre, sd LDL'nin arteriyal duvara kolay penetre olması; antioksidan ve kolesterol içeriği az, çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) içeriği yüksek olan sd LDL'nin oksidasyona daha duyarlı olması ve endoteldeki proteoglikanlara bağlanma hızının artması sayılabilir. Bu özellikler, sd LDL'nin makrofajlar tarafından alımını ve köpük hücre oluşum hızını artırırlar (32,33).

sdLDL-C ölçümünde altın standart yöntem, analitik ve preparatif ultrasantrifüj olmakla beraber; zaman alan ve özel ekipman gerektiren bu yöntemler rutinde tercih edilmemektedir. Polianyonların divalan katyonlarla kombinasyonunun apo B içeren lipoproteinlerin presipitasyonuna yol açtığı bilinen bir olgudur. Hirano ve ark (34)'nın geliştirdiği yöntemde, heparin sodyum ve magnezyum klorür kombinasyonunun tüm apo B-lipoproteinleri çöktürmediği ve bir kısım LDL'nin süpernatanda kaldığı gösterilmiştir. Süpernatanda kalan bu fraksiyonun sd LDL olduğu, gradient jel elektroforezi ve ultrasantrifüj ile doğrulanmıştır (34).

2.1.3.4. Hipertansiyon

Kan basıncının kalp, beyin, böbrek ve retina gibi hedef organlarda hasar oluşturma riskini artıracak düzeylere yükselmesi olarak tanımlanan hipertansiyon; aslında kardiyovasküler homeostazı sağlayan genetik, fizyolojik ve biyokimyasal sistemler arasındaki uyumsuzluğun klinik göstergesidir (28). MetS'un komponentlerinden olan hipertansiyon, KVH için de bir risk faktörüdür. Hipertansiyonu olan çoğu obezde insülin direnci ve hiperinsülineminin varlığı, obezite ve MetS arasında bir bağ oluştursa da (2); hipertansiyon gelişiminde birçok farklı mekanizma birlikte rol oynadığından; hipertansiyonu tek başına obezite ve/veya hiperinsülinemi ile ilişkilendirmek zordur. Bununla beraber, insülin direnci/hiperinsülinemi varlığında hipertansiyon gelişimi, aşağıdaki mekanizmalar ile açıklanmaktadır (35):

- *Sempato-adrenerjik sistem aktivasyonu*
- *Böbreklerde, proksimal tübüllerden Na ve su reabsorbsiyonunun artması*
- *Vasküler düz kas gelişiminin uyarılması*
- *Membran iyon transport anormallikleri*
- *İnsülinin vazodilatatör etkinliğinin kaybı*
- *İntraselüler serbest* Ca^{+2} *konsantrasyonunda artış*

İnsülinle ilişkilendirilen teoriye göre; postreseptör fosfatidil inozitol 3 kinaz (PI3K)'ı aktive ederek endotel hücrelerinde vazodilatatör nitrik oksit (NO) sentezini uyaran insülin; mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK) ile güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1 (ET-1) salınımını kontrol etmektedir. İnsülin direncinde, PI3K yolundaki hasar, ET-1 inhibitörü olan NO'yu azaltmakta; etkisi artan ET-1 ile hipertansiyon gelişmektedir (4,35).

İnsülin direncinde hipertansiyon gelişimi, serbest oksijen radikalleri (SOR) ile de ilişkilendirilmektedir: Direnç varlığında uyarılan anjiotensin 1 reseptörü (AT1R) ile üretimi/etkinliği artan Anjiotensin II (ATII), insülinin oluşturduğu vazodilatasyonu ve glukoz transportunu inhibe ederken; membrana bağlı NADPH oksidazı aktive ederek SOR oluşumunu artırmaktadır. SOR ile peroksinitrit ($ONOO^-$) radikallerine oksitlenen NO'nun biyoyararlanımı azalmaktadır. İnsülin direnci – hiperinsülinemi – AT1R aracılı renin- anjiotensin sistemi arasındaki bu etkileşimler, hipertansiyon gelişimiyle sonuçlanmaktadır (35).

Tansiyon, yapılan en az iki ölçümden yüksek olanına göre belirlenmekte ve sistolik/diastolik kan basınçları için "< 120/80 mm Hg" değerleri, normal kabul edilmektedir (28).

2.1.3.5. Proenflamatuvar Durum

Enflamatuvar reaksiyonların başlıca belirteçleri, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (erythrocyte sedimentation rate; ESR)'dır. CRP, sedimentasyona göre daha erken pozitifleşir ve daha çabuk kaybolur (36).

Doku hasarı ya da enfeksiyona yanıt olarak özellikle interlökin 6 (IL-6), IL-1β, TNF-α gibi sitokinler ile uyarılan, KC ve adipositler tarafından üretilen ve akut faz reaktanlarından bir pentraksin olan CRP; ateroskleroz ve KVH gelişiminde, damar cidarındaki düşük dereceli enflamasyonun belirteci olarak kabul edilmektedir. CRP'nin kompleman aktivasyonu, sitokin sekresyonunun uyarılması, intraselüler (ICAM) ve vasküler (VCAM) adezyon moleküllerinin artışı ile birlikte direkt aterosklerotik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (27).

Viseral obezitede düşük dereceli kronik enflamasyonun olduğu bilinmektedir. Kronik enflamasyon, metabolik/kardiyovasküler komplikasyonlara yol açmakta ve böylece insülin direnci, diyabet ve ateroskleroz gelişiminde rol oynamaktadır (27).

Abdominal doku, TNF-α, komplemanlar, interlökinler (IL-1 ve IL-6) gibi sitokinlerin ana kaynağıdır. Adipoz dokunun, enerji deposu olmasının yanı sıra, Hotamışlıgil ve ark (37) tarafından, SYA dışında, dolaşıma birçok peptid, kompleman faktörü ve sitokin salgılayan ve bu nedenle hem metabolizmayı ve hem de bağışıklık sistemi gibi pek çok sistemi yakından etkileyen aktif bir *endokrin organ* görevi gördüğünün keşfi, devrim niteliği taşımaktadır. Adipoz doku, hem yağ hücrelerinde hem de diğer dokulardaki insülin duyarlığının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

Hotamışlıgil ve ark (37), adipoz dokunun TNF-α ürettiğini; obezlerde ve insülin direnci olanlarda, TNF-α düzeylerinin yükseldiğini göstermişlerdir. Kilo kaybıyla beraber, TNF-α üretiminin ve reseptör sayısının azaldığı görülmüş ve TNF ile BKİ arasında önemli bir bağlantı olduğu ortaya konulmuştur.

Araştırmalar, adipoz dokunun MetS patofizyolojisinde önemli olabileceğini ve adipoz dokuda, adipozite artışı ile birlikte, belirgin bir makrofaj infiltrasyonu olduğunu göstermektedir. Enflamatuvar tipteki bu makrofajların adipositler ile etkileşimi, enflamatuvar sitokinler ve adipositokinlerin salınımına yol açmakta ve plazma düzeylerini artırmaktadır (2,27).

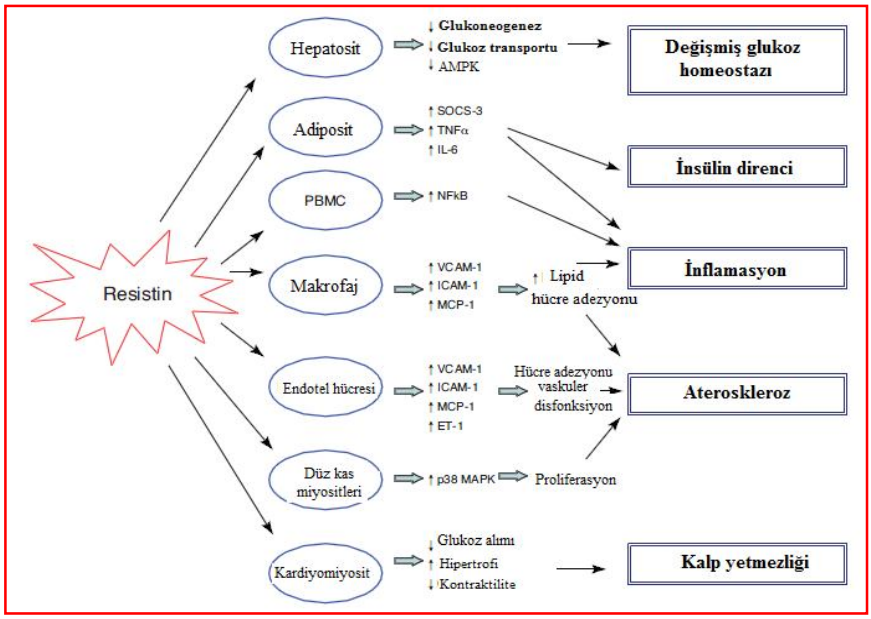
İnsülin direncine ve enflamasyona yol açan adipoz doku ürünleri arasında bulunan SYA, TNF-α, IL-6, leptin, resistin ve visfatin, kan dolaşımında yüksek düzeylerde bulunmaktadır (2).

2.1.3.5.1. Resistin

FIZZ3 (found in inflammatory zone; enflamatuvar bölgede bulunan) ya da ADSF (adipocyte-specific secretory factor; adiposite özel salgı faktörü) olarak da bilinen polipeptid; kemirgenlerde ilk keşfedildiğinde, insülin direncinin mediatörü olarak düşünüldüğünden, "*resistin*" şeklinde adlandırılmış ve obezite ile diyabet arasında bir bağ oluşturduğu üzerinde durulmuştur (38,39).

Resistin like molekül (RELM) adı verilen protein ailesine ait olan resistin, 12 kDa ağırlığında, sisteinden zengin bir adipositokindir (38,39). İnsan ve fare resistini; genomik DNA düzeyinde % 46.7, amino asit düzeyinde % 59 ve mRNA düzeyinde % 64.4 oranında sekans homolojisi göstermesine rağmen; ekspresyonları farklıdır (38). Farelerde sadece adipositlerde sentezlenen resistine zıt olarak; insanlarda hem adipoz dokunun içinde ve hem de dışında bulunan mononükleer hücreler tarafından sentezlendiğinden; insanlarda resistinin ana kaynağı monosit, makrofaj ve kemik iliği hücreleridir (38,40). Diğer taraftan, obezite durumunda adipositlerden resistin salınımında artış olduğu bildirilmektedir (2).

Resistin, adipositlerden nispeten az miktarda salınsa da; adipositler, resistinin hedef hücreleri arasında olduğundan, resistin adipoz dokuda TNF-α'ya benzer şekilde enflamatuvar süreci artırmakta ve obezite kaynaklı enflamasyonla oluşan insülin direncine aracılık ettiği düşünülmektedir (Şekil 3) (38).



Şekil 3. Resistinin Hedef Hücreleri ve Klinik Sonuçları

Resistinin insülin etkisine karşı koyduğu, en azından insülin direnci ve obezite oluşturulan kemirgen modellerinde gösterilmiştir (2). Resistin ve insülin direnci arasındaki ilişki; obezite ve enflamasyon gibi insülin duyarlığını etkileyen diğer faktörlere bağlanmaktadır (38).

Diğer taraftan, resistin, adipositlerde insülin sinyalizasyonunu inhibe ettiği bilinen sitokin sinyal supresörleri (SOCS3)'ni aktive ederek insülin reseptörleri ile SOCS3 ilişkisini indüklemektedir. SOCS3, resistinin adipositlerde insülin etkisini antagonize etmesinde hücresel mediyatör rolü oynamaktadır (Şekil 3) (38).

Resistinin pre-diyabetik etkisi, aşağıdaki mekanizmalarla açıklanabilir (40):

- *Hücre yüzeyi glukoz taşıyıcılarının intrinsik aktivitelerinin inhibisyonu*
- *GluT-4 translokasyonunun veya gen ekspresyonunun supresyonu*
- *SOCS3 indüksiyonu*
- *İnsülin sinyal iletim yollarının blokajı*
- *KC'de glukoneogenetik enzimlerin artmış ekspresyonu ve AMP ile aktifleşen protein kinazın azalmış aktivitesiyle hepatik glukoz üretiminin uyarılması*
- *Adipoz dokudan SYA salınımının artışı.*

Önceleri sadece insülin direnci ve obezite ile ilgili hastalıklarda rol oynadığı var sayılan resistin; günümüzde enflamasyon, ateroskleroz, KVH, endokrin bozukluklar, renal ve tümöral hastalıklarla da ilişkilendirilmektedir (Şekil 3) (38,39).

Resistinin enflamatuvar süreçteki rolü ile ilgili olarak; TNF-α, IL-1β, IL-6 gibi proenflamatuvar mediatörler ve lipopolisakkaridlerin etkisiyle monositlerde sentezi artan resistin; monosit ve makrofajlarda, nükleer faktör B (NF-κB) translokasyonuyla TNF-α, IL-6, IL-8 ve IL-12 gibi proenflamatuvar sitokinleri artırmaktadır (38).

Resistin; endotel hücrelerinde ET-1, VCAM-1, ICAM-1 ve monosit kemoatraktan protein (MCP)-1 gibi pro-aterojenik moleküllerin ekspresyonunu arttırırken; anti-aterojenik molekül olan TNF reseptörü ile ilişkili faktör (TRAF)-3'ü azaltmaktadır. VCAM-1 ve ICAM-1 etkisiyle monosit-endotel hücre adezyonu artmaktadır. Aterom plaklarına infiltre olan makrofajlardan da eksprese olan resistinin, makrofajlarda lipid birikimini indükleyerek makrofaj-köpük hücre dönüşümünde, düzenleyici etkisi olabileceği öne sürülmektedir (38).

Resistin, ayrıca MAPK p38 aktivasyonuyla düz kas hücrelerinde proliferasyonu da uyarır. Bu etkileşimler, resistinin koroner ateroskleroz ve miyokardın iskemik hasar şiddetinin belirlenmesinde bir "*marker*" olabileceğini düşündürmektedir (38).

2.1.3.6. Protrombotik Durum

İnsülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon gibi durumlarda endotel fonksiyonlarının bozulmasıyla, plazminojen aktivatörleri ve inhibitörleri arasındaki denge, inhibitörler lehine bozulmakta ve buna bağlı olarak tromboza karşı koruyuculuğu olan fibrinolitik sistem, göreceli olarak azalmaktadır. Örneğin, insülin direnci ve hiperinsülinemi, KC'de fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) yapımını uyarmakta ve her ikisi de aterogenezde rolü olan protrombotik durumu ortaya çıkarmaktadır. Fibrinolitik aktiviteyi baskılayan PAI-1 düzeyi yükseldiğinde, yeterli derecede eritilemeyen damar çeperindeki pıhtılar, aterosklerotik plağın büyümesine neden olabilecektir (41).

MetS'lu kişilerde tromboza eğilim artmakta ve fibrinolitik aktivite bozulmaktadır. Kesin etiyoloji bilinmese de, MetS'da, hiperkoagulabiliteye yol açan plazma fibrinojen, doku faktörü, faktör VII ve VIII gibi pıhtılaşma faktörlerinin yükseldiği; buna karşılık hipofibrinolitik tablo oluşturan PAI-1'in yüksek ve doku plazminojen aktivatörünün düşük düzeylerde olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda, endotel disfonksiyonu ve dislipideminin varlığı, trombosit agregasyonunu tetiklemekte; böylece hem arteriyel ve hem de venöz sistemde trombotik olay riski daha da artmaktadır (41).

2.1.4. Metabolik Sendromun Klinik Sonuçları

Kardiyovasküler hastalık: MetS'un başlıca özellikleri arasında yer alan hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL-C ve yüksek sd LDL-C, glukoz intoleransı ve inflamatuvar sitokinler, aynı zamanda KVH için de birer risk faktörü olduklarından, "*kardiyometabolik risk faktörleri*" olarak da adlandırılmaktadırlar. Her birinin, bağımsız olarak, kardiyovasküler sistemi etkilediği ve miyokard infarktüsü (Mİ), felç ve periferal vasküler hastalık gibi KVH oluşumuna yol açabileceği bilinmekte ve MetS, KVH'nın prediktörü olarak kabul edilmektedir (2,3).

Diyabet: Diyabeti olmayan MetS'lu hastalarda, sağlıklı kişilere göre, T2DM gelişme riski beş kat daha yüksektir. Bu durum, MetS'lu hastalarda zaten genelde BAG veya BGT şeklinde glukoz bozukluğu olmasından kaynaklanmaktadır. Hepsinden önemlisi, diyabetin 2–4 kat daha yüksek KKH ve felç riskine sahip olmasıdır (3).

2.2. DİYABETES MELLİTUS

Diyabetes mellitus (DM), insülin salınımının ve/veya insülin etkisinin tam veya kısmi eksikliklerinden kaynaklanan, hiperglisemi ile seyreden kompleks ve kronik bir metabolik hastalıktır**.** Pankreas β-hücrelerinin otoimmün harabiyetinden, insülin direncine kadar, birçok patoloji ile gelişebilen DM'de; yetersiz salınım/azalmış doku cevabı nedeniyle, insülinin hedef dokularda istenilen etkiyi sağlayamaması; karbohidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açmaktadır (5).

Hastalık, milattan önceki yıllarda, Eski Mısır ve Çin Literatüründe yer almakla beraber; "*diabetes*" tanımı ilk defa (M.S.100) Kapadokyalı Areteus tarafından yapılmış; İbni Sina, 1000'li yıllarda diyabetik idrarın bal tadında olması nedeniyle, hastalığı "*Diabetes mellitus*" olarak adlandırmıştır. 19. yüzyılda Langerhans adacıklarından salgılanan insülinin kan glukozunu düşürdüğü belirlenmiştir. 1921'de saflaştırılan insülinin tedavide kullanımıyla, DM için yeni bir çağ başlatılmıştır (42).

IDF tarafından DM prevalansı, 2010 yılında % 6.6 ve 2011'de % 8.3 olarak bildirilmekte ve 2030 yılında bu oranın % 9.9 (552 milyon kişi)'a ulaşacağı öngörülmektedir (43). DM'de morbidite ve mortalite oranları da çok yüksektir (6). Türkiye'de de TURDEP verilerine göre DM prevalansı, 2010'da % 13.7 olarak açıklanmış ve 40 – 44 yaş ve üzerindeki nüfusun % 10'unda DM belirlenmiştir (44).

Diyabet semptomları arasında poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı ve bulanık görme sayılabilir (5). Hastalık ilerledikçe enfeksiyonlara yatkınlık; nöronlar, göz, böbrek, kalp ve damar gibi organlarda yetmezlik ve fonksiyon bozukluğu gelişebilir. "*Diyabetin geç komplikasyonları*" adı altında toplanan bu semptomlar; retinopati, nefropati, periferik ve otonomik nöropati şeklinde görülebilen mikrovasküler komplikasyonlardır. DM'de makrovasküler komplikasyonlar olarak kardiyovasküler, perferik arter ve serebrovasküler hastalık görülme sıklığı artmıştır. Ayrıca hipertansiyon ve lipoprotein metabolizma bozuklukları da sık görülür (5,6).

ADA tarafından, etiyolojiyi öne çıkaracak şekilde düzenlenen günümüzde geçerli olan sınıflamaya göre; "*Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet, diyabetin diğer özel tipleri* ve *gestasyonel diyabet"* olmak üzere, DM başlıca dört grup altında toplanmaktadır (5).

Tip 2 diyabet: Tüm olguların yaklaşık % 90-95'ini oluşturan T2DM'de, etiyoloji kesinlik kazanmamış olsa da; hastalığın poligenik ve multifaktöriyel olduğu bilinmektedir (6,42)**.** Genetik yatkınlık, hastalığa katkıda bulunurken; beslenme ve fiziksel aktivite gibi çevresel faktörler, hastalığın fenotipini belirler (42).

T2DM; insülin salınımında bozulma, periferik insülin direnci ve aşırı hepatik glukoz üretimi olmak üzere, üç patofizyolojik durumla karakterizedir. Hastalığın erken dönemlerinde, insülin direncine rağmen glukoz toleransı normal kalabilir, çünkü β-hücreleri insülin çıkışını artırarak kan glukozunu kompanse eder. Ancak, insülin üretimini sürekli yüksek düzeyde tutmak zorunda kalan pankreas β-hücresi zamanla insülin sentez ve salınım kapasitesini yitirmekte, daha fazla yükselen kan glukozu da β-hücre desensitizasyonu yapmakta; postprandiyal glukoz düzeyinde yükselme ile karakterize BGT gelişebilmektedir. İnsülin salınımının giderek azalması ve hepatik glukoz üretiminin artması, açlık hiperglisemisi ile birlikte aşikar diyabete yol açmakta ve en sonunda β-hücre yetersizliği ortaya çıkmaktadır (42).

2.2.1 Tanı Kriterleri

Günümüzde DM tanısı, ADA tarafından önerilen aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin varlığı ile konulmaktadır (5):

- *Hemoglobin A_{1C} (HbA_{1C}) ≥ % 6.5*.*
  - Bu test, Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP) tarafından sertifika almış ve Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması (DTTC)'na göre standardize edilmiş yöntem kullanan bir laboratuvarda yapılmalıdır.
- *Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L).*
  - Açlık, "en az 8 saat boyunca kalori alımının olmaması" şeklinde tanımlanır.
- *OGTT testi sırasında 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dL (11.1mmol/L).*
  - OGTT, DSÖ tarafından tanımlandığı gibi, suda çözülmüş 75 g susuz glukoza ekivalan glukoz yükü ile yapılmalıdır (45).
- *Hiperglisemik kriz ya da klasik hiperglisemi semptomları olan hastada, rastgele plazma glukozu ≥ 200 mg/dL (11.1mmol/L) olmalıdır.*

*2009 yılında ADA, IDF ve Avrupa Diyabet Çalışmaları Birliği (EASD) tarafından oluşturulan uzman komite, HbA_{1c}'nin T2DM tanısı için plazma glukozuna alternatif olabileceğini önermiş ve glukoz ile karşılaştırıldığında, HbA_{1C} ölçümünde kullanılan A1C testinin "daha az biyolojik değişkenlik ve pre-analitik instabilite gösterdiği; genel glisemik maruziyeti ve geç komplikasyon riskleri için daha iyi bir ölçü olduğu; açlık/zamanlı kan örneklerine gerek olmadığı; stres/hastalık gibi glukoz düzeyinde dalgalanmalara yol açan akut koşullardan daha az etkilendiği ve daha da önemlisi, hastaların klinik takibinde daha iyi bir kılavuz olduğu" şeklinde birçok avantajını listelemiştir (46). Bu öneri, ADA tarafından kabul edilmiş ve 2010 yılından bu yana, HbA_{1C} ≥ % 6.5 eşik değeri, ADA kriterleri içinde yer almıştır (47).

ADA tarafından önerilen "*prediyabet*" terimi, açlık glukozu normal sınırın üstünde olup da, DM kriterlerine göre klinik diyabeti olmayan bir ara grubu tanımlamak için, son 8-10 yıldır kullanılmaktadır. Prediyabet, BAG ya da BGT olarak tanımlanabilir. BAG, açlık glukozu ölçümüyle belirlenmekte ve 100-125 mg/dL arasındaki glukoza karşılık gelmektedir. BGT tanısı için yapılan OGTT'de, 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dL arasında olmalıdır (5). Hem BAG ve hem de BGT, T2DM ve KVH gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilmekte ve birlikte olduklarında, risk daha da artmaktadır. Ayrıca günümüzde, % 5.7 – 6.4 arasında olan HbA_{1c} de, prediyabet kapsamı içinde değerlendirilmektedir (1).

Diyabetik semptomlar belirginleşinceye kadar sinsice ilerleyen DM'de gelişebilecek komplikasyonlar için, 45 yaşın üzerindeki bireylerin her üç yılda bir taranmasını öneren ADA'ya göre; BKİ ≥ 25 ve ilave risk faktörleri olan asemptomatik bireylerde daha erken yaşlarda tarama yapılmalıdır (5).

2.3. SERBEST RADİKALLER ve ANTİOKSİDANLAR

2.3.1. Serbest radikaller

Serbest radikaller, dış orbitallerinde bir veya daha çok sayıda eşleşmemiş elektron içeren, yüklü veya yüksüz, organik ya da inorganik yapıda atom, atom grubu veya moleküllerdir. Kararsız yapıları nedeniyle kısa ömürlü ve çok reaktif olan radikaller; amino asitler, proteinler, SYA, lipidler, karbohidratlar ve nükleotidler gibi tüm hücre bileşenleriyle etkileşerek, hücre hasarına neden olabilirler (48).

Serbest radikaller, endojen ya da ekzojen kaynaklı olabilirler; aerobik canlılarda mitokondriler (solunum zinciri), hücre membranı (prostaglandin sentezi), sitokrom P_{450} sistemi (detoksifikasyon) ve aktif lökositlerde, normal metabolizma sırasında oluşabilecekleri gibi; çeşitli dış etkenlerle de meydana gelebilirler (11,48). Diyet, radyasyon, ilaçlar, hava kirliliği, sigara dumanı, alkol, karbon tetraklorür ve benzeri kimyasallar, ya direkt olarak ya da intraselüler metabolizma ve detoksifikasyon sırasında radikallere dönüşerek, intraselüler radikal düzeyini etkilemektedirler (11).

Serbest radikaller, aerobik canlılarda başlıca moleküler oksijen (O_2)'den türemekle beraber; organizmada karbon, nitrojen, hidrojen, kükürt merkezli radikaller de oluşmakta ve hatta biyomoleküller, serbest radikallerle elektron alışverişi yaparak veya zincirleme reaksiyonlara katılarak, yeni radikaller oluşturabilirler (48).

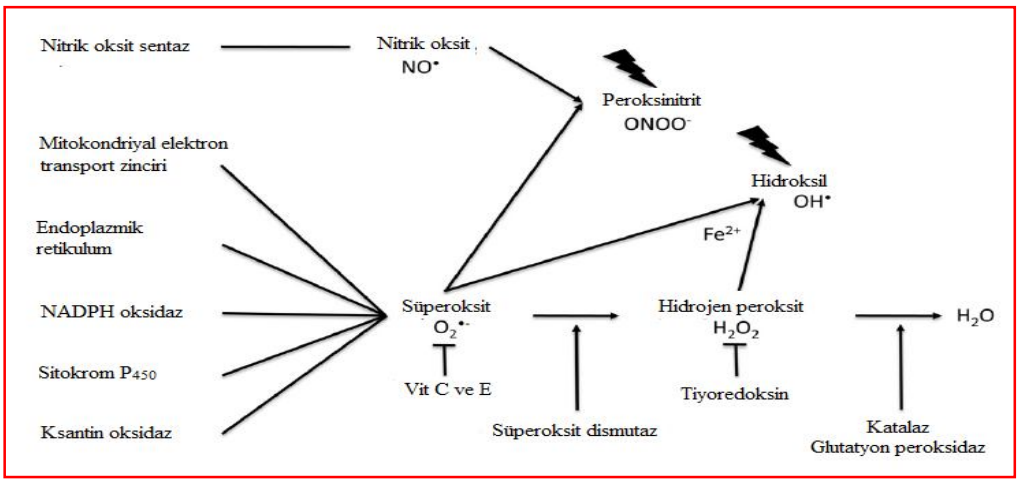
2.3.2. Serbest Oksijen Radikalleri

Hücrenin tüm fraksiyonlarında oluşabilen SOR, oksijenin radikal olan ve olmayan türevlerini kapsamaktadır (48):

Serbest Oksijen Radikalleri

Radikal türevler	Radikal olmayan türevler
‣ Süperoksit ($O_2^{\cdot}$)	‣ Singlet oksijen ($^1O_2$)
‣ Hidroksil ($HO^{\cdot}$)	‣ Ozon (O_3)
‣ Hidroperoksi ($HO_2^{\cdot}$)	‣ Hidrojen peroksit (H_2O_2)
‣ Peroksi ($ROO^{\cdot}$)	‣ Lipid hidroperoksit (ROOH)
‣ Alkoksi ($RO^{\cdot}$)	‣ Hipoklorik asit (HOCl)
‣ Nitrik oksit ($NO^{\cdot}$)	‣ Peroksinitrit ($ONOO^-$)

Aerobik canlılar için hayati öneme sahip olan O_2, birçok metabolik olayda terminal elektron akseptörü olarak görev yapmakta; başta mitokondriyal solunum zinciri olmak üzere, fagositik hücrelerdeki solunum patlaması, mikrozomal sitokrom P_{450} sistemi, sitoplazmik, peroksizomal, lizozomal ya da membrana bağlı oksidaz aktiviteleri gibi fizyolojik şartlarda gerçekleşen pek çok hücresel süreç, SOR oluşumuna yol açmaktadır (Şekil 4) (48).



Şekil 4. Organizmada SOR Oluşumu ve Antioksidanların Etki Mekanizmaları

Moleküler oksijen, tek elektron geçişiyle suya redüklenirken süperoksit radikaline dönüşmekte, bu radikalin dismutasyonu ile H_2O_2 oluşmakta ya da oksijenin enerjetik uyarımı ile singlet oksijen açığa çıkmaktadır. Hücrelerde üretilen ve nispeten daha az zararlı olan $O_2^{\cdot}$, H_2O_2 ve $NO^{\cdot}$ gibi radikaller, daha ileri etkileşimlerle çok daha güçlü ve toksik oksidanlar da oluşturabilmektedir: $O_2^{\cdot}$ ve H_2O_2'den Fe/Cu gibi metallerin varlığında, Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonlarıyla $HO^{\cdot}$ oluşumu; $O_2^{\cdot}$ ve $NO^{\cdot}$'dan peroksinitrit oluşumu; $O_2^{\cdot}$ ve H_2O_2'den Cl^- varlığında aktif nötrofillerden salınan miyeloperoksidaz (MPO) tarafından HOCl oluşumu gibi (Şekil 4) (48).

Hidroksil radikali, diğer SOR türevlerinden farklı olarak, yüksek reaktivitesi nedeniyle oksidasyona uğratacağı hedeflerde seçici olmadığından, biyolojik membranları kolaylıkla geçer ve radikal zincir reaksiyonlarını başlatır; ayrıca, etkileştiği biyomoleküllerden peroksi, alkoksi ve alkil peroksi gibi daha az reaktif yeni radikaller de oluşturabilir (48). HOCl ise, SOR türleri içerisinde, en reaktif ve en toksik olanıdır (50).

İntraselüler SOR seviyesi, hücre tipine ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişebilse de nötrofiller, monositler ve makrofajlar, SOR üretimi açısından yüksek aktiviteye sahip olan hücrelerdir (11,48).

2.3.3. Antioksidanlar

Aerobik canlılarda, SOR'un zararlarını önlemek amacıyla antioksidan savunma sistemleri ya da kısaca antioksidan olarak adlandırılan çeşitli savunma mekanizmaları da gelişmiştir. Genelde redüktan özellikte olan antioksidanlar, doğal (endojen) ve ekzojen kaynaklı olmak üzere iki ana gruba ayrılabildiği gibi; enzim ve enzim olmayanlar şeklinde yapılarına göre; sıvı ya da lipid fazdaki çözünürlüklerine; kinetik özelliklerine ve organizmadaki intraselüler/ekstraselüler dağılımlarına göre de sınıflandırılabilirler (48).

Etki mekanizmalarına göre de sınıflandırılabilen antioksidanların, multifonksiyonel olduğu ve birçok farklı yolla oksidatif sürece katılabildikleri görülür (Şekil 4) (48):

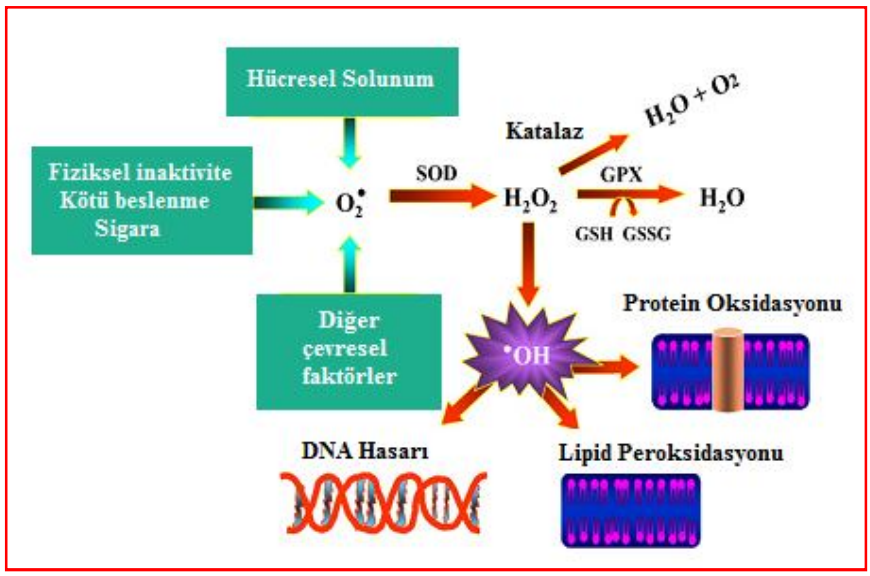
- *Serbest radikalleri tutabilen (scavencing), aktivitelerini bastırabilen (quenching) ya da inaktif formlara dönüştürebilen antioksidanlar.* Genellikle Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz gibi enzimatik antioksidanlar ile üratlar, serbest tiyol (SH) bileşikleri, α-tokoferol ve askorbat bu grup içinde yer almaktadır.
- *Otokatalitik olarak yayılan serbest radikal zincir reaksiyonlarını kırabilen antioksidanlar.* Bu grup içerisinde tokoferoller, aromatik aminler, fenoller sayılabilir.
- *Geçiş metal iyonlarını bağlayabilen ya da oksidasyonla etkisizleştiren antioksidanlar.* Seruloplazmin, transferrin, laktoferrin, albümin, ferritin ve desferroksamin gibi demir şelatörleri, bu grup içinde önemli yer tutmaktadır.
- *Oksidatif hasara uğrayan hücre bileşenlerini onarabilen antioksidanlar.* Bu grupta askorbat, tokoferol ve redükte glutatyon (GSH) sayılabilir.

2.4. OKSİDATİF STRES

SOR'un oluşum hızı ile antioksidanlarca tüketilme hızı, dengede olduğu sürece, organizmanın SOR'a karşı biyolojik bütünlüğünü koruyabilmesi mümkündür. Ancak, SOR'un aşırı miktarda üretildiği ya da antioksidan mekanizmaların yetersiz kaldığı durumlarda; oksidan-antioksidan sistemler arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması, oksidatif stres olarak adlandırılır (8).

SOR ile etkileşen nükleik asit, polisakkarit, lipid ve proteinler gibi temel hücre bileşenlerinden oluşan toksik bileşikler, hücre ve dokularda birikmekte ve bunun sonucunda hem yapısal hem de fonksiyonel hasar meydana gelmekte; hatta oksidatif hücre hasarı, nekroz ya da apopitoz ile sonuçlanabilmektedir (49).

Oksidatif stresle oluşan başlıca doku hasarları arasında lipid peroksidasyonu, membran fonksiyonlarının bozulması, protein oksidasyonu, mukopolisakkaritlerin yıkımı, monosit ve makrofajlardan proenflamatuvar sitokinlerin salınımı ve DNA yapısının bozulması gibi oksidatif modifikasyonlar sayılabilir (Şekil 5) (11,51).



Şekil 5. Oksidatif Stresle Oluşan Başlıca Doku Hasarları

Oksidatif stres; enflamasyonda rol oynadığı gibi, yaşlanmayı hızlandırmakta ve ateroskleroz, KVH, kanser, katarakt, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, enflamatuvar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit, KC, böbrek ve solunum sistemi hastalıkları (49), diyabet (6) ve MetS (7,9) gibi birçok patolojik durumda ortaya çıkmaktadır.

2.4.1. Lipid Peroksidasyonu

Lipid peroksidasyonu, PUFA'nın oksidatif katabolizması olarak tanımlanır. Yapılarındaki yağ asitleri nedeniyle, başta fosfolipidler olmak üzere, glikolipid ve kolesterol esterlerini içeren plazma ve subselüler organel membranları, peroksidasyonun başlıca hedefleridir (52). Membranların peroksidasyona duyarlılığı; içerdikleri yağ asidi zincirlerinin uzunluğuna ve doymamışlık derecesine bağlıdır (51). Ardışık olarak, başlama, yayılma ve sonlanma şeklinde gerçekleşen peroksidasyon reaksiyonları; başladıktan sonra, otokatalitik olarak yayılır ve yüzlerce yağ asidi zinciri, lipid hidroperoksitlerine çevrilebilir (52).

Başlama aşamasında; başta $HO^{\cdot}$ olmak üzere, serbest radikallerin doymamış yağ asidi (RH) zincirinden bir hidrojen atomu ayırmasıyla oluşan karbon merkezli lipid radikali ($R^{\cdot}$); O_2 varlığında lipid peroksi radikaline dönüşür. $ROO^{\cdot}$'nun doymamış başka bir yağ asidinden H atomunu uzaklaştırması, ROOH ve yeni bir $R^{\cdot}$ oluşturur ki, zincirleme reaksiyonlar devam eder (52).

Hidroperoksitler, lipid alkoksi radikaline dönüşebilir ve zincirleme reaksiyonlar sonucunda, tek bir radikalden birçok $RO^{\cdot}$ ve ROOH meydana gelebilir. Bu zincir reaksiyonları, iki radikal üründen nonradikal bir ürün oluşuncaya veya bu radikaller antioksidanlarla ortadan kaldırılıncaya kadar devam eder (52). Peroksidasyon sırasında oluşan ürünler, "*primer*" ve "*sekonder*" olarak iki grupta toplanabilirler. (Tablo 3) (53):

Tablo 3. Lipid Peroksidasyonu Ürünleri

Primer	Sekonder
• Konjuge Dienler	• Alkanlar (pentan, etan)
• Lipid Peroksitler	•Aldehitler
• Lipid Hidroperoksitler	· Malondialdehit (MDA)
	· n-aldehitler
	· α,β-doymamış aldehitler:
	4-hidroksi nonenal (4-HNE)
	4-okso-2- nonenal (4-ONE)
	4,5-epoksi-2-alkenal
	• F_2-izoprostanlar (8-izoprostan)
	• H_2-izoprostanlar (izolevuglandin)

Bu ürünlerin hepsi, SOR'a benzer şekilde, membran bütünlüğünün bozulmasına ve sitopatolojik sonuçların oluşmasına neden olurlar (53). Lipid peroksidasyonu; yaşlanma, ateroskleroz ve diyabetin yanı sıra, nörodejeneratif bozukluklar için de genel kabul gören bir mekanizma olup, hücre hasarı ve hatta hücre ölümü ile ilişkilendirilmektedir (52).

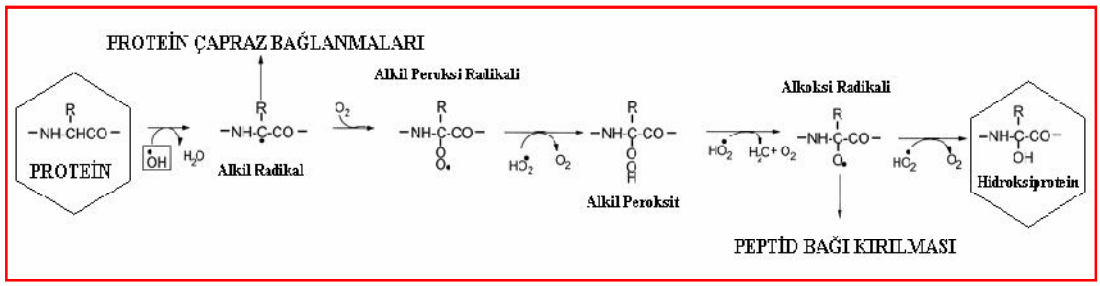
2.4.2. Protein Oksidasyonu

Proteinler, organizmada yüksek oranda bulunmaları ve çok sayıda radikalle yüksek hızda reaksiyon vermeleri nedeniyle, oksidatif hasarın en önemli hedeflerindendir (54). Proteinlerin kovalent modifikasyonu olarak tanımlanan protein oksidasyonu, irreversibl ve nonenzimatik reaksiyonlarla gerçekleşebilir. Aktif nötrofillerce üretilen H_2O_2-HOCl gibi SOR türevleri, sekonder oksidatif stres ürünleri, Fe^{2+} ve Cu^{+} gibi geçiş metalleri, *UV* radyasyon, karbohidrat/lipid türevi ketoaldehit ve ketoaminler, proteinlerin oksidasyonuna yol açan ajanlar arasında sayılabilir (55).

Proteinlerin oksidasyona duyarlılığını; hücresel lokalizasyon, konformasyon, oksidasyona duyarlı rezidü ve metal bağlayan bölge varlığı ve degradasyon hızları belirler (53). Oksidasyonla oluşan kararsız ya da stabil ara ürün/ürünlerin kantitatif tayiniyle, hasarın derecesi ve spesifik bir hastalıktaki yeri belirlenebilir (54).

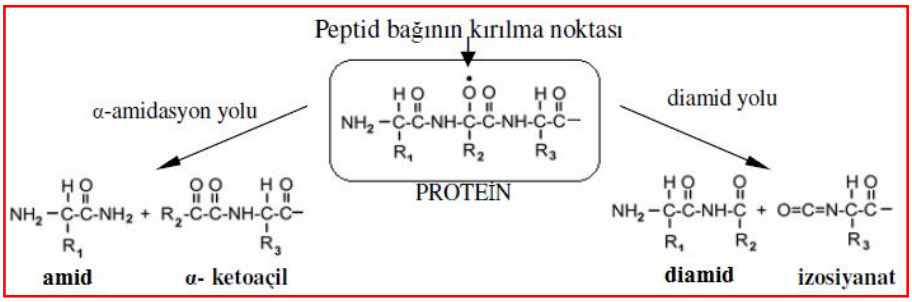
Protein oksidasyonu; protein iskeletinin oksidasyonu, peptid bağlarının kırılması, amino asit yan zincirlerinin oksidasyonu ve kovalent çapraz bağlanma reaksiyonları şeklinde dört farklı mekanizma ile gerçekleşebilir (56).

‣***Protein iskeletinin oksidasyonu****:* Lipid peroksidasyonuna benzer şekilde, oksidatif atak, başta $HO^{\cdot}$ olmak üzere SOR'un, protein iskeletini oluşturan α-karbonlardan H atomunu çıkarmasıyla başlar ve oluşan karbon merkezli (alkil) radikal O_2 ile sırasıyla alkil peroksi radikali, alkil peroksit, alkoksi radikali ve hidroksiprotein türevlerini oluşturur. Bu radikaller, daha sonra aynı ve/veya farklı proteinlerin rezidülerinden H atomları kopararak, karbon merkezli radikaller oluşturabilirler (Şekil 6) (56).



Şekil 6. Protein İskeletinin Oksidasyonu

‣***Peptid Bağlarının Kırılması:*** Peptid bağının kırılma noktasını protein molekülü üzerinde oluşan alkoksi radikali belirler. Peptid bağının kırılması *diamid* ve *alfa-amidasyon* olarak adlandırılan iki farklı yolla gerçekleşmekte ve yeni türeyen peptid zincirlerinin C- ve N- terminallerinde, doğal protein yapısında bulunmayan, diamid, izosiyanat, amid ve alfa-ketoaçil türevleri oluşmaktadır (Şekil 7) (56).



Şekil 7. Peptid Bağlarının Kırılması

***Amino Asit Yan Zincirlerinin Oksidasyonu*:** Protein yapısında bulunan amino asitlerin yan zincirleri, oksidasyon sonucunda, yapısal özelliklerine göre farklı ürünler oluşturabilirler. Genelde, alifatik yan zincir taşıyanlara göre, aromatik amino asitlerde oluşan hasar, daha büyük çaptadır (55):

Yan Zincir	SOR ile oluşan ürünler
•Alifatik zincirler	Hidroperoksitler, peroksi radikalleri ve karbonil bileşikleri
•Heteroatom içeren zincirler	Serin/treonin oksidasyonuyla; karbonil grubu içeren ürünler Sistein oksidasyonuyla; disülfidler, sisteik asit ve tiyol radikalleri Metiyonin oksidasyonuyla; metiyonin-sülfik asit
•Aromatik zincirler	Fenilalanin, tirozin, triptofan ve histidin yapısında aromatik halka oksidasyonu (hidroksi- ve nitro- türevleri)

Sistein ve metiyonin, hemen hemen tüm SOR türlerine duyarlı amino asitler olmakla beraber; oksidasyon ürünlerinin en önemli özelliği, organizmada onarılabilen tek modifikasyon örnekleri olmalarıdır (56).

***Kovalent Çapraz Bağlanma Reaksiyonları*:** SOR'un etkilediği aynı ya da farklı proteinler arasında, farklı mekanizmalarla, genelde lizil-ε-NH_2 ve histidin-imidazol grupları aracılığıyla, çapraz bağlı türevler oluşabilmektedir. Bu mekanizmalar (57):

- *Amino asit yan zincirlerinde oluşan karbonil gruplarının başka bir proteinin serbest amin grubu ile etkileşimi.*
- *Glikozile bir proteinin karbonil grubunun serbest bir amin grubuyla etkileşimi.*
- *Aynı ya da farklı iki- polipeptidin amino asit rezidüleri arasında, karbon merkezli radikal aracılığıyla, kovalent karbon–karbon bağlarının oluşumu.*
- *Sistein-tiyol gruplarının oksidasyonuyla çapraz disülfid bağlarının oluşumu.*
- *MDA ve 4-HNE gibi aldehitlerin karbonil gruplarının aynı ya da farklı protein zincirinde bulunan serbest amin gruplarıyla Schiff bazı oluşturması.*
- *İki tirozil radikalinin birleşmesiyle ditirozin oluşumu.*

Okside Proteinlerin Birikimi: Oksidatif hasar gören proteinlerin onarımı mümkün olmadığından; katepsin C, kalpain ve 20 S proteozom gibi endojen proteazlarla yıkılmaları gerekir. Ancak oksidatif hasarın derecesi, proteinlerin metabolik sonlarını belirlemekte ve kısmi oksidasyon, proteinlerin hidrofilik özelliğini artırırken; ileri derecede oksidasyon, proteinlere hidrofobik özellik kazandırmaktadır. Şöyle ki, kısmen denature ya da hafif derecede okside olan proteinler, proteolitik atağa daha duyarlı; ileri derecede okside olanlar ise, kovalent çapraz bağlar, disülfid köprüleri veya hidrofobik etkileşimler yüzünden, daha dirençlidirler. Bu nedenle, hücrelerdeki okside protein düzeylerinin, protein oksidasyon hızı ile proteolitik yıkım hızı arasındaki dengeye bağlı olduğu ve dengenin bozulmasıyla, okside proteinlerin organizmada birikmeye başladığı ve böylece tüm hücre fonksiyonlarının bozulabileceği söylenebilir (55).

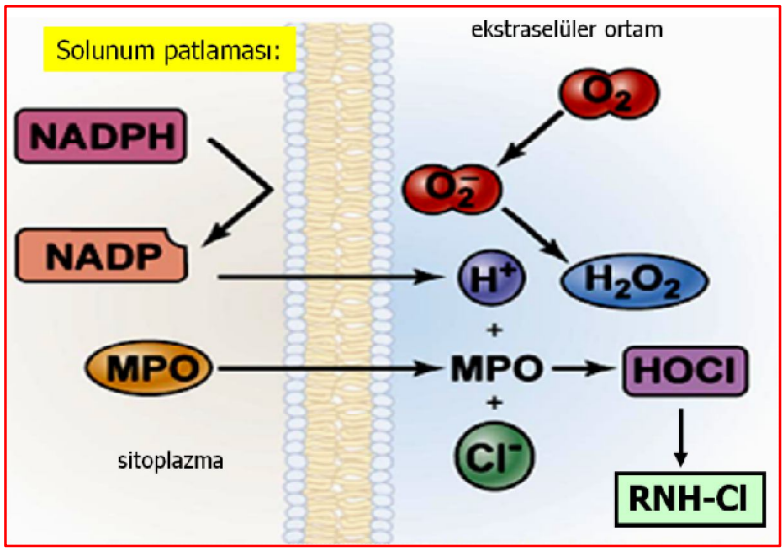
2.5. OKSİDATİF STRESİ GÖSTEREN BAZI PLAZMA PARAMETRELERİ

2.5.1. Miyeloperoksidaz

MPO (E.C. 1.11.1.7), başlıca nötrofillerde ve daha az miktarda monositlerde bulunan lizozomal bir enzimdir (58). Birbirine disülfid köprüsü ile bağlı, her biri α-hafif ve β-ağır zincir içeren iki alt ünite ($\alpha_2\beta_2$)'den oluşan MPO; 146 kd ağırlığında, katyonik, mol başına iki demir atomu taşıyan, glikozile bir hemoproteindir (61). Nötrofil proteinlerinin % 5'ini oluşturan MPO'nun başlıca fonksiyonu, solunum patlaması sırasında, antimikrobiyal ajanları oluşturmasıdır (50,59).

Fagositoz sırasında aktifleşen nötrofil ve makrofajların membranında oksijen tüketiminin artmasına cevap olarak, oksijen alınımı, $O_2^{\cdot}$ ve H_2O_2 üretimi artar. Pentoz monofosfat yolu hızlanır ve $O_2^{\cdot}$, H_2O_2, $HO^{\cdot}$, HOCl ve HO_2 gibi radikaller ekstraselüler ortama salınır. Bu değişiklikler, hep birlikte "*solunum patlaması*" olarak adlandırılır (50).

Solunum patlaması sırasında tüketilen O_2'nin hepsi, membrana bağlı NADPH oksidaz ile $O_2^{\cdot}$'ne dönüştürülmekte ve $O_2^{\cdot}$'nin spontan/enzimatik dismutasyonu ile açığa çıkan H_2O_2 de MPO tarafından halidler (Cl^-, I^-, Br^-)'in oksidasyonunda kullanılmaktadır. Halidlerin oksidasyonu ile oluşan oksidan ajanlar, mikroorganizmaları halojenasyon ve oksidasyon yoluyla etkisiz hale getirmektedirler (Şekil 8) (50,59).



Şekil 8. Solunum Patlaması Sırasında SOR Oluşumu

Aktif nötrofillerden salınan MPO, ekstraselüler ortamda H_2O_2 ve Cl^- ile HOCl oluşturabilen tek enzimdir (50,58). SOR türleri içerisinde en reaktif ve toksik olan HOCl'nin başlıca hedefleri, tiyoller, tiyoeterler, aminler ve amidler gibi sülfür ve nitrojen atomu içeren nükleofillerdir. Bu nedenle proteinlerdeki sistein rezidüleri, GSH ve serbest tiyol grubu içeren bileşikler, HOCl için ana hedeflerdir. HOCl, endojen aminlerle "*kloraminler*" olarak adlandırılan ve proteinleri oksitleyebilen uzun ömürlü oksidanları da oluşturmaktadır (59).

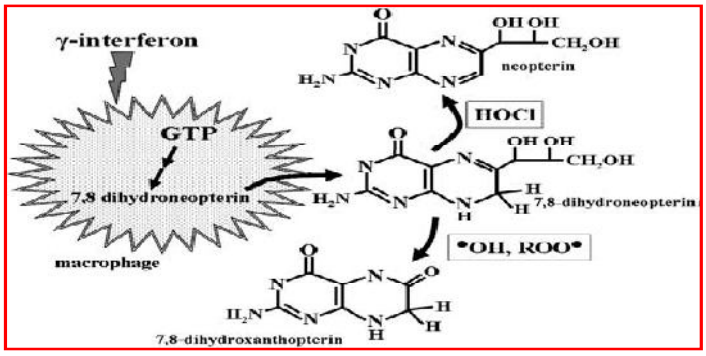
Diğer taraftan MPO ile oluşturulan oksidanların aşırı üretimi, akut veya kronik enflamasyonla ilgili birçok hastalıkta doku hasarına da neden olmakta; hatta yüksek MPO aktivitesi, KVH için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektir (58,59). MPO-H_2O_2-halid sistemiyle oluşan HOCl, kloramin, klorin, $HO^{\cdot}$, $^1O_2$ ve ozon gibi toksik ajanlar, hücrenin dışına da salınmakta ve dokularda enzim inaktivasyonu, tirozil rezidülerinin ve çapraz bağlı proteinlerin oluşumu, amino asit oksidasyonu ve lipidlerin klorinasyonu gibi oluşumlarla, pek çok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır (50,58).

Ayrıca MPO, katalitik aktivitesinden bağımsız olarak, hücre sinyal iletimi, hücre-hücre etkileşimleri ve enflamatuvar cevabın modulasyonunda da rol oynamaktadır. Hem-peroksidaz ailesinin bir üyesi olan MPO, peroksidaz aktivitesiyle de tirozini okside ederek tirozil radikalini ve ditirozin çapraz bağlarını ya da süperoksit ile reaksiyona girerek tirozin peroksiti oluşturabilir (58).

2.5.2. Neopterin

Pteridin ailesine mensup olan neopterin [2-amino-4-hidroksi-6-(D-eritro-1',2',3'-trihidroksipropil)-pteridin]; monosit, makrofaj ve dentritik hücrelerde üretilen, düşük molekül ağırlıklı bir sitokindir. Organizmada dihidroneopterin ve tetrahidroneopterin şeklinde redükte formlarda bulunmaktadır (60).

Neopterin; aktif monosit/makrofajlarda GTP'nin, ardışık üç enzimatik reaksiyonla, tetrahidrobiopterin (BH_4)'e dönüşümü sırasında oluşan 7,8-dihidro-neopterintrifosfat ve 6-piruvol-tetrahidrobiopterin gibi ürünlerin hidroliziyle açığa çıkmaktadır (60). Makrofajlardan plazmaya difüze olan 7,8-dihidroneopterinin, HOCl varlığında oksidasyonu, neopterini serbestleştirir. Enflamasyonda nötrofiller ve muhtemelen makrofajlardan önemli miktarda HOCl salınımının olması, plazmada neopterin artışının, enflamasyon bölgelerinden kaynaklandığını göstermektedir (Şekil 9) (61).



Şekil 9. Neopterin sentezi

Neopterin sentezinin en güçlü uyaranı, T lenfosit Tip 1 ve γ-interferondur. α- ve β-interferonlar, ancak yüksek konsantrasyonlarda, TNF-α ise γ-interferon ile birlikte neopterin sentezini uyarır. Neopterin, bu nedenle hücresel aracılı immünitenin sensitif bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Şekil 9) (60,61).

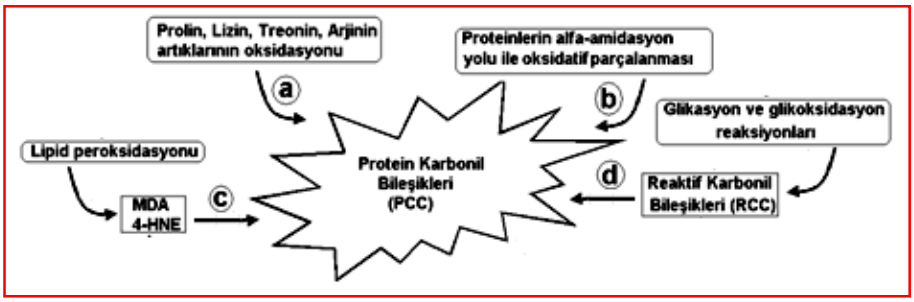
Neopterin, ayrıca konak savunmasında da fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyonları olan bir sitokindir. Neopterinin etki mekanizması, SOR ile etkileşim ve artmış oksidatif stres üzerinden açıklanmaktadır. Şöyle ki, neopterin invaziv patojenlere karşı oluşan SOR'un sitotoksik etkilerini arttırarak savunmada rol oynamaktadır. Böylece, neopterin, γ-interferonla uyarılan monosit ve makrofajlarda ekstraselüler sitotoksik savunma mekanizmalarının oluşmasına katkıda bulunmaktadır (60).

Monosit aktivasyonunun göstergesi olan plazma neopterin düzeyleri, oto immün hastalıklarda artmakta; birçok malignenside hem yüksek hem de kötü prognozla parelellik göstermektedir (60,61).

2.5.3. Protein Karbonil Bileşikleri

Proteinlerin oksidasyonuyla, serbest veya proteine bağlı olarak oluşan karbonil (aldehit ya da keton) grupları, protein karbonil bileşikleri (PCC) olarak adlandırılır (10). Protein oksidasyonunun yanı sıra, glikasyon/glikoksidasyon ve lipoksidasyon reaksiyonlarıyla da PCC oluşabildiğinden; bu durum, PCC'nin plazma ve doku örnekleri için "*özel bir marker*" olmasını önlemekte ve PCC, çok sayıda radikalin yol açtığı protein oksidasyonu için "*genel bir marker*" olarak kabul edilmektedir (54).

Çeşitli oksidan sistemler, çok farklı şekillerde karbonil oluşumuna yol açsa da (54); protein karbonilasyonu, başlıca dört mekanizmayla oluşmaktadır (Şekil 10) (57,62):



Şekil 10. PCC Oluşum Mekanizmaları

Metal Aracılı Oksidasyon *(a):* Protein yapısında bulunan arjinil, prolil, lizil ve treonil gibi amino asitler, PCC oluşumuna daha yatkın olsa da; amino asitlerin çoğunda metal katalizli protein oksidasyonu sonucu PCC oluşabilir (54). Amino asitlerin yan zincirlerinin SOR tarafından oksidasyonu; protein üzerinde PCC oluşumuyla sonuçlanmaktadır (57,62). Ancak SOR türevlerinin hepsi, PCC oluşturabilecek kadar reaktif değildir (63). Geçiş metallerinin varlığında, Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonlarıyla, $O_2^{\cdot}$ ve H_2O_2'den oluşan aktif $HO^{\cdot}$ radikalleri (11); hem alifatik yan zincirlerden hidrojen atomunu çıkarmak suretiyle standart protein oksidasyonunu başlatabilmekte (63) ve hem de alkoksi ve alkil peroksi gibi, PCC oluşturabilen yeni radikallerin türemesine öncülük etmektedir (57). Sonuç olarak, redoks siklusu oluşturabilen Fe (II)/Cu (I) gibi metal iyonlarının protein üzerindeki katyon bağlanma bölgelerine tutunması, PCC oluşumuna yol açan metal aracılı oksidasyon reaksiyonlarının başlamasına neden olmaktadır (65).

Alfa-amidasyon yolu *(b):* SOR atağı ile peptid bağlarının kırılması (Şekil 7) sonucunda, N-terminalinde alfa-keto-açil türevi bulunan yeni küçük peptidler oluşmaktadır. Protein yapısındaki glutamil, aspartil ya da prolil yan zincirlerinin oksidasyonuyla da peptid bağları kırılabilmekte ve böylece peptid zincirleri üzerinde, alfa-amidasyon yolunda olduğu gibi, alfa-keto-açil türevleri oluşmaktadır (57,62).

Reaktif karbonil bileşikleri (RCC)'nin oluşumu *(c ve d):* Amino asitlerin yanı sıra, karbohidrat (*glikasyon/glikoksidasyon*) ve lipidler (*lipoksidasyon*)'in oksidasyonuyla oluşan ve RCC olarak adlandırılan karbonil türevlerinin de, proteinleri SOR'a benzer şekilde modifiye ettiği ve PCC oluşturduğu gösterilmiştir (65). Başka bir ifadeyle, karbohidrat ve lipidlerden türeyen ve organizmada biriken RCC'nin başta proteinler (PCC) olmak üzere, biyomoleküller üzerinde oluşturduğu irreversibl nonenzimatik modifikasyonların tümü, "*karbonil stres*" olarak adlandırılmaktadır (65,66).

Glikasyon/Glikoksidasyon Reaksiyonları: Moleküllerin içinde/arasında oluşabilen çapraz bağlanma reaksiyonlarının, protein oksidasyonu ve glikasyon reaksiyonları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. *Glikasyon* (Maillard reaksiyonu)**;** başta glukoz olmak üzere, redüktan şekerlerle proteinlerin lizil-ε-NH_2 gibi serbest amin grupları arasında nonenzimatik ve nonoksidatif yolla kovalent bağların oluşması olarak tanımlanabilir. Birçok gözlem, glikasyon ve oksidasyonun birbirine bağlı olduğunu gösterdiğinden; *glikoksidasyon* terimi, birlikte gerçekleşen glikasyon ve SOR aracılı oksidasyon reaksiyonlarını ifade etmek için kullanılmaktadır (65).

Redüktan şekerlerin karbonil grubu ile protein-NH_2 grubu arasında oluşan reversibl *Schiff* bazı, daha ileri aşamada Amadori ürünleri denilen aldimin ve ketimin gibi glikozile protein gruplarına dönüşebilmektedir. HbA_{1C}, bu bağlanma türüne örnek olarak verilebilir (65). Glikozile proteinin karbonil grubu, daha ileri bir reaksiyonla karboksilik asite oksitlenebilir ya da çapraz bağlanma reaksiyonlarıyla, başka bir proteinde *Schiff* bazı oluşturabilir (57,63) ve bu yolla proteinler üzerinde piralin, pentozidin, karboksimetillizin gibi irreversibl ileri glikasyon son ürünleri (advanced glycation end-products; AGE) oluşabilmektedir (65,66).

Lipoksidasyon Reaksiyonu: MDA, 4-HNE ve akrolein gibi lipid peroksidasyonu son ürünleri tarafından biyomoleküllerin modifikasyonunu tanımlar. Bu ürünler polipeptid zincirindeki lizil (ε-NH_2), histidil (imidazol) ve sisteinil (SH) gruplarıyla reaksiyona girdiklerinde, irreversibl nonenzimatik modifikasyonlara neden olurlar. Lipoksidasyonla oluşan MDA-lizin ve 4-HNE-protein bileşikleri, ileri lipoksidasyon ürünleri (advanced lipoxidation end-products; ALE) olarak adlandırılırlar (65,66).

PCC oluşumu, irreversibl olduğundan, onarılamayan karbonillenmiş proteinler; ya proteolitik olarak yıkılırlar ya da hasarlı-modifiye protein yapıları şeklinde organizmada birikirler (10).

PCC, karbonil gruplarına spesifik 2,4-dinitrofenilhidrazin (DNPH) varlığında, dayanıklı hidrazon türevlerine dönüşebilmektedir. Hidrazon oluşumunun tayini, spektrofotometrik yöntemlerle yapılabildiğinden, plazma ve/veya doku PCC ölçümü, basit ve ucuz bir oksidatif stres parametresi olarak kullanılmaktadır (54,64).

2.5.4. Proteinlerin İleri Oksidasyon Ürünleri

Oksidatif stres koşullarında, oksidasyonla modifiye olmuş albümin türevleri (67), ilk defa 1996 yılında, Witko-Sarsat ve ark (68) tarafından, üremik hastaların plazmasında, yüksek derecede okside proteinler olarak tanımlanmış ve "*proteinlerin ileri oksidasyon ürünleri* (advanced oxidation protein products; AOPP) olarak adlandırılmıştır. Protein oksidasyonunun son çapraz bağlanma ürünleri olan AOPP'nin, sadece albüminden değil; fibrinojen ve lipoproteinler gibi diğer plazma proteinleriyle de oluştuğu, yıllar içerisinde gösterilmiştir (67).

Kimyasal yapısı halen araştırılmakta olan AOPP'nin, kromatografik ve elektroforetik yöntemlerle saf albümin ve plazma albümininden farklı olduğu; spektrofotometrik özelliklerinin de değiştiği gösterilmiştir. Üremik plazmada, 340 nm'de gözlenen düşük ve yüksek (70 ve 670 kDa) molekül ağırlıklı iki pike dikkat çekilmiş; bunların sırasıyla albümin monomeri ve agregatlarına karşılık geldiği gösterilmiştir (68,69).

Plazma AOPP konsantrasyonunun, protein oksidasyonu belirteci ditrozin ve protein glikoksidasyonu belirteci pentozidin düzeyleri ile yüksek derecede ilişkili olduğu ve plazma proteinleriyle bu oksidanlar arasındaki etkileşimlerle AOPP oluştuğu ve AOPP'nin yapısında büyük miktarda ditrozin, karbonil grupları, disülfid ve çapraz bağların bulunduğu bilinmektedir. SOR türleri içinde, en çok HOCl'in saf albümin veya plazma örneklerinde *in vitro* AOPP oluşumuna yol açtığı gösterilmiş (69) ve MPO/H_2O_2/halid sistemi ve HOCl'in endojen aminlerle oluşturduğu kloraminler, proteinlerde *in vivo* AOPP oluşumundan sorumlu tutulmuştur (67,69,70).

Fizyolojik olarak, yaşam boyunca küçük miktarlarda gerçekleşen AOPP oluşumu, yaş ilerledikçe artmakta ve AOPP, KC ve dalak yoluyla organizmadan atılmaktadır. (67). Diğer taraftan, oksidatif stresle ilişkili olarak, KVH ve DM dahil pek çok patolojik durumda belirgin derecede artan AOPP düzeyleri, oksidatif stres ve enflamasyonun boyutunu ve oksidatif protein hasarını yansıtan stabil bir *marker* olarak kabul edilmektedir (67,70).

Basit ve hızlı bir spektrofotometrik yöntemle tayin edilebilen AOPP düzeyleri (68), oksidatif stresle ilişkilendirilen hastalıkların tanı ve takibinde ve uygulanan tedavinin değerlendirilmesinde, güvenilir bir *marker* olarak kullanılmaktadır (67).

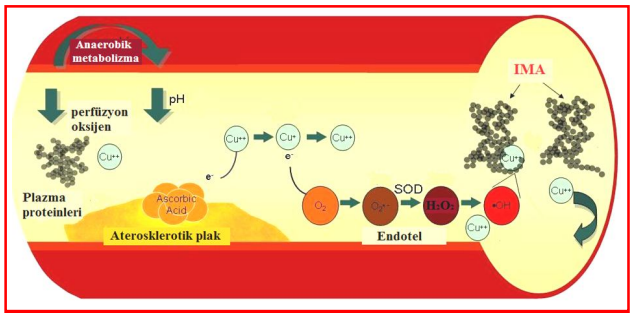
2.5.5. İskemi Modifiye Albümin

2000'li yılların başında, miyokardiyal iskemi için yeni bir *biyomarker* olarak literatüre giren İMA'nın (71), günümüzde bir oksidatif stres parametresi olabileceği öne sürülmektedir (72).

Plazmanın başlıca proteini albüminin 34. konumdaki sistein (Cys-34)-SH nedeniyle, en önemli antioksidanlardan biri olduğu; ancak *in vivo* ve *in vitro* şartlarda, farklı bölgelerinde farklı ajanlarla ve farklı şekillerde oksidatif olarak modifiye edilebildiği ve bu değişikliklerin, endojen ve ekzojen bileşiklerin bağlanması ve taşınması gibi, albüminin fizyolojik fonksiyonlarını etkileyebildiği gösterilmiştir (73).

Bar-Or ve ark (71), albüminin N-terminalinde Co (II), Ni (II) ve Cu (II) gibi geçiş metallerini bağlayabilen, "aspartil-alanil-histidil-lizil" rezidülerinden oluşan spesifik bir sekansa sahip olduğunu göstermişlerdir. Mekanizma bilinemese de; *in vivo* olarak hipoksi, asidoz, SOR hasarı, enerji bağımlı Na/Ca pompa bozuklukları veya Fe/Cu iyonlarına maruziyet durumlarında, N-terminalde bir modifikasyonla metal bağlama kapasitesi azalan albümin, Bar-Or ve ark (71) tarafından İMA olarak tanımlanmış ve İMA tayini için, kobaltın albümin-N-terminal bölgesine bağlanmasını esas alan albümin kobalt bağlama (ACB®) testi denilen lisanslı bir test de geliştirilmiştir.

Aynı araştırmacılar, daha sonra, kobalt bağlama kapasitesinin, sadece N-terminal bölgesi korunmuş albümin yapısına değil; Cys-34-SH'ın redoks durumuna ve plazma pH'sına da bağlı olduğunu gösterdiklerinden (74); İMA oluşumu, SOR ile ilişkilendirilmektedir. Şöyle ki, aterosklerozda olduğu gibi, hipoksik ortamda laktat üretimine yol açan anaeorobik selüler metabolizma, iskemiyle birlikte görülen asidoz ile sonuçlanmaktadır. Düşük pH'da proteinlerden serbestleşen Cu^{2+} ve Fe^{3+} iyonları, askorbat varlığında redüklenerek O_2 ile $O_2^{\cdot}$ ve H_2O_2 oluşturmakta ve Fenton reaksiyonuyla oluşan $HO^{\cdot}$, albümindeki değişikliklerden sorumlu tutulmaktadır. Oksidatif modifikasyona uğrayan albüminden salınan Cu^{2+} iyonları, başka albumin moleküllerine bağlanarak, zincir reaksiyonlarını başlatmaktadır (Şekil 11) (75).



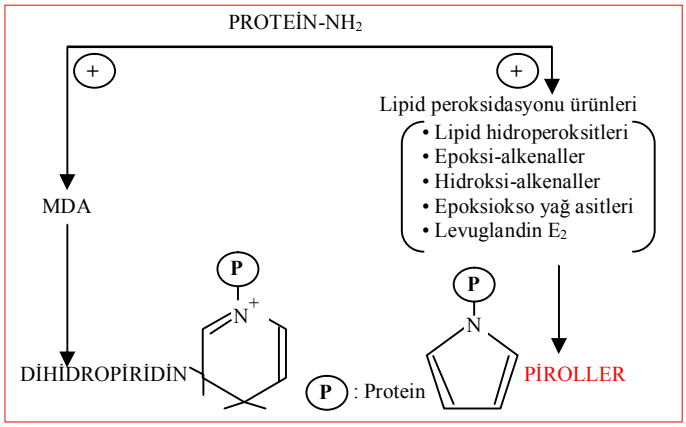
Şekil 11. İMA Oluşumu için Öne Sürülen Mekanizma

İMA düzeyleri; coğrafik, beslenme ve çevresel faktörlere bağlı olarak etnik farklılık gösterse de, yaş ve cinsiyete göre değişmemektedir. Fizyolojik olarak, total albümin konsantrasyonunun ancak % 1–2'sini oluşturan İMA düzeyleri, iskemik hastalarda % 6–8'e çıkabilmektedir. İskemiyle birlikte 6–10 dakika (dk) içinde artan İMA düzeyi, 6–12 saatlik bir platodan sonra, 24 saat içinde normale döndüğünden; ACB® testi, miyokardiyal iskemi gelişiminden önce, erken iskeminin tespitinde kullanılmakta; ancak İMA'nın negatif prediktif değeri, daha büyük önem taşımaktadır (72).

Günümüzde İMA, miyokardiyal iskemi tanısında kullanılmakla beraber; siroz, akut enfeksiyonlar, kanser, kronik böbrek hastalığı, hiperkolesterolemi, sistemik skleroz ve T2DM gibi farklı klinik tablolarda, iskemi-reperfüzyon ile ilgili oksidatif stres *markeri* olarak kabul edilmektedir (72,75).

2.5.6. Pirrolize Proteinler

Oksidatif stres sırasında açığa çıkan lipid peroksidasyon ürünleri ve proteinlerin serbest amino grupları arasındaki etkileşimlerle oluşan pirrolize proteinlerin, hücre ve doku düzeyinde, organizmanın maruz kaldığı stresi gösteren bir "*marker*'' olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir (Şekil 12) (76,77).



Şekil 12. Organizmada Dihidropiridin ve Pirrolize Protein Oluşumu

PUFA'nın zincirleme peroksidasyonuyla açığa çıkan dikarbonilik (MDA) aldehitler; 4-HNE, 4-ONE, 4-hidroksi-2-alkenal ve 4,5-epoksi-2-alkenal gibi α,β-doymamış aldehitler ve izoketaller de denilen γ-ketoaldehitler (H_2-izoprostan grubu levuglandin ve stereoizomerleri) (Tablo 3), protein-lizil-ε-NH_2 gibi nükleofilik amino gruplarıyla etkileşmekte; proteinler üzerinde okside lipid/amino asit reaksiyon ürünü (oxidized lipid/amino acid reaction product; OLAARP) olarak da adlandırılan (76) ve lipid peroksidasyonunun nihai sonucu olarak kabul edilen protein pirrolizasyonuna neden olmaktadırlar (Şekil 12) (76-78).

Protein yan zincirlerinin metal aracılı oksidasyonu ile kıyaslandığında; lipid peroksidasyonu ürünü olan aldehitlerin, proteinlerde intra- ya da inter-moleküler çapraz bağlanmalara da yol açabilmesi; pirrolizasyonun, daha ileri boyutta bir protein oksidasyonu örneği olduğunu göstermektedir (77,79). α,β-Doymamış aldehitlerden daha reaktif olan izoketallerin proteinlerdeki lizil-ε-NH_2 grubuyla saniyeler içerisinde oluşturduğu *Schiff* bazı; birkaç dakikada saatlerce stabil kalabilen pirollere dönüşebilmekte (78) ve globülinlere göre daha çok sayıda lizil rezidüsü içeren albümin ve diğer proteinlerde, pirrolizasyon da o denli yaygın olmaktadır (76).

Plazma albümini ve globulinlerin (76) yanı sıra, LDL'de (77) ve kollajen (79) gibi doku proteinlerinde de pirrolizasyonun gerçekleştiği; böbrek yetmezliği, ateroskleroz, KVH (78) ve diyabet (79) gibi oksidatif stresle ilişkilendirilen hastalıklarda pirrolize protein düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Pirroller, Ehrlich reaktifi (p-dimetilaminobenzaldehit; DMAB) ile kendilerine spesifik ürünler oluşturabildiğinden; biyolojik örneklerdeki pirrolize proteinler, DMAB ile tayin edilebilirler (76,79).

2.5.7. Total Hidroperoksit

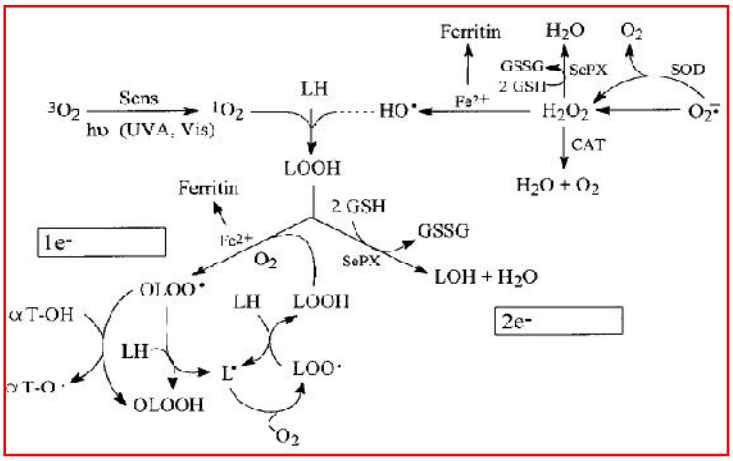
Organizmada üretilen hidroperoksitler, lipid ya da protein kaynaklı olabilirler (54).

2.5.7.1. Lipid–Hidroperoksitler

Oksidatif stres şartlarında; fosfolipidler, glikolipidler ve ester kolesterolde bulunan doymamış yağ asitlerinden peroksidatif reaksiyonlarla oluşan lipid hidroperoksitler, oksidatif stres *markeri* olarak yaygın kullanıma sahiptirler (51, 80).

Genelde, $HO^{\cdot}$, lipid oksi veya peroksi radikalleri, singlet oksijen ve peroksinitrit gibi aktif SOR türleriyle başlatılan reaksiyonlarda açığa çıkan hidroperoksitler, lipid peroksidasyonunun radikal olmayan ara ürünleridirler. Lipid hidroperoksitlerin oluşumunu sağlayan peroksidatif reaksiyonlar, "*oto-oksidasyon*, *foto-oksidasyon* ve *enzimatik oksidasyon*" şeklinde üç ana başlık altında toplanabilirler (Şekil 13) (51).

Oto-oksidasyon: Lipid peroksidasyonunun ana reaksiyonu olup, genelde $HO^{\cdot}$ ile başlatılan zincir reaksiyonlarıdır (51,52). $HO^{\cdot}$dışında bir radikal- veya $^1O_2$- aracılı lipid peroksidasyonundan kaynaklanan hidroperoksitler, tek elektron redüksiyonuyla oksi radikallerine dönüşebilirler. Oksi radikaller de, zincir reaksiyonlarını başlatabilir ya da metal iyonlarına maruz kaldıklarında β-bağını kopararak aldehit/alkil radikaller oluşturabilirler; en çok da yeniden düzenlenme ve oksidasyonla epoksiallilik peroksil radikalleri ($OROO^{\cdot}$)'ne dönüşebilirler (80).



Şekil 13. Lipid Hidroperoksitlerin Oluşumunu Sağlayan Reaksiyonlar

Yağ asitlerinin oto-oksidasyona duyarlılığı, C-H bağının dissosiyasyon enerjisine bağlıdır. Doymuş ya da tekli doymamış yağ asitleri, peroksidasyona daha dirençlidir. PUFA'da ardışık çift bağların varlığı, komşu C-H bağını zayıflatarak hidrojen atomunun ayrılmasını kolaylaştırır (51).

Foto-oksidasyon: Doymamış yağ asitlerinin ya doğrudan ışığa maruz kalmasıyla ya da ışığa duyarlı hemoprotein ve riboflavinlerin oksidasyonuyla oluşan serbest radikaller, peroksidasyon zincir reaksiyonlarını başlatabilirler (51).

Enzimatik oksidasyon; Siklooksijenaz ve lipoksijenaz reaksiyonlarıyla, araşidonik asit gibi 20 C'lu PUFA'dan oluşan lipid hidroperoksitler ve endoperoksitler; prostaglandinler gibi biyolojik fonksiyonları olan aktif ürünlerin öncülüdürler (51).

Lipid hidroperoksitler, bir kez oluştuktan sonra, sitotoksik potansiyellerini artıracak ya da azaltacak şekilde, redoks reaksiyonlarına da katılabilirler. Şöyle ki, hidroperoksitlerin demir-katalizli tek elektronla redüksiyonu, radikal aracılı zincir reaksiyonlarını başlatırken; selenoperoksidaz ile katalizlenen çift elektronla redüksiyonu, toksik olmayan alkoller (ROH)'in oluşumuyla sonuçlanmaktadır (51).

Türedikleri radikallerden daha polar ve daha uzun ömürlü olan lipid hidroperoksitler; aynı hücre içinde, hücreler arasında ya da lipoproteinler ile hücreler arasında membrandan membrana geçebilirler ve bu yolla, membran yapı ve fonksiyonlarının bozulmasına, akışkanlığın artmasına ve sitozolik solütlerin membran dışına sızmasına neden olabilirler. Dahası, dokularda biriken peroksitler, dokusal ve hücresel fonksiyon bozukluklarına yol açmakta ve bu durum, yaşlanmada veya yaşlılık ve oksidatif stresle ilişkili diyabet, ateroskleroz ve nörodejeneratif hastalıklarda önemli olmaktadır (51,53).

Biyolojik sıvılarda bulunan lipid hidroperoksitlerin ölçümünde kullanılan yöntemler, "total ve bireysel" olmak üzere iki başlık altında toplanabilirler. Total hidroperoksitler, başlıca kolorimetrik, enzimatik ve kemilüminesans yöntemlerle; fosfolipid, kolesteril esteri gibi bireysel hidroperoksit sınıfları ise HPLC-kemilüminesans ve civa katod-elektrokimyasal-HPLC teknikleriyle tayin edilebilirler (51,81).

2.5.7.2. Protein–Hidroperoksitler

Oksijen varlığında protein hasarının başlıca ürünü olan hidroperoksitler; $^1O_2$ ve oksijenden türeyen diğer radikaller, peroksinitrit, aktif nötrofiller ve metal-aracılı sistemler de dahil olmak üzere, çeşitli oksidanların etkisiyle, lipid peroksidasyonuna benzer şekilde, amino asitler, peptidler ve proteinler üzerinde oluşabilirler. Uzun ömürlü, fakat çok reaktif olan bu peroksitler, metal iyonlarının varlığında, diğer biyomoleküllere zarar verebilen alkoksi, peroksi ve karbon-merkezli radikalleri oluşturmak üzere ayrışabilirler ve okside GSH/askorbat ve çapraz bağlanmış DNA oluşumuna yol açabilirler. Protein hidroperoksitler, PCC'den farklı olarak, proteinlerde ya da çevrelerindeki biyomoleküllerde daha fazla oksidatif hasara neden olabilirler (54).

In vivo olarak aterosklerotik plaklarda, plazma proteinleri ve LDL-Apo B100'de ve peroksi ya da hidroksil radikallerine maruz kalan kültür hücrelerinde, protein hidroperoksitlerin varlığı gösterilmiştir (54).

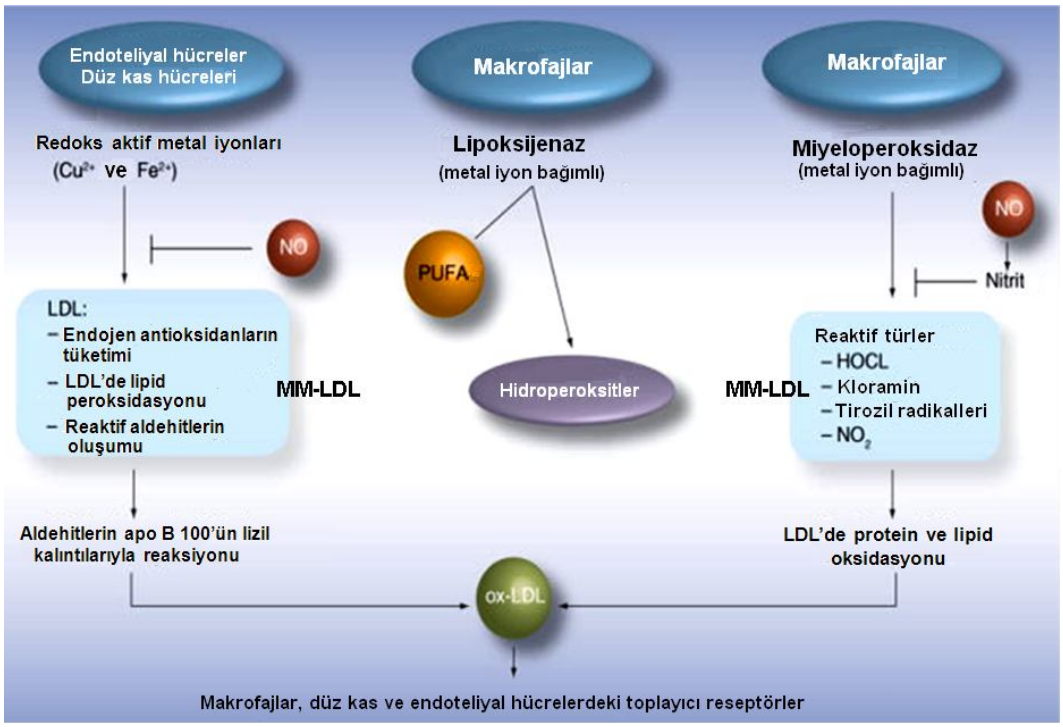
Lipoksidasyon (ALE)'dan türeyen protein-hidroperoksitler ise, genelde metal iyonları veya askorbat varlığında, kısmen zincir bölünmesi şeklinde, MDA, 4-HNE, glioksal, akrolein ve 4-okso-2-nonenal gibi aldehitleri oluşturabilirler. Bu aldehitler, lokal etkili olabilecekleri gibi, difüzyonla genel dolaşıma da katılabilirler (79).

Hidroperoksitlerin tayininde kullanılan kolorimetrik yöntemlerden biri de, ksilenol oranj (XO) içinde ferröz iyonun oksidasyonu (ferrous oxidation in xylenol orange; FOX)'na dayanır (81). Protein ve lipid türevi hidroperoksitler arasında ayrım yapmayan FOX yöntemiyle, sulu (FOX 1) ve lipid (FOX 2) fazlı ortamlarda total hidroperoksit tayini yapılabilir (54, 81). FOX 2 yöntemiyle, plazmada bulunan H_2O_2, $HO_2^{\cdot}$, ROOH, $ROO^{\cdot}$, $RO^{\cdot}$, $RO^{\cdot}H$ gibi her çeşit lipid hidroperoksit, total olarak tayin edilebilir (81).

2.5.8. Okside LDL

İlk defa Brown ve Goldstein (1983) ile Steinberg ve ark (1989)'nın çalışmalarına dayanılarak öne sürülen ve yıllar içerisinde LDL'nin oksidatif modifikasyonunu gösteren deneysel ve klinik çalışmalarla güçlendirilen, "*aterogenezin oksidatif modifikasyon hipotezi*"; günümüzde de ateroskleroz gelişimi ve aterosklerotik vasküler hastalıkların patogenezinde, en önemli mekanizmalardan biri olarak kabul edilmekte ve plazma okside LDL (OxLDL) düzeyleri, KVH için bir risk *markeri* olarak kullanılmaktadır (80,82,83).

LDL; dansite, partikül çapı, bileşim ve antioksidan düzeyine göre farklılaşan birçok alt gruptan oluştuğundan (Tablo 2); total LDL oksidasyonu, karışım halinde OxLDL türlerinin oluşumuyla sonuçlanmaktadır. "Okside LDL" terimi, belirli koşullarda *ex vivo* oksidatif modifikasyonla oluşan veya biyolojik kaynaklardan izole edilen LDL'yi tanımlamak için kullanılmakta ve okside LDL partikülleri, oksidasyonun derecesine ve tipine göre, "minimal modifiye LDL" (MM-LDL) ile "tamamen ya da yaygın olarak okside LDL" (OxLDL) şeklinde iki gruba ayrılmaktadır (84). MM-LDL partikülleri, kimyasal ve biyolojik olarak doğal LDL'den farklı olsa da, halen LDL reseptörüne bağlanabilirken; yapısı ileri derecede değişen OxLDL partikülleri, ancak "*scavenger*" denilen toplayıcı reseptörlere bağlanabilmektedir (Şekil 14) (82,84).



Şekil 14. MM-LDL ve OxLDL Oluşum Mekanizmaları

MM-LDL oluşumu, LDL-lipid bileşenlerinin oksidasyonuna bağlıdır; Apo B'de hiç ya da minimal düzeyde değişiklik olabilir. MM-LDL, yüksek miktarda ester kolesterol ve fosfolid türevi hidroperoksitler, hidroksitler, aldehitler ve ketonlar gibi lipid peroksidasyonu ürünlerini içerir. İlk oluşan hidroperoksitler, metal iyonlarının varlığında, alkoksi radikalleri aracılığıyla MDA, 4-HNE gibi reaktif aldehitlere dönüşebilirler (Şekil 14) (83,84).

***Yaygın olarak okside LDL*:** MM-LDL'deki lipidlerin daha ileri oksidasyonu ve Apo B'de gerçekleşen modifikasyonlar, sadece toplayıcı reseptörlere bağlanabilen OxLDL oluşumuyla sonuçlanır (83,84). Şöyle ki, MM-LDL oluşumu sırasında PUFA oksidasyonuyla oluşan MDA ve 4-HNE gibi aldehitler, Apo B'nin lizil-ε-NH_2 gruplarına katılabilir ya da LDL Apo B'de ve selüler proteinlerde bulunan tiyol ya da diğer serbest amino gruplarına bağlanabilirler. Bu protein modifikasyonları, LDL'nin elektroforetik molibitesini ve biyolojik özelliklerini değiştirir. Apo B üzerinde, MPO kaynaklı HOCl ile modifiye tirozin türevleri de oluşabilir. MPO, ayrıca LDL üzerinde lipid peroksidasyonu, AGE ve peroksinitrit gibi nitrozo türevlerinin oluşumuna yol açabilen bir seri sekonder radikal olan/olmayan oksidanlar da açığa çıkarabilir. LDL partikülleri, MPO'nun yanı sıra, fosfolipazlar, sifingomiyelinaz ve lipoksijenaz gibi çeşitli enzimlerle de doğrudan modifiye edilebilirler (Şekil 14) (82-84).

LDL oksidasyonunun, tokoferol, askorbat, ürat ve albümin gibi antioksidanlardan zengin plazma yerine, vasküler hücrelerde (endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar) gerçekleştiği varsayılmaktadır (82-84). Subendotelyal alanda sıkışıp kalan LDL'de biyolojik aktif lipidlerin oluşumu, ardışık üç adımda gerçekleşmektedir: LDL'nin subendotelyal alanda tutulması ve arter duvarında NADPH oksidaz, ksantin oksidaz, NO sentaz, MPO ve lipoksijenaz gibi enzimatik mekanizmalarla üretilen $O_2^{\cdot}$, $HO^{\cdot}$, $NO^{\cdot}$ve tiyl radikalleri gibi SOR türevlerinin LDL'de birikmesi ve son adımda özellikle H_2O_2, HOCl ve $ONOO^-$ tarafından Apo B'nin lizil, sisteinil, metionil ve tirozil rezidüleri üzerinden oksidasyonu (84).

Daha sonra OxLDL, modifiye Apo B ile *scavenger* reseptörlere bağlanarak makrofajlara alınmakta ve bu reseptörlerin *down regülasyonu* olmadığından, sürekli OxLDL alımı, makrofajların lipid yüklü köpük hücrelere dönüşmesine ve bunu takiben aterogeneze yol açmaktadır. LDL Apo B'deki oksidatif modifikasyonlar içinde, özellikle pirrol oluşumu yoluyla lizil rezidülerinin nötralizasyonu, makrofaj reseptörleri tarafından OxLDL'nin tanınmasında önemli olmaktadır (84).

Diğer taraftan, makrofajlardaki reseptörlere afinitesi düşük olan MM-LDL, yeniden kan dolaşımına katıldığından, serum/plazmada immünolojik yöntemlerle okside LDL olarak tayin edilebilir (84). Sağlıklı kişilerde LDL'nin % 0.001'i olan OxLDL düzeyleri, akut koroner bulguları olan hastalarda % 5'e kadar çıkabilmektedir (82). KVH'lı hastalardan izole edilen MM-LDL ve doğal LDL karşılaştırıldığında; küçük bir negatif yüke sahip olan MM-LDL'nin 1.3 kat daha yüksek elektroforetik mobiliteye sahip olduğu, araşidonik ve linoleik asit düzeylerinin sırasıyla % 75 ve % 80 oranında azaldığı gösterilmiştir (84). Dahası, dolaşımdaki OxLDL, aterogenez oluşumunun yanı sıra; böbrek hastalıkları, obezite ve diyabet gibi metabolik bozuklukların patogenezinden de sorumlu tutulmaktadır (80,84).

2.5.9. Serbest Tiyol

Sülfidril grubu içeren organik bileşikler olan tiyoller, antioksidan özelliklerinin yanı sıra; çoğu enzim ve koenzimlerin aktif merkezinde bulunmaları, disülfid köprüleri (S-S) ile proteinlerin tersiyer ve quarterner yapılarını oluşturmaları, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, intra- ve ekstrasellüler ortamda redoks tamponu olmaları, sinyal iletimi ve apoptozis gibi birçok yapısal ve metabolik fonksiyona sahiptirler (85).

Organizmanın total tiyol havuzu, ya redükte/okside glutatyon (GSH/GSSG) gibi serbest formlarda ya da proteinlere bağlı formlarda bulunan intra- ve ekstraselüler tiyollerden oluşur. İntraselüler tiyol bileşikleri içerisinde en önemlisi, GSH olmakla beraber; dokular, tiyol içeren proteinlerden zengindir ve bu protein-tiyollerin redoks durumu, selüler lokasyonlarına bağlıdır. Sitoplazmada redükte formdau ağır basan GSH/GSSG çifti, protein-tiyol gruplarını oksidasyondan korur (85).

Hücrelerden kan dolaşımına salınan GSH'nın büyük kısmı eritrositlerde toplandığından; plazma GSH düzeyleri nispeten düşüktür. Buna karşılık, disülfid formu ağır basan sistein/sistin havuzu, kantitatif olarak plazma ve ekstraselüler ortamın en büyük tiyol ve disülfid kaynağını oluşturur. Plazmada redükte formda bulunan serbest tiyoller arasında, GSH'ın yanı sıra homosistein, sisteinilglisin ve sistein sayılabilir; homosistin, sistinilglisin, sistin ve GSSG ise okside formda bulunan serbest tiyollerdir. Protein-bağlı tiyoller, protein-SH grupları ve bunların diğer tiyol bileşikleriyle yaptıkları karma disülfidlerden oluşurlar (85).

Plazmada proteine bağlı tiyol konsantrasyonunun 0.4–0.5 mM ve buna karşılık düşük molekül ağırlıklı serbest tiyolün 0.1–20 µM olması; plazmanın *in vivo* antioksidan savunma sisteminin, başlıca proteinde bulunan tiyol gruplarından kaynaklandığını gösterir (85).

Total plazma proteininin %50'den fazlasını oluşturan albümin, Cys-34-SH nedeniyle en önemli ekstraselüler antioksidandır. Fizyolojik pH'da, düşük pKa nedeniyle, tiyolat anyonu şeklinde bulunan albümin-Cys-34-SH; metaller, diğer tiyoller ve disülfidlerle yüksek reaktivite gösterir (85). Tiyol gruplarının antioksidan özelliği, elektronunu kolaylıkla verebilen sülfür atomuna dayalıdır. Serbest tiyol bileşikleri, radikallerle direkt/indirekt reaksiyona girerek ya da protein-SH gruplarıyla reversibl bağlar oluşturarak, proteinleri oksidatif hasara karşı korur (63).

Tiyol bileşiklerinin selektif olarak HOCl ve kloraminleri yakaladığı bilinmektedir. Bu nedenle plazmada tiyol bileşiklerinin, özellikle de içerdiği serbest tiyol grupları nedeniyle albüminin, HOCl/OCl^-'e karşı en büyük antioksidan kapasiteye sahip olduğu bildirilmektedir (86). HOCl ve kloraminlerin yanı sıra, $HO^{\cdot}$, H_2O_2, $NO^{\cdot}$, NO_2 ve $ONOO^-$ gibi SOR türlerini de redükleyebilen tiyoller, intra- veya inter-protein disülfidlere, S-nitrozotiyol, sülfenik, sülfinik ve sülfonik asitlere oksitlenebilirler; *S-tiyolasyon* reaksiyonlarıyla proteinler üzerinde karma disülfidleri oluşturabilirler (87).

Bu nedenle, tiyol grubu oksidasyonu, aynı zamanda protein oksidasyonunun göstergesi olarak da kabul edilmektedir. Tiyol gruplarının diğer okside türlere ya da disülfidlere dönüşmesi; proteinlerin radikal aracılı oksidasyonu sırasında, en önce gözlenen olaylardandır. Protein yapısındaki amino asitlerin çoğu, H_2O_2 varlığında, küçük değişiklikler geçirirken; tiyol grupları tüketilmekte ve protein üzerinde disülfid türevleri oluşmakta; örneğin albüminin sisteinilasyonu (Cys-34'e disülfid bağı ile sistein eklenmesi) veya nitrozilasyonu (Cys-34'e NO grubunun bağlanması) gibi, proteinde yapısal değişiklikler meydana gelmektedir (87). Oksidatif strese sekonder gelişen serbest tiyol kaybı, Himmelfarb ve ark (88) tarafından "*tiyol stres*" olarak adlandırılmaktadır.

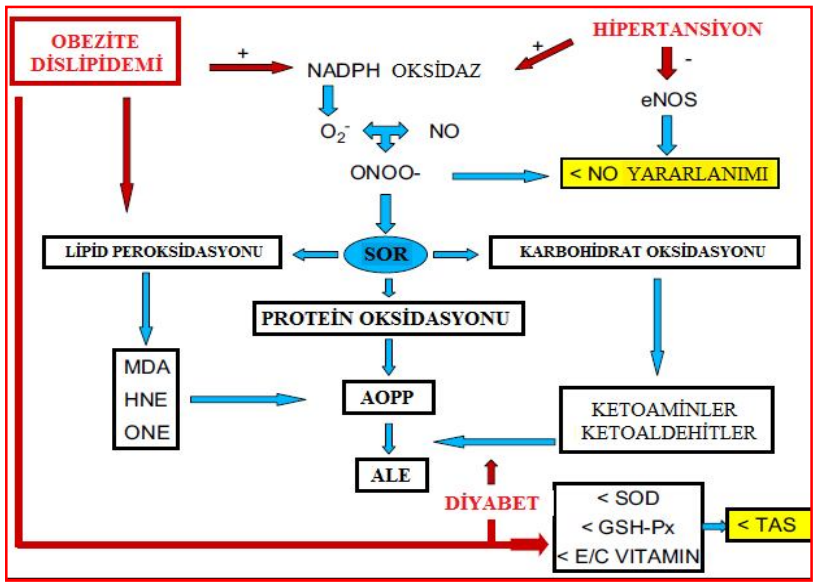
Bu nedenle organizmada tiyol stres durumunun belirlenmesi, hem antioksidan gücün kaybını hem de protein oksidasyonunu göstermesi bakımından büyük önem taşımaktadır (86,87). Organizmada tiyol stresin varlığı, plazma tiyol düzeylerinin ölçülmesiyle kolayca belirlenebilir. Plazmada total peroksi radikal yakalama sürecinde ilk olarak tiyoller tüketildiğinden; plazma tiyol düzeylerinin tayiniyle, proteinlerin SOR aracılı oksidasyondan ne denli etkilendikleri gösterilebilir (63).

Diyabet, KVH, kronik böbrek yetmezliği, siroz, felç ve diğer nörolojik bozukluklar gibi birçok hastalıkta, plazma tiyol düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (85).

2.6. DİYABET, METABOLİK SENDROM VE OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres, günümüzde hem diyabet ve hem de MetS'un patogeneziyle ilişkilendirilmektedir (6,7). Diyabetin mikro/makrovasküler komplikasyonlarının gelişiminde en önemli risk faktörü olarak kabul edilen hipergliseminin, hangi patolojik mekanizmalarla bu komplikasyonlara neden olduğu halen tartışılsa da, oksidatif stres, karbonil stres, AGE ve ALE oluşumu gibi pek çok kompleks mekanizma öne çıkmakta; mitokondriyal elektron transport zincirinde $O_2^{\cdot}$'nun aşırı üretimi, polyol ve heksozamin yolu, protein kinaz C ve NF-κB aktivasyonu ve AGE oluşumu ile ilişkilendirilmektedir (2,6).

Oksidatif stresin metabolik sendromdaki potansiyel rolü hızla gelişmektedir. Deneysel ve klinik çalışmaların sonuçları, artmış oksidatif stresin ateroskleroz, hipertansiyon, T2DM gibi metabolik sendromla ilişkili durumlarda önemini desteklemekte ve oksidatif stresin metabolik sendromun birçok komponentiyle birlikte olduğunu göstermektedir (Şekil 15) (7,9).



Şekil 15. Oksidatif Stres Oluşumunda MetS Komponentlerinin Etkisi

Oksidatif stresin MetS'da neden mi, sonuç mu olduğu hala tartışılmakla beraber (7); hiperglisemi, enflamasyon, adipozite ve insülin direnciyle ilişkili bulunan oksidatif stresin, MetS'un yol açtığı kronik hastalıkların patolojisinde bir sonuç ya da masum bir refakatçi değil, erken bir olgu olduğu düşünülmektedir (9).

Organizmada bulunan başlıca SOR, NADPH-oksidaz tarafından üretilen süperoksit radikali olup, aşırı miktarda üretildiğinde karbohidrat, lipid ve proteinlerin oksidasyonuna yol açan SOR kaskadını başlatmaktadır (Şekil 15) (7).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenen (Proje no: TST-09-1031) ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca onaylanan (07.04.2009 tarih, karar no: 2009/215) bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında yapıldı.

3.1. GEREÇ

Biyokimyasal ölçümlerde, analitik saflıkta ve/veya HPLC kalitesinde, Sigma- Aldrich, (St Louis. MO. USA), Merck (Darmstad. Germany), Acros ve Fluka marka kimyasal maddeler kullanıldı.

Çalışma sırasında; spektrofotometre (Shimadzu UV-1601), HPLC (Agilent 1100), nefelometre (Dade Behring Dimension AR^X), otoanalizörler (Siemens Advia 2120i, Roche Cobas E601 ve Architect C16000), mikro ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) okuyucusu (BioTek ELx800), mikro ELISA yıkayıcısı (BioTek ELx50), saf su cihazları (MINIpure, EASYpure RF. Barnstead), derin dondurucu (New Brunswick U-570), etüv (Dedeoğlu), soğutmalı santrifüj (Sigma 3K 30), pH metre (WTW-330İ/SET), hassas terazi (Sartorius, AND GR-200), su banyosu (Köttermann), manyetik karıştırıcı (Nüve, Labor Brand Hotplate Stirrer), buzdolabı (Arçelik), vorteks (Velp scientifica $2x^3$), sonikatör (Virtis), kronometre, otomatik pipetler (Socorex, Nichipet EX), polipropilen tüpler ile balon joje, beher, mezür, baget, pipet ve tüp gibi cam malzemeler kullanıldı.

Çalışmada kullanılan tüm cam malzeme ve polipropilen tüpler, % 20'lik nitrik asit çözeltisinde bir gün boyunca bekletildikten sonra, Tip II ve ardından Tip I kalitesinde saf su ile üç kez yıkanarak demineralize edildi. Tip I su kullanılarak hazırlanan tampon ve çözeltiler, çalışma süresince soğuk odada saklandı. Dayanıklılık süresi kısa olan çözeltiler, çalışma günü hazırlandı.

3.2. ÇALIŞMA GRUBU

Hasta Grupları: Temmuz 2009 – Ocak 2012 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Polikliniğine başvuran hastalardan; ilk defa MetS tanısı alan ve henüz tedaviye başlanmamış olanlar, çalışma kapsamına alındı.

Metabolik Sendrom Tanısı Alan Hastalar: MetS hastaları, IDF (3)'nin önerdiği kriterler (Tablo 1)'e göre belirlendi. Abdominal obeziteye ek olarak; hiperglisemi/ BGT, hipertrigliseridemi, düşük plazma HDL-C düzeyi ve artmış kan basıncı bulgularından, en az ikisini daha gösteren hastalar, MetS olarak tanımlandı (Tablo 4)

Tablo 4. Metabolik Sendrom Hastalarının Klinik Bulguları

No	Yaş (Yıl)	K/E	Abdominal obezite	Hiperglisemi/ BGT	Hipertrigliseridemi	Düşük HDL-C düzeyi	Artmış kan basıncı
1	58	K	+	+	+	+	+
2	41	E	+	+	+	+	+
3	53	E	+	+	+	+	+
4	36	E	+	+	+	+	+
5	51	K	+	+	+	+	+
6	55	E	+	+	+	+	+
7	56	K	+	+	+	+	+
8	41	K	+	+	+	+	+
9	51	K	+	+	+	+	+
10	61	E	+	+	+	+	+
11	56	K	+	+	+	+	+
12	59	E	+	+	+	+	+
13	68	E	+	+	+	+	+
14	56	K	+	+	+		+
15	55	E	+	+	+	+	+
16	31	E	+	+	+	+	+
17	54	E	+	+	+	+	+
18	49	E	+	+	+	+	+
19	53	K	+	+	+	+	+
20	48	K	+	+	+	+	+
21	53	K	+		+	+	+
22	53	K	+		+	+	+
23	67	K	+		+	+	+
24	51	K	+		+	+	+
25	44	E	+		+	+	+
26	52	E	+		+	+	+
27	52	E	+		+	+	+
28	49	E	+		+	+	+
29	40	K	+		+	+	+
30	44	E	+		+	+	+
31	64	K	+		+	+	+
32	52	K	+		+	+	+
33	43	K	+		+	+	+
34	47	K	+		+	+	+
35	47	K	+		+	+	+
36	46	K	+		+	+	+
37	49	E	+		+	+	+
38	53	K	+		+	+	+
39	48	E	+		+	+	+
40	54	E	+		+	+	+
41	48	E	+		+	+	+

E: Erkek K: Kadın

MetS hastaları, kendi içlerinde, "diyabeti olan (**MetS+DM**) ve olmayan (**MetS**)" şeklinde iki grupta toplandı:

MetS+DM Grubu: ADA kriterleri (5,19)'ne göre yeni T2DM tanısı alan ve IDF kriterleri (3)'ne göre de MetS'u olan, yaşları 31– 68 arasında değişen 11'i erkek ve 9'u kadın olmak üzere, toplam 20 hasta dahil edildi (Tablo 5).

Ilımlı hiperglisemisi olan MetS'lu hastalarda, açlık serum glukoz düzeyleri, farklı bir günde tekrar ölçülerek, ADA kriterleri (19)'ne göre DM tanısı teyit edildi.

MetS Grubu: Yaş dağılımı 40 – 67 yıl arasında olan 9 erkek ve 12 kadın hasta, MetS grubunu oluşturdu (Tablo 5). Bu gruba alınacak hastaların belirlenmesi sırasında, diyabet/ BGT'yi dışlamak amacıyla OGTT yapıldı (45):

Hastalar OGTT'den en az üç gün önce, karbohidrat içeriği ≥ 150 g/gün olan beslenme programına alındı. 12 saatlik açlığı takiben kan örnekleri (0. dk) alınan hastalara; beş dk içinde, 300 mL suda eritilen 75 g glukoz içirildikten iki saat sonra, kan örnekleri tekrar alındı. Açlık serum glukozu >100 mg/dL ve 2. saat glukozu >140 mg/dL olan hastalar bu grubun dışında bırakıldı.

Tablo 5. Çalışma Gruplarının Cinsiyet ve Yaş Dağılımı

Çalışma Grupları	Cinsiyet Dağılımı			Yaş Dağılımı (yıl)
	n	Erkek	Kadın	
· MetS+DM Grubu	20	11	9	31 – 68
· MetS Grubu	21	9	12	40 – 67
· Kontrol Grubu	23	11	12	42 – 59

n: Çalışma gruplarını oluşturan gönüllü sayısı

Çalışma öncesi klinik ve laboratuvar yönünden değerlendirilen hastalarda; tam kan sayımı (CBC), glukoz, kan üre azotu (BUN), kreatinin, alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), ürik asit, lipid paneli [TG, total kolesterol (TC), HDL-C, LDL-C], total protein ve albümin gibi rutin biyokimya analizlerinin yanı sıra; ESR ve CRP ölçümleri de yapıldı.

Akut enfeksiyon, böbrek veya KC hastalıkları gibi sistemik hastalığı olanlar ve sigara içenler çalışma dışında bırakıldı.

Kontrol Grubu: Rutin laboratuvar sonuçları referans aralıkta bulunan, sistemik hastalığı olmayan, vitamin ve/veya mineral preparatları dahil, son bir aydır hiçbir ilaç kullanmayan ve sigara içmeyen sağlıklı kişiler arasından, hasta gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımına benzer şekilde seçilen 23 sağlıklı gönüllü, **Kontrol grubu** olarak çalışma kapsamına alındı (Tablo 5).

Çalışmaya dahil edilmesi planlanan tüm hasta ve sağlıklı gönüllülerden, çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra; hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, özgür iradeleri ve kendi rızalarıyla çalışmaya katıldıklarını teyit eden imzalanmış olur formları alındı.

3.2.1. ÇALIŞMA PLANI

Çalışma kapsamına alınan tüm gönüllülerde; 12 saatlik açlığı takiben, oda giysileri ile ve ayakta durur pozisyonda, vücut ağırlığı, boy, bel ve kalça çevresi gibi antropometrik ölçümler yapıldı:

Bel çevresi; gönüllülere normal bir ekspiryum yaptırıldıktan sonra, göğüs kafesinin en alt kısmı (son kosta) ile iliak kemiğin en üst düzeyi arasındaki en dar çap, cm cinsinden ölçüldü.

Kalça çevresi; arkada gluteus maksimusların en çıkıntılı yerinden ve önde simfisiz pubis üzerinden geçen en geniş çap kabul edilerek, cm cinsinden ölçüldü ve gönüllerin bel/kalça oranları bulundu.

BKİ; gönüllülerin kilogram (kg) cinsinden ağırlıkları ve metre (m) cinsinden boyları ölçüldükten sonra, aşağıda verilen formüle göre hesaplandı:

$$\text{BKİ (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{Boy}^2\,(\text{m}^2)}$$

Tüm hasta ve sağlıklı gönüllüler, en az 10 dk dinlendirildikten sonra, tansiyonları ölçüldü.

Çalışma sırasında, çalışma gruplarını oluşturan gönüllülerin hepsinden sadece bir kez kan alındı. Kan örnekleri, yapılacak biyokimyasal ölçümlere uygun şekilde, antikoagülanlı (EDTA/heparin) ve düz tüplerde toplandı. EDTA'lı tüplerin bir kısmı, tam kan olarak, aynı gün HbA_{1C} ölçümünde kullanıldı; geri kalan antikoagülanlı ve düz tüpler, 30 dk içerisinde, 4°C'de 2000 g'de 10 dk santrifüj edildi.

Ayrılan serum örneklerinin bir kısmında, aynı gün insülin ölçümü yapıldı. Rutin analizler dışındaki biyokimyasal ölçümlerde kullanılacak olan serum ve plazma örnekleri, küçük hacimlere bölünerek, alikotlar halinde ependorf tüplerde, çalışma günlerine kadar -70°C'de dondurularak saklandı.

3.3. YÖNTEM

Çalışma öncesi ve sırasında, çalışma gruplarını oluşturan gönüllülerden elde edilen tam kan, serum ve plazma örneklerinde yapılan tüm analizler;

- Rutin testler
- Biyokimyasal çalışma

olmak üzere iki başlık altında toplandı.

3.3.1. Rutin Testler

Gönüllülerden alındığı gün,

- Tam kan örneklerinde: CBC, ESR ve HbA_{1C} ölçümleri;
- Serum örneklerinde: Glukoz, BUN, kreatinin, AST, ALT, ALP, ürik asit, lipid paneli, total protein, albümin, CRP ve insülin ölçümleri yapıldı.

CBC ölçümü, Siemens Advia 2120i marka otoanalizörde yapıldı. ESR, Alifax cihazı ile ve HbA_{1C} düzeyleri, Agilent 1100 marka HPLC cihazı ile tayin edildi.

Glukoz, BUN, kreatinin, AST, ALT, ALP, ürik asit, TG, TC, HDL–C, total protein ve albümin düzeyleri, Architect C16000 marka otoanalizörde, uygun ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Serum LDL-C düzeyleri, *Friedewald* formülü ile hesaplandı:

$$LDL\text{-}C = TC - [\ HDL\text{-}C + TG/5\ ]$$

Serum TG > 400 mg/dL olan hastalarda, LDL-C ölçümü, direkt LDL-C ölçüm kiti kullanılarak otoanalizörde yapıldı.

Yüksek duyarlıklı (high sensitivity) CRP (hsCRP) düzeyleri, Dade Behring marka nefelometre cihazında çalışıldı.

Serum bazal insülin düzeyleri, Roche Cobas E601 cihazında tayin edildi. Çalışma gruplarında insülin direncini değerlendirmek amacıyla, bazal insülin ve serum glukoz düzeyleri kullanılarak, HOMA-IR değerleri hesaplandı:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Açlık glukoz (mmol/L) x bazal insülin (}\mu\text{U/mL)}}{22.5}$$

HOMA-IR değerinin > 2.5 olması, "artmış insülin direnci" olarak değerlendirildi.

3.3.2. Biyokimyasal Çalışma

Çalışma gününe kadar alikotlar halinde dondurularak saklanan plazma ve serum örneklerinde, Tablo 6'da verilen biyokimyasal parametreler çalışıldı:

Tablo 6. Çalışma Gruplarında Ölçülen Biyokimyasal Parametreler

Parametre	Örnek	Kaynak
· MPO	Heparinli plazma	Bradley ve ark (89)
·Total lipid peroksit	Heparinli plazma	Nourooz-Zadeh (81)
· Tiyol	Heparinli plazma	Hu ve ark (86)
· AOPP	EDTA'lı plazma	Witko-Sarsat ve ark (68)
· PCC	Serum	Reznick ve Packer (64)
· Pirrolize protein	Serum	Hidalgo ve ark (76) Martinez-Cruz ve ark (77)
· İMA	Serum	Bar-Or ve ark (71)
· sd LDL-C	Serum	Hirano ve ark (34)
· OxLDL	Serum	Immundiagnostik AG ELISA kiti (Katalog No: K7810)
· Neopterin	Serum	DRG ELISA kiti (Katalog No: EIA-1476)
· Resistin	Serum	RayBio ELISA kiti (Katalog No: ELH-Resistin-001

Bu biyokimyasal parametrelerin ölçümünde kullanılan yöntemlerin tekrarlanabilirliğini belirlemek amacıyla; rutin biyokimya sonuçlarına göre, sağlıklı olduğu teyit edilen kişilerden kan örnekleri alınarak, serum ve plazma havuzları oluşturuldu. Bu havuzlarda, her yöntem için ayrı ayrı, en az 10-12 ölçüm yapıldı ve değişme katsayısı (coefficient of variation; CV) değerleri hesaplandı.

3.3.2.1. Miyeloperoksidaz Aktivitesi Tayini

Plazma MPO aktivitesi tayininde kullanılan yöntemin prensibi; H_2O_2 varlığında, peroksidaz substratı olarak bilinen O-dianisidinin MPO tarafından oksidasyonuna dayanır. Ortamdaki enzim aktivitesiyle doğru orantılı olarak, zamana bağlı oluşan sarı-turuncu renkli oksidasyon ürününün renk şiddeti, spektrofotometrede 460 nm dalga boyunda, optik dansite (OD) artışı şeklinde izlenir (89).

Çözeltiler

- 50 mM Potasyum fosfat tamponu, pH 6.0
- % 16.7 mg O-dianisidin dihidroklorid (Tampon içinde günlük hazırlanır)
- % 0.0005 H_2O_2 substratı (O-dianisidin içeren tampon içinde günlük hazırlanır)

Çalışma

	Numune	**Kontrol**
% 0.0005 H_2O_2 substratı	2.9 mL	2.9 mL
Tip I su	-	0.1 mL
Plazma	0.1 mL	-
Pipetleme işlemlerini takiben, numune ve kontrol tüplerindeki OD artışı, Tip I su körüne karşı, 25°C'de ve 460 nm dalga boyunda, 10 dk süreyle izlendi.		

Hesaplama

Numune ve kontrol tüpleri için ΔOD/dk değerleri hesaplandıktan sonra; her bir numune ΔOD/dk değerinden kontrol ΔOD/dk değeri çıkarılarak, numunelerin net ΔOD/dk değerleri bulundu.

Bir ünite MPO, standart deney şartlarında, dakikada bir mikromol O-dianisidinin oksidasyonunu katalizleyen enzim miktarı (Ü/L; µmol O-dianisidin/dk/L) olarak tanımlandı (89).

Okside O-dianisidinin molar ekstinksiyon katsayısı (Є: $1.13 \times 10^4 M^{-1} cm^{-1}$) kullanılarak, plazma örneklerinin net ΔOD/dk değerlerinden, ünite birimine geçildi.

$$Ü/L = \frac{\text{net } \Delta OD/dk}{Є} \times \frac{\text{total hacim (mL)}}{\text{numune hacmi (mL)}} \times \frac{10^6\ \mu mol}{mol}$$

$$Ü/L = \frac{\text{net } \Delta OD/dk}{1.13 \times 10^4} \times \frac{3.0}{0.1} \times 10^6$$

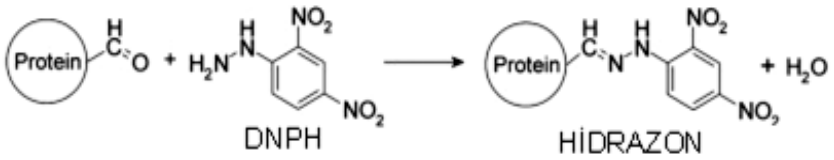
$$Ü/L = \text{net } \Delta OD/dk \times 2564.8$$

Plazma MPO aktivite değerleri, litre plazma başına ünite şeklinde verildi (Ü/L). MPO aktivitesi tayininde kullanılan yöntemin CV değeri, % 2.69 olarak bulundu.

	Ölçüm sayısı	$\overline{x} \pm SD$	CV (%)
MPO (Ü/L)	12	95.02 ± 2.55	2.69

3.3.2.2. Protein Karbonil Bileşikleri Tayini

Serum PCC düzeylerinin ölçümünde kullanılan yöntemin prensibi; reaksiyon denkleminde görüldüğü gibi, proteinlerin yapısında bulunan serbest karbonil (aldehit ve/veya keton) gruplarının, DNPH ile oluşturdukları hidrazonların renk şiddetinin, spektrofotometrede 360 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına dayanır (64):



Çözeltiler

- 2.5 M HCl
- 10 mM DNPH (2.5 M HCl içinde hazırlanır)
- % 20 TCA
- % 10 TCA
- Etanol/Etil asetat karışımı (1/1; v/v)
- 6 M Guanidin HCl, pH 2.3

Çalışma

	Numune	**Numune Körü**
Serum	0.2 mL	0.2 mL
10 mM DNPH	0.8 mL	–
2.5 M HCl	–	0.8 mL
Karanlıkta, 25°C'de, çalkalamalı su banyosunda 60 dk inkübe edildi.		
% 20 TCA	1.0 mL	1.0 mL
Buz içerisinde 10 dk inkübasyonu takiben 11.000g'de 5 dk santrifüj edildi ve süpernatan atıldı.		
% 10 TCA	1.0 mL	1.0 mL
Protein pelletleri, sonikasyondan sonra vorteksle parçalanıp santrifüjlendi. Yıkama işlemi iki kez tekrarlandı.		
Etanol/Etil asetat (1/1; v/v)	1.0 mL	1.0 mL
Protein pelletleri, sonikasyondan sonra vortekslenerek parçalandı ve 10 dk inkübasyonu takiben santrifüj edildi. Yıkama işlemi 3 kez tekrarlandı.		
6 M Guanidin HCl	1.0 mL	1.0 mL
Çalkalamalı su banyosunda 37°C'de 15 dk inkübe edilen tüplerdeki çözünmeyen materyal santrifüjle uzaklaştırıldı. Süpernatanların OD'si, saf su körüne karşı, 360 nm dalga boyunda okundu.		
Ayrıca numune körü tüplerinde 280 nm'de protein tayini yapıldı.		

Hesaplama

Numune tüplerinin OD'lerinden, numune körü OD'leri çıkarılarak ΔOD değerleri bulundu. DNPH'nın molar ekstinksiyon katsayısı (Є: 22000 $M^{-1}cm^{-1}$) kullanılarak hesaplanan serum PCC düzeyleri, mg protein başına verildi (nmol/mg protein).

PCC tayininde kullanılan metodun CV değeri, % 3.33 olarak bulundu.

	Ölçüm sayısı	$\bar{X} \pm SD$	CV (%)
PCC (nmol/mg prot)	12	0.99 ± 0.03	3.33

3.3.2.3. AOPP Tayini

Plazma AOPP düzeylerinin ölçümünde kullanılan yöntemin prensibi; plazmada bulunan uzun ömürlü klorlu oksidanlar ile proteinlerin çapraz bağlanma ürünlerinin, potasyum iyodürü oksitlemesi ve açığa çıkan triiyodid iyonunun renk şiddetinin spektrofotometrede 340 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına dayanır (70).

Çözeltiler

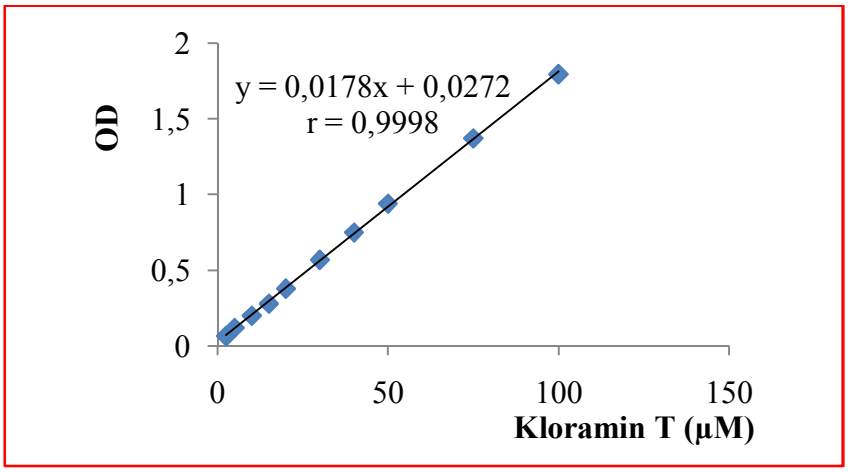
- 0.015 M Fosfat tamponlu salin (PBS), pH 7.4
- Glasiyal asetik asit
- 1.16 M Potasyum iyodür (KI)
- 0.1 mM Kloramin T (stok standart)

Çalışma

	Numune	**Numune Körü**	**Reaktif Körü**
0.015 M PBS	0.8 mL	0.85 mL	1.0 mL
Plazma	0.2 mL	0.2 mL	-
Asetik asit	0.1 mL	0.1 mL	0.1 mL
Tüpler, çalkalamalı su banyosunda, 25°C'de 2 dk inkübe edildi.			
1.16 M KI	0.05 mL	-	0.05 mL
KI ilavesinden hemen sonra, numune ve numune körü tüplerinin OD'leri, reaktif körüne karşı 340 nm dalga boyunda okundu.			

Standart Serinin Hazırlanması

Stok kloramin T (0.1 mM) çözeltisi, Tip I su ile uygun şekilde dilüe edilerek, 2.5; 5.0; 10; 15; 20; 30; 40; 50; 75 ve 100 µmol/L konsantrasyonlarında standart seri hazırlandı ve her birinden bir mL (PBS ve plazma yerine) alınarak numune gibi çalışıldı. Standart seriyi oluşturan kloramin T konsantrasyonlarına karşılık gelen OD değerleriyle standart grafik çizildi (Şekil 16).



Şekil 16. Kloramin T Standart Grafiği

Hesaplama

Numune tüplerinin absorbans değerlerinden, numune körü tüplerinin absorbans değerleri çıkarılarak ΔOD değerleri bulundu. Kloramin T ile hazırlanan standart grafik yardımıyla, plazma örneklerinin ΔOD değerlerinden AOPP seviyelerine geçildi ve dilüsyon faktörüyle çarpılarak gerçek plazma konsantrasyonları bulundu.

Plazma AOPP konsantrasyonları, litrede mikromol kloramin T ekivalanı (µmol/L) olarak verildi.

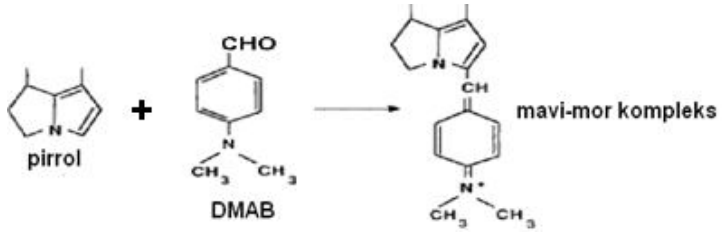
AOPP ölçümünde kullanılan metodun CV değeri, % 3.78 olarak bulundu.

	Ölçüm sayısı	$\bar{X} \pm SD$	CV (%)
AOPP (µmol/L)	12	33.72 ± 1.27	3.78

3.3.2.4. Pirrolize Protein Tayini

Serum pirrolize protein düzeyleri, Hidalgo ve ark (76) tarafından geliştirilen ve Martinez-Cruz ve ark (77) tarafından modifiye edilen yöntemle tayin edildi.

Yöntemin prensibi; pirrolize proteinlerin, asidik ortamda ve yüksek sıcaklıkta, reaksiyon denkleminde görüldüğü gibi, Ehrlich reaktifi (DMAB) ile etkileşimi sonucu oluşan mavi-mor renkli Ehrlich reaksiyon ürünlerinin renk şiddetinin, spektrofotometrede 570 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına dayanır (76,77):



Çözeltiler

- Ehrlich reaktifi (% 2 DMAB içerir)
- % 30 TCA
- Serum fizyolojik
- 6 M Guanidin HCl, pH 2.3

Çalışma

	Numune
Serum Tip I su	0.5 mL 2.0 mL
Tüplerin ağzı kapatılarak 30 sn vorteksle karıştırıldı.	
% 30 TCA	0.5 mL
Tüpler buz üzerinde 10 dk presipite edildikten sonra, 10000 g'de santrifüj edildi ve süpernatanlar döküldü.	
Serum fizyolojik	1.0 mL
Protein pelletleri, sonikasyondan sonra vorteksle parçalanıp 5 dk santrifüjlendi. Serum fizyolojik ile yıkama işlemi 2 kez daha tekrarlandı.	
6 M Guanidin HCl	2.5 mL
Tüpler, çalkalamalı su banyosunda 37°C'de 30 dk inkübe edildi ve çözünmeyen materyal santrifüjle uzaklaştırılıp süpernatanlar alındı.	

Çalışmaya süpernatanlar ile devam edildi:

	Numune	**Numune Körü**
Süpernatan Ehrlich reaktifi Tip I su	1.0 mL 0.2 mL -	1.0 mL - 0.2 mL
Numune ve kör tüpleri, 60°C'lik çalkalamalı su banyosunda 60 dk inkübe edildi. İnkübasyonu takiben, tüplerin OD'si guanidin HCl körüne karşı, spektrofotometrede 570 nm dalga boyunda okundu. Ayrıca, süpernatanların geri kalan kısmında, 280 nm'de protein tayini yapıldı.		

Hesaplama

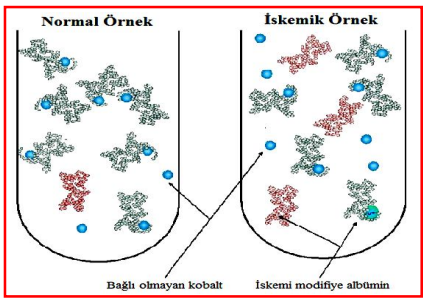
Numune tüplerinin OD değerlerinden, numune körlerinin OD'leri çıkarılarak ΔOD değerleri bulundu. Pirrolize proteinlerin DMAB ile oluşturduğu Ehrlich reaksiyon ürününün molar ekstinksiyon katsayısı (Є: 35.000 $M^{-1}cm^{-1}$) ve dilüsyon faktörü kullanılarak, pirrolize protein düzeyleri hesaplandı (76). Serum pirrolize protein değerleri, mg protein başına verildi (nmol/mg protein).

Pirrolize protein tayininde kullanılan metodun CV değeri, % 2.54 olarak bulundu.

	Ölçüm sayısı	$\bar{X} \pm SD$	CV (%)
Pirrolize protein (nmol/mg protein)	12	1.06 ± 0.02	2.54

3.3.2.5. İskemi Modifiye Albümin Tayini

Serum İMA tayininde kullanılan ACB testinin prensibi; albüminin metal bağlama kapasitesinin, Co^{2+} iyonlarının albümine bağlanma derecesi üzerinden gösterilmesine dayanır (71).



Ekzojen Co^{2+} iyonlarıyla inkübe edilen serum örneklerinde, albümin tarafından bağlanmayan kobaltın, ditiyotireitol (DTT) ile verdiği kırmızı-kahve renkli kompleksin renk şiddeti, spektrofotometrede 470 nm dalga boyunda ölçülür.

Albüminin Co^{2+} iyonlarını bağlama kapasitesi ne kadar düşükse, kompleksin renk şiddeti o kadar büyük olacak; düşük kobalt düzeyleri ise kapasitenin yüksek olduğunu gösterecektir (71).

Çözeltiler

- 9.72 mM DTT
- 4.2 mM Kobalt klorür ($CoCl_2 \cdot 6H_2O$)
- 0.154 M NaCl
- 50 mM Tris-barbital tamponu, pH 8.6
- İnsan serum albümini (HSA) (60 g/L)

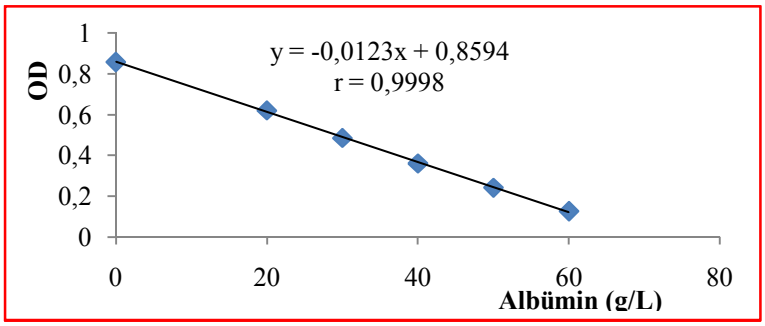
Çalışma

	Numune	Numune Körü
Serum	200 µL	200 µL
4.2 mM $CoCl_2 \cdot 6H_2O$	50 µL	50 µL
50 mM Tris-barbital tamponu	200 µL	200 µL
Tüpler, birkaç salınım hareketiyle karıştırılıp oda sıcaklığında 10 dk inkübe edildi.		
9.72 mM DTT	50 µL	-
Tip I su	-	50 µL
Vorteks ile karıştırılan tüpler, oda sıcaklığında 2 dk inkübe edildi.		
0.154 M NaCl	0.8 mL	0.8 mL
Numune ve kör tüplerinin OD'leri, Tip I su körüne karşı, 470 nm'de okundu.		

Hesaplama

Numune ve numune körlerinin absorbansları kullanılarak ΔOD değerleri bulundu. İMA birimi, absorbans ünitesi (ABS Ü) olarak tanımlandı. ABS Ü > 0.400, iskemi için pozitif ve ABS Ü < 0.400, negatif olarak değerlendirildi (71).

Serumdaki serbest kobalt yüzdesini hesaplamak amacıyla, albümin miktarı bilinen bir serum havuzu oluşturuldu. Bu havuzdan, hem serum fizyolojik ile dilüe ederek hem de uygun miktarlarda HSA ekleyerek, konsantrasyonu 0-60 g/L arasında değişen bir standart seri hazırlandı ve serum gibi çalışıldı. HSA konsantrasyonlarına karşılık gelen OD değerleriyle standart grafik çizildi (Şekil 17).

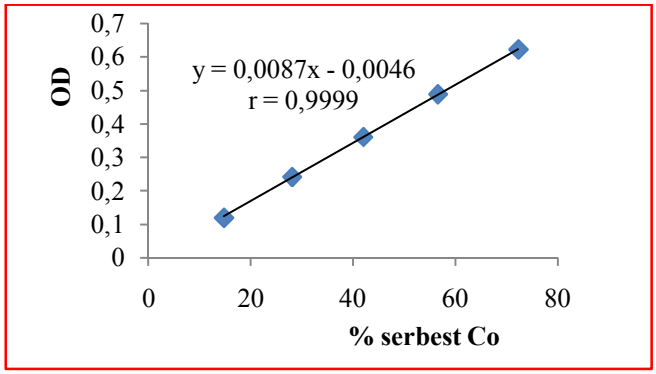


Şekil 17. Albümin Standart Grafiği

Albümin içermeyen tüp, "kör" olarak kabul edildi ve aşağıda verilen denklem kullanılarak, standart serinin serbest kobalt yüzdesi (% serbest Co) hesaplandı:

$$\% \text{ Co} = 100 - \left[\frac{(\text{Kör OD} - \text{standart OD})}{\text{Kör OD}} \times 100 \right]$$

Standart serinin OD değerlerine karşılık gelen serbest kobalt yüzdeleri kullanılarak çizilen grafik (Şekil 18)'ten, serum örneklerindeki serbest kobalt yüzdesi hesaplandı.



Şekil 18. Standart Serinin Serbest Kobalt Yüzdesi

Çalışma gruplarında ölçülen İMA, hem serum örneklerinin OD değerleri (ABS Ü) ve hem de serbest kobalt yüzdesi (% serbest Co) şeklinde verildi.

İMA tayininde kullanılan metodun CV değerleri, birimlerine göre aşağıda gösterildi:

	Ölçüm sayısı	$\bar{X} \pm SD$	CV (%)
İMA (ABS Ü)	12	0.325 ± 0.01	3.01
İMA (% Co)	12	37.8 ± 1.13	3.01

3.3.2.6. Total Lipid Hidroperoksit Tayini

Plazmada total lipid hidroperoksit tayininde kullanılan FOX yönteminin prensibi; peroksitlerin asidik ortamda oluşturduğu ferrik (Fe^{3+}) iyonun, XO ile yaptığı mavi-mor renkli kompleksin renk şiddetinin, spektrofotometrik olarak 560 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına dayanır (81):

Fe^{2+} + peroksitler (ROOH) → Fe^{3+} + Alkoksi radikal ($RO^{\bullet}$) + OH^{-}

Fe^{3+} + XO → Fe^{3+}• XO (mavi-mor renkli kompleks)

Çözeltiler

- FOX Reaktifi
  - 250 µM $Fe(NH_4)_2SO_4$
  - 100 µM XO
  - 25 mM H_2SO_4
  - 4 mM Butillenmiş hidroksi-toluen (BHT)
  - % 90 (v/v) Metanol
- 10 mM Tris-karboksietil-fosfin (TCEP)

Çalışma

	Numune	**Numune Körü**
Plazma	90 µL	90 µL
10 mM TCEP	-	10 µL
Tip I su	10 µL	-
Ağzı kapatılan tüpler, 20-25°C'de çalkalamalı su banyosunda 30 dk inkübe edildi.		
FOX Reaktifi	900 µL	900 µL
Ağzı kapatılan tüpler, iyice karıştırıldıktan sonra, 20-25°C'de 60 dk inkübe edildi. Tüplerin 10.000 g'de 10 dk santrifüjlenmesiyle elde edilen süpernatanların OD'si, 560 nm dalga boyunda, Tip I su körüne karşı okundu.		

Hesaplama

Numune OD: Total peroksitlerin oluşturduğu rengin şiddetine karşılık gelir.
Numune körü OD: Lipid peroksit dışındaki peroksitler ve Fe^{3+} iyonu gibi diğer interferans maddelerin verdiği rengin şiddetini gösterir.

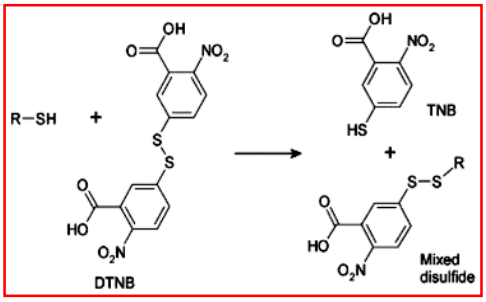
Numune ve kör tüplerinin OD farklarından bulunan ΔOD'ler, Fe^{3+}•XO kompleksine ait molar ekstinksiyon katsayısı (Є: 4.31×10^4 $M^{-1}cm^{-1}$) yardımıyla, total lipid peroksit değerlerine dönüştürüldü. Dilüsyon faktörüyle çarpılarak hesaplanan plazma örneklerinin total lipid peroksit düzeyleri, litre plazma başına mikromol olarak verildi (µmol/L) (81).

Total lipid peroksit tayininde kullanılan metodun CV değeri, % 3.58 olarak bulundu.

	Ölçüm sayısı	$\bar{X} \pm SD$	CV (%)
Lipid peroksit (µmol/L)	12	13.11 ± 0.47	3.58

3.3.2.7. Tiyol Tayini

Plazma tiyol düzeylerinin tayininde kullanılan yöntemin prensibi; serbest tiyol gruplarının Ellman reaktifi [5,5-ditiyobis (2-nitrobenzoik asit); DTNB]'ni redüklemesiyle oluşan koyu sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit (TNB)'in renk şiddetinin 412 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır (86).



Çözeltiler

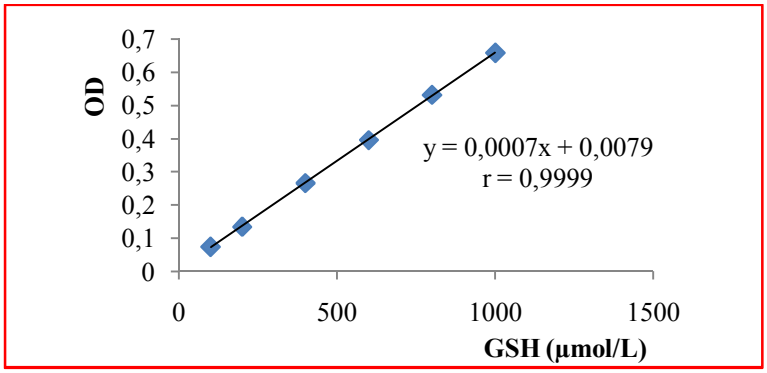
- 0.1 M Tris-HCl tamponu, pH 8.2 (10 mM EDTA içerir)
- 10 mM DTNB (metanolde hazırlanır)
- 1.0 mM GSH (stok standart)
- Metanol

Çalışma

	Numune	Numune Körü	Kör
0.1 M Tris-HCl	1.0 mL	1.0 mL	1.05 mL
Metanol	-	0.05 mL	-
Plazma	0.05 mL	0.05 mL	-
10 mM DTNB	0.05 mL	-	0.05 mL
Tüpler, 25°C'de tam 15 dk inkübe edildikten sonra; numune ve numune körü tüplerinin OD'si, kör tüpüne karşı, 412 nm dalga boyunda okundu.			

Standart Serinin Hazırlanması

Stok GSH çözeltisi; 100, 200, 400, 600, 800 ve 1000 µmol/L konsantrasyonlarında standart seri oluşturacak şekilde, Tip I su ile dilüe edildi ve her standart, numune gibi çalışıldı. GSH konsantrasyonlarına karşılık gelen OD değerleriyle standart grafik çizildi (Şekil 19).



Şekil 19. Glutatyon Standart Grafiği

Hesaplama

Numune ve kendisine ait kör tüplerinin absorbansları kullanılarak ΔOD değerleri hesaplandı. GSH ile hazırlanan standart grafik yardımıyla, plazma örneklerinin ΔOD değerlerinden tiyol seviyelerine geçildi. Plazma tiyol düzeyleri, litrede µmol tiyol olarak verildi (µmol/L).

Tiyol ölçümünde kullanılan metodun CV değeri, % 1.71 olarak bulundu.

	Ölçüm sayısı	$\overline{X} \pm SD$	CV (%)
Tiyol (µmol/L)	12	355.50 ± 6.10	1.71

3.3.2.8. Küçük, Yoğun LDL-C Tayini

Serumda sd LDL-C tayininde kullanılan yöntemin prensibi; dansitesi < 1.044 g/mL olan lipoproteinler (VLDL, IDL, büyük LDL)'in, heparin-$MgCl_2$ kombinasyonu ile çöktürülmesi ve sd LDL-C ile HDL-C içeren süpernatanda, LDL-C'nin homojen yöntemle doğrudan otoanalizörde ölçülmesi esasına dayanır (34).

Homojen Yöntem'de, LDL dışındaki lipoprotein sınıfları, deterjanlar ve kimyasal ajanlarla solubilize veya bloke edildikten sonra, LDL'nin kolesterol içeriği enzimatik olarak ölçülmektedir:

1.aşama: ŞM, VLDL ve HDL'deki kolesterolün eliminasyonu.

LDL dışındaki kolesterol esterleri $\xrightarrow{\text{Kolesterol esteraz}}$ Kolesterol + SYA

Kolesterol + O_2 $\xrightarrow{\text{Kolesterol oksidaz}}$ Kolestenon + H_2O_2

$H_2O_2 \xrightarrow{\text{Katalaz}} 2\ H_2O + O_2$

2.aşama: LDL-C'nin direkt ölçümü.

LDL partikülleri $\xrightarrow{\text{sürfaktanlar}}$ Kolesterol + kolesterol esterleri + protein

Açığa çıkan kolesterol ve kolesterol esterlerine ait esteraz ve oksidaz reaksiyonları, 1.aşama ile aynıdır. Bu ardışık reaksiyonlar sonucunda oluşan H_2O_2, serum örneğinde bulunan LDL-C miktarı ile doğru orantılıdır. Aminoantipirinin H_2O_2 tarafından enzimatik oksidasyonu ile üretilen kinon pigmentinin renk şiddeti, otoanalizörde spektrofometrik olarak ölçülür.

$$2\ H_2O_2 + \text{4-Aminoantipirin} \xrightarrow{\text{Peroksidaz}} \text{Kinon pigmenti}$$

Çözeltiler

- 150 Ü/mL Heparin-sodyum tuzu
- 90 mM $MgCl_2$
- Direkt LDL-C ölçüm kiti (Katalog No: 1E31–20)
-

Çalışma

Numune	
Serum	0.2 mL
150 Ü/mL Heparin-sodyum tuzu	0.1 mL
90 mM $MgCl_2$	0.1 mL
Karışım, önce 37°C'de 10 dk ve sonra buz banyosunda 15 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonrası, 4°C'de, 10.000 g'de 15 dk santrifüj edildi. Otoanalizörde homojen yöntemle süpernatanın LDL-C içeriği tayin edildi ve dilüsyon faktörüyle çarpılarak sd LDL-C düzeyleri hesaplandı.	

Aşağıda verilen denklem kullanılarak % sd LDL-C değerleri hesaplandı.

$$\%\ \text{sd LDL-C} = \frac{\text{sd LDL-C}}{\text{LDL-C}} \times 100$$

SdLDL-C ölçümünde kullanılan metodun CV değeri, % 4.87 olarak bulundu.

	Ölçüm sayısı	$\bar{x} \pm SD$	CV (%)
sd LDL-C (mg/dL)	10	21.20 ± 1.03	4.87

3.3.2.9. Okside LDL Tayini

Serum OxLDL düzeylerinin ölçümünde kullanılan ELISA yönteminin prensibi; yarışmasız antijen–antikor komplekslerinin oluşumuna dayanmaktadır. Serum örneklerinde bulunan OxLDL (işaretsiz antijen), MDA–modifiye apo B 100'ü tanıyan OxLDL antikoru ile kaplı kuyucuklara bağlanır. Antikora bağlanmayan tüm serum bileşenleri, yıkama işlemiyle ortamdan uzaklaştırılır. Enzimle işaretli antikor eklenmesiyle oluşan, "*antikor–antijen–işaretli antikor*" kompleksleri (sandwich ELISA), enzim substratıyla inkübe edilir. OxLDL konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak, enzimatik reaksiyonla oluşan rengin şiddeti, 450 nm'de ölçülür.

Çözeltiler

- Örnek dilüsyon tamponu
- Yıkama (fosfat) tamponu
- Enzim konjugatı (peroksidaz ile işaretli keçi–anti–OxLDL)
- 3,3'5,5'-tetrametilbenzidin dihidroklorid (TMB) substrat çözeltisi
- Stop çözeltisi (0.9 N H_2SO_4)
- Standart seri (0; 9; 27; 80; 250 ng/mL)
- Kontrol 1: 18 ng/mL (8–28 ng/mL)
- Kontrol 2: 76.5 ng/mL (46–107 ng/mL)

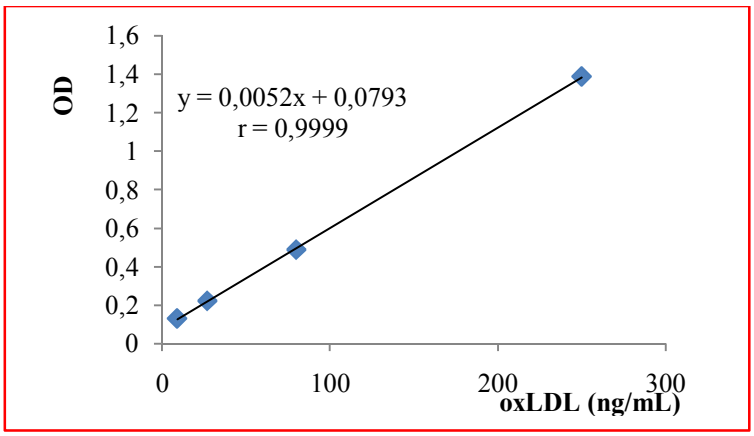
Çalışma

Plate, yıkama tamponu ile beş kez yıkandı. Serum örnekleri, dilüsyon tamponuyla $^{1}/_{10}$ oranında dilüe edilerek kullanıldı.

	Numune	**Kontrol (1 ve 2)**	**Standart seri (1-5)**
Dilüe serum	100 µL	-	-
Kontrol çözeltileri	-	100 µL	-
Standart seri	-	-	100 µL
Yapışkan folyo ile kaplanan plate, oda sıcaklığında ve yatay çalkalayıcıda bir saat inkübe edildikten sonra, her kuyucuk 250 µL yıkama tamponu ile beş kez yıkandı.			
Enzim konjugatı	100 µL	100 µL	100 µL
Yapışkan folyo ile kaplanan plate, oda sıcaklığında ve yatay çalkalayıcıda bir saat inkübe edildikten sonra, her kuyucuk 250 µL yıkama tamponu ile beş kez yıkandı.			
TMB substrat çözeltisi	100 µL	100 µL	100 µL
Yapışkan folyo ile kaplanan plate, oda sıcaklığında ve karanlıkta, 20 dk inkübe edildi.			
Stop çözeltisi	50 µL	50 µL	50 µL
Enzimatik reaksiyonla kuyucuklarda oluşan rengin şiddeti, 450 nm'de okundu.			

Hesaplama

OxLDL içermeyen (0 ng/mL standart) kuyucuğun OD değeri, "kör" kabul edilerek tüm numune, kontrol ve standart seriye ait OD değerlerinden çıkarıldı. Standart konsantrasyonlarına karşılık gelen ΔOD değerleri kullanılarak, OxLDL standart grafiği çizildi (Şekil 20).



Şekil 20. OxLDL Standart Grafiği

Grafik'ten bulunan OxLDL değerleri, dilüsyon faktörüyle çarpılarak serum OxLDL düzeyleri hesaplandı ve mL serum başına nanogram cinsinden verildi (ng/mL).

Kontrol 1 ve 2 değerleri, sırasıyla 18.98 ve 86.67 ng/mL olarak bulundu.

3.3.2.10. Neopterin Tayini

Serum neopterin düzeylerinin ölçümünde kullanılan ELISA yönteminin prensibi; yarışmalı olarak antijen–antikor komplekslerinin oluşumuna dayanmaktadır. Serum örneklerinde bulunan neopterin (işaretsiz antijen), spesifik antikorla kaplı kuyucuklara bağlanabilmek için, enzimle işaretli belli miktarda antijen ile yarışır. Antikora bağlanmayan antijen ile birlikte tüm serum bileşenleri, yıkama işlemi ile ortamdan uzaklaştırılır. "*Antijen–antikor*" komplekslerinin, enzim substratıyla inkübasyonunu takiben, serum neopterin konsantrasyonu ile ters orantılı olarak, enzimatik reaksiyon sonucu oluşan rengin şiddeti, 450 nm'de ölçülür.

Çözeltiler

- Enzim konjugatı (peroksidaz ile işaretli neopterin)
- Enzim dilüsyon tamponu (insan ve tavşan serumu içeren fosfat tamponu)
- NSB (nonspesifik bağlanma; kör) çözeltisi:

0 ng/mL standart ……. 25 µL

Enzim dilüsyon tamponu …… 100 µL

- Yıkama (fosfat) tamponu
- TMB substrat çözeltisi
- Stop çözeltisi (dilüe H_2SO_4)
- Neopterin standart seri (0, 0.5, 1.5, 3.0, 6.0, 12.0, 24.0, 100.0 ng/mL)
- Kontrol 1: 0.88 ng/mL (0.75–1.13)
- Kontrol 2: 3.79 ng/mL (4.1–5.7)

Çalışma

	Numune	**Kontrol (1ve 2)**	**Standart seri (1–8)**	**NSB**
Serum	25 µL	-	-	-
Kontrol çözeltileri	-	25 µL	-	-
Standart seri	-	-	25 µL	-
Enzim konjugatı	100 µL	100 µL	100 µL	-
NSB çözeltisi	-	-	-	125 µL
Yapışkan folyo ile kaplanan plate, oda sıcaklığında ve yatay çalkalayıcıda iki saat inkübe edildikten sonra, her kuyucuk 250 µL yıkama tamponu ile üç kez yıkandı.				
TMB çözeltisi	100 µL	100 µL	100 µL	100 µL
Yapışkan folyo ile kaplanan plate, oda sıcaklığında ve yatay çalkalayıcı (200 rpm)'da 30 dk inkübe edildi.				
Stop çözeltisi	100 µL	100 µL	100 µL	100 µL
Enzimatik reaksiyonla kuyucuklarda oluşan rengin şiddeti, 450 nm'de okundu.				

Hesaplama

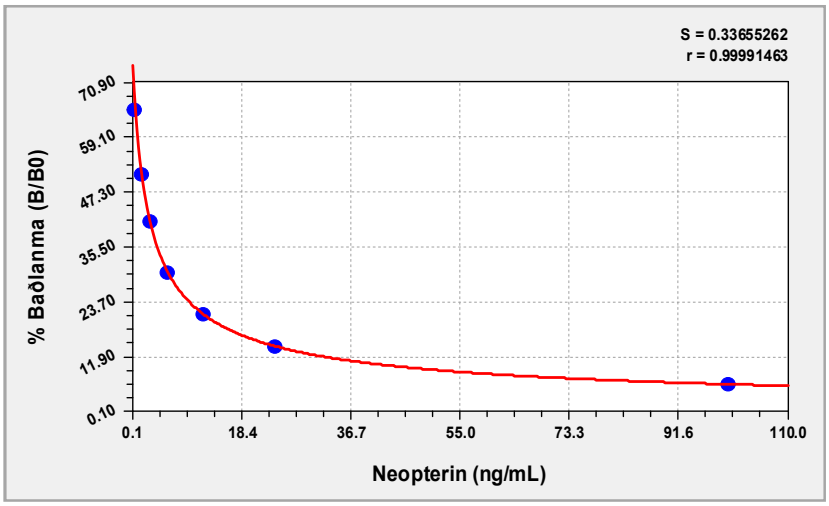
Aşağıda verilen formül kullanılarak, her bir numune, standart seri ve kontrollerin yüzde bağlanma (% B/B_0) değerleri hesaplandı:

$$\% B/B_0 = \frac{\text{Numune OD} - \text{NSB OD}}{\text{0. standart OD} - \text{NSB OD}} \times 100$$

NSB: Spesifik olmayan bağlanma (kör)

0. standart: 0 ng/mL neopterin içeren standart (% 100 bağlanma olan kuyucuk)

Bilgisayar üzerinde Curve Expert Version 1.4 (by Daniel Hyams) programı kullanılarak; standart seri (0.5, 1.5, 3.0, 6.0, 12.0, 24.0 ve 100.0 ng/mL) konsantrasyonlarına karşılık gelen yüzde bağlanma değerleri ile neopterin standart grafiği çizildi (Şekil 21).



Şekil 21. Neopterin Standart Grafiği

Standart grafik yardımıyla, numunelerin yüzde bağlanma değerlerinden bulunan serum neopterin düzeyleri, mL serum başına nanogram olarak verildi (ng/mL).

Kontrol 1 ve 2 değerleri, sırasıyla 0.93 ve 4.28 ng/mL olarak bulundu.

3.3.2.11. Resistin Tayini

Serum resistin düzeylerinin ölçümünde kullanılan ELISA yönteminin prensibi; yarışmasız antijen–antikor komplekslerinin oluşumuna dayanmaktadır. Serumda bulunan resistin (antijen), resistin antikoru (anti-human resistin) ile kaplı kuyucuklara bağlanır. Yıkama işlemiyle, bağlanmayan antijen ve diğer serum bileşenleri ortamdan uzaklaştırılır. Daha sonra, deney ortamına biyotinlenmiş antikor ilavesiyle "*antikor–antijen–işaretli antikor*" kompleksleri (sandwich ELISA) oluşturulur. Bağlanmayan biyotinlenmiş antikor yıkama işlemiyle ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra, kompleksin içinde yer alan biyotinlenmiş antikora yüksek bir afiniteyle bağlananan, peroksidaz [horseradish (yabanturpu) peroksidaz; HRP] ile konjuge, streptavidin proteini ilave edilir. Enzim substratıyla inkübasyonu takiben, serum resistin konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak, enzimatik reaksiyonla oluşan rengin şiddeti, 450 nm'de ölçülür.

Çözeltiler

- Örnek dilüsyon çözeltisi
- Yıkama tamponu
- Biyotinlenmiş anti-human resistin (tespit antikoru)
- HRP–streptavidin çözeltisi (enzim konjugatı)

- TMB substrat çözeltisi
- Stop çözeltisi (2 M H_2SO_4)
- Stok resistin standardı (50 ng/mL)
- Standart seri (0; 1.4; 4.1; 10.24; 25.6; 64; 160; 400 pg/mL)

Serum örnekleri ve Standart Serinin Ölçüme Hazırlanması

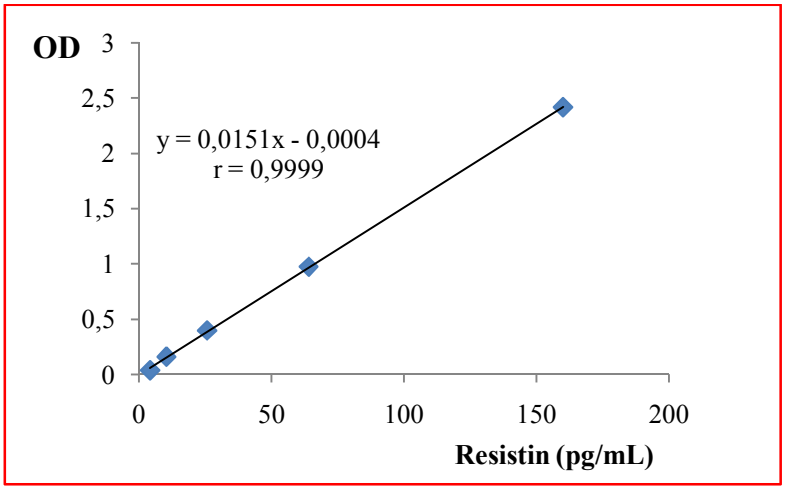
Serum önekleri, dilüsyon çözeltisiyle 1/150 oranında dilüe edildikten hemen sonra, kuyucuklara pipetlendi.

Stok resistin standart çözeltisi (50 ng/mL), örnek dilüsyon çözeltisiyle uygun şekilde dilüe edilerek, 400 pg/mL konsantrasyonda, ara stok standart çözeltisi hazırlandı. Daha sonra, ara stok standart, örnek dilüsyon çözeltisiyle uygun oranlarda dilüe edilerek, ardışık seri dilüsyonlarla, 0; 1.4; 4.1; 10.24; 25.6; 64; 160 ve 400 pg/mL konsantrasyonlarında standart seri hazırlandı ve serum örnekleriyle birlikte çalışıldı. Deney sisteminde, "0 pg/mL" resistin içeren standart, "kör" olarak kullanıldı.

Çalışma

	Numune	**Standart seri (1-7)**
Serum	100 µL	-
Standart seri	-	100 µL
Yapışkan folyo ile kaplanan plate, oda sıcaklığında 2.5 saat inkübe edildi. İnkübasyonu takiben her kuyucuk 300 µL yıkama tamponu ile 4 kez yıkandı.		
Tespit antikoru	100 µL	100 µL
Yapışkan folyo ile kaplanan plate, oda sıcaklığında 60 dk inkübe edildi. İnkübasyonu takiben her kuyucuk 300 µL yıkama tamponu ile dört kez yıkandı.		
Enzim konjugatı	100 µL	100 µL
Yapışkan folyo ile kaplanan plate, oda sıcaklığında 45 dk inkübe edildi. İnkübasyonu takiben her kuyucuk 300 µL yıkama tamponu ile dört kez yıkandı.		
TMB substrat çözeltisi	100 µL	100 µL
Yapışkan folyo ile kaplanan plate, oda sıcaklığında ve karanlıkta 30 dk inkübe edildi.		
Stop çözeltisi	50 µL	50 µL
Enzimatik reaksiyonla kuyucuklarda oluşan rengin şiddeti, 450 nm'de okundu.		

Resistin içermeyen (konsantrasyonu 0 ng/mL olan standart) kuyucuğun OD değeri; numune ve standartların OD değerlerinden çıkarıldı. Standart konsantrasyonlarına karşılık gelen OD değerleri kullanılarak, resistin standart grafiği çizildi (Şekil 22).



Şekil 22. Resistin Standart Grafiği

Grafik yardımıyla hesaplanan resistin konsantrasyonları, dilüsyon faktörüyle çarpıldı ve serum resistin sonuçları, mL serum başına nanogram cinsinden verildi (ng/mL).

3.3.3 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışma gruplarından elde edilen verilerin değerlendirilmesinde, "*IBM SPSS Statistics 20*" ve "*Sigma Stat 3.5*" paket programları kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu *Shapiro-Wilk* testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin özet istatistikleri aritmetik ortalama ± standart sapma ($\bar{X}$ ± *SD*) olarak verildi. Normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerin özet istatistikleri için, ortanca (% 25. – % 75. persentil) değerleri kullanıldı.

Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılması, "Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)" ve fark çıkan grupların çoklu karşılaştırılması da post ANOVA (*Student-Newman-Keuls*) ile yapıldı.

Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılmasında, Kruskal-Wallis analizi ve fark çıkan grupların çoklu karşılaştırılmasında Dunn's testi kullanıldı.

Kategorik değişkenlerin özet istatistikleri yüzde (%) olarak ifade edildi ve bu değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) "*exact*" yöntemi kullanıldı.

Aynı çalışma grubundaki sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler, normal dağılıma uygun olup olmadığına göre, *Pearson* ya da *Spearman* korelasyon analizleri ile değerlendirildi.

Tüm istatistiki karşılaştırmalarda, anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Polikliniğinde MetS olarak tanımlanan toplam 41 kişi, hasta grubu olarak ve sağlıklı 23 gönüllü, kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. MetS hastaları, kendi içlerinde, "diyabeti olan ve olmayan" şeklinde iki gruba ayrıldığından; çalışmaya alınan tüm hasta ve sağlıklı gönüllüler, "MetS+DM, MetS ve Kontrol" olmak üzere, üç çalışma grubu altında toplanmış oldu.

Çalışma öncesi rutin biyokimya testleri yapılmış olan gönüllülerden, çalışma sırasında sadece bir kez kan alındı. Uygulanacak tedavi protokollerinin, ölçülecek oksidatif stres parametreleri üzerine muhtemel etkilerini önlemek amacıyla; hasta gruplarında kan alma zamanı, tedaviden önce olacak şekilde planlandı.

Çalışma gruplarından elde edilen tüm veriler, Ek Tablo 1–9'da gösterildi. Bu verilere ait tanımlayıcı istatistikler, hazırlanan tablolar (Tablo 7–25)'da %; $\overline{X} \pm SD$; ortanca ve çeyrekler arası aralık [% 50. (% 25. – % 75. persentiller)] şeklinde verildi.

Her gruptaki gönüllü sayısı, tablolarda "n" olarak gösterildi. İstatistiki karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi, $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Çalışma gruplarına ait veriler; klinik bulgular, rutin analiz bulguları ve biyokimyasal çalışma bulguları, şeklinde üç ana başlık altında toplandı.

4.1. KLİNİK BULGULAR

Metabolik sendrom tanısı konulan toplam 41 hastada cinsiyet dağılımı, 20 erkek (% 49) ve 21 kadın (% 51) olarak belirlendi; erkek/kadın (E/K) oranı da 0.95 olarak bulundu. Yaş dağılımı 31 – 68 yıl arasında değişen bu hastaların yaş ortalaması 50.92 ±7.54 yıl; 31 – 68 yaş arasında olan erkek hastaların, 50.10 ± 8.41 yıl ve 40 – 67 yaşlar arasındaki kadın hastaların, 51.71 ± 6.73 yıl olarak hesaplandı.

MetS hastaları, diyabetin var olup olmamasına göre sınıflandırıldığında; MetS+DM grubuna dahil edilen 20 hastanın cinsiyet dağılımı, 11 erkek (% 55) ve 9 kadın (% 45) ve E/K oranı 1.2 olarak; yaş ortalamaları erkeklerde 51.09 ± 11.08 yıl; kadınlarda 52.22 ± 5.29 yıl ve grubun tamamında 51.60 ± 8.75 yıl olarak belirlendi. Diyabeti olmadığı için MetS grubuna alınan 21 hastanın 9'u erkek (% 43) ve 12'si kadın (% 57)'dı; E/K oranı 0.75 olarak hesaplandı. Yaş dağılımı 40 – 67 yıl arasında olan bu hastaların totalinde yaş ortalaması 50.28 ± 6.34 yıl; erkeklerde 48.89 ± 3.44 yıl ve kadınlarda 51.33 ± 7.85 yıl olarak bulundu (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş ve Cinsiyet Durumu

	TOTAL		**ERKEK**			**KADIN**		
	n	**Ortalama yaş (yıl)**	**n**	**%**	**Ortalama yaş (yıl)**	**n**	**%**	**Ortalama yaş (yıl)**
Kontrol	23	48.65 ± 5.78	11	48	49.55 ± 6.18	12	52	47.83 ± 5.54
Metabolik sendrom	41	50.92 ± 7.54	20	49	50.10 ± 8.41	21	51	51.71 ± 6.73
MetS+DM grubu	20	51.60 ± 8.75	11	55	51.09 ±11.08	9	45	52.22 ± 5.29
MetS grubu	21	50.28 ± 6.34	9	43	48.89 ± 3.44	12	57	51.33 ± 7.85

İstatistiki karşılaştırma:
• Yaş ortalamalarının karşılaştırılması: Tek yönlü varyans analizi (post-ANOVA) (p: 0.419)
• Cinsiyet dağılımının karşılaştırılması: Ki-kare testi- exact yöntemi (p: 0.893)

Kontrol grubu olarak çalışmaya alınan 11 erkek (% 48) ve 12 kadın (% 52) olmak üzere toplam 23 sağlıklı gönüllüde E/K oranı 0.92; yaş dağılımı, 42 – 59 yıl; yaş ortalaması, erkeklerde 49.55 ± 6.18 yıl; kadınlarda 47.83 ± 5.54 yıl ve grubun tamamında 48.65 ± 5.78 yıl olarak belirlendi (Tablo 7).

Çalışma grupları, cinsiyet dağılımına göre birbiriyle karşılaştırıldığında; gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Benzer şekilde, yaş ortalamaları bakımından, hasta gruplarını oluşturan erkekler ve kadınlar arasında, erkek ve kadın kontroller arasında, Kontrol ve hasta grupları (erkek, kadın, total) arasında, istatistiki farkın olmadığı belirlendi ($p > 0.05$) (Tablo 7).

IDF (3)'nin önerdiği kriterler (Tablo 1)'e göre, MetS tanısı konulan hastaların klinik bulguları (Tablo 4)'nın dağılımı, Tablo 8'de gösterildi.

Tablo 8. Metabolik Sendrom Hastalarında Klinik Bulguların Dağılımı

	MetS Grubu (n: 21)		**MetS+DM Grubu** (n: 20)		**Total Hasta** (n: 41)	
Klinik Bulgular	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Abdominal obezite	21	100	20	100	41	100
Hiperglisemi/ BGT	–	0	20	100	20	49
Hipertrigliseridemi	21	100	20	100	41	100
Düşük HDL-C düzeyi	21	100	19	95	40	97.5
Artmış kan basıncı	21	100	20	100	41	100

Tablo 8'de görüldüğü gibi, metabolik sendrom tanısı alan hastaların hepsinde (% 100), abdominal obezite, hipertrigliseridemi ve artmış kan basıncı bulguları mevcuttu. Hastaların % 97.5'inde HDL-C düzeyi düşük bulundu. Hastaların yaklaşık yarısında (% 49) var olduğu belirlenen hiperglisemi/BGT bulgusu, "MetS+DM" ve "MetS" gruplarının oluşturulmasında dikkate alındı.

Çalışmada yer alan Kontrol ve hasta gruplarının, antropometrik ölçümlere dayanan BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı gibi demografik özellikleri ve tansiyon değerleri, Tablo 9'da sunuldu.

Tablo 9. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri

	Kontrol (n:23)	**MetS** (n:21)	**MetS+DM** (n:20)
BKİ (kg/m^2)▲	22.7 (21.8 – 23.2)	37.9 (35.7 – 42.7)*	37.1 (35.0 – 37.6)*
Bel çevresi (cm)♦	78.5 ± 7.7	111.1 ± 9.4*	117.0 ± 6.3*♣
Bel/kalça oranı▲	0.79 (0.74 – 0.88)	0.98 (0.96 –1.04) *	1.01 (0.96 – 1.1) *
Sistolik kan basıncı▲ (mm Hg)	110 (110 – 120)	150 (149 –156) *	150 (150 – 155) *
Diastolik kan basıncı▲ (mm Hg)	70 (70 – 80)	90 (90 – 95) *	90 (90 – 95) *

İstatistiki karşılaştırma:

▲Kruskal Wallis analizi ve Dunn's testi kullanıldı.
(Anlamlı bulgular: * Kontrol grubu ile karşılaştırma sırasında elde edildi.)

♦Tek yönlü varyans analizi ve Student-Newman-Kuels testi kullanıldı.
(Anlamlı bulgular: * Kontrol; ♣ MetS grubu ile karşılaştırma sırasında elde edildi.)

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; BKİ değerlerinin metabolik sendromlu hastalarda önemli ölçüde daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0.05$). Hasta grupları arasında karşılaştırma yapıldığında MetS+DM ve MetS grupları arasında fark olmadığı ($p > 0.05$) belirlendi (Tablo 9).

Çalışma gruplarının bel çevresi ölçümleri arasındaki farklılık; Kontrol grubuna göre, her iki hasta grubunda ve MetS grubuna göre, MetS+DM grubunda istatistiki anlamda daha geniş bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 9).

Kontrol grubuyla karşılaştırılan hasta gruplarında, bel/kalça oranları ve kan basınçları önemli ölçüde büyük ($p<0.05$) bulundu. Diğer taraftan, MetS+DM ve MetS grupları arasındaki farkların önemli olmadığı görüldü ($p > 0.05$) (Tablo 9).

4.2. RUTİN ANALİZ BULGULARI

Çalışma öncesi, Kontrol ve hasta gruplarında tayin edilen CBC sonuçları değerlendirildiğinde, eritrosit ve hematokrit değerlerinin hemoglobine paralel şekilde değiştiği belirlendiğinden; Tablo 10'da lökosit, nötrofil ve monosit sayılarının yanı sıra, sadece hemoglobin düzeyleri verildi.

Tablo 10. Çalışma Gruplarının CBC Değerleri

	Kontrol (n:23)	**MetS** (n:21)	**MetS+DM** (n:20)
Hemoglobin (g/dL)♦	14.87 ± 1.31	14.13 ± 1.17	15.03 ± 1.20
Lökosit ($x10^3/\mu L$)♦	6.76 ± 1.72	7.78 ± 1.31	8.27 ± 1.64*
Nötrofil ($x10^3/\mu L$)▲	3.52 (3.20 –3.85)	4.78 (4.64 – 4.82)*	4.79 (4.77 – 4.85)*
Monosit ($x10^3/\mu L$)♦	0.45 ± 0.04	0.51 ± 0.05*	0.52 ± 0.05*

İstatistiki karşılaştırma:

▲Kruskal Wallis analizi ve Dunn's testi kullanıldı.
(Anlamlı bulgular: * Kontrol ile karşılaştırma sırasında elde edildi.)

♦Tek yönlü varyans analizi ve Student-Newman-Kuels testi kullanıldı.
(Anlamlı bulgular: * Kontrol ile karşılaştırma sırasında elde edildi.)

Tablo 10'da görüldüğü gibi, çalışma gruplarının hemoglobin düzeyleri arasında istatistiki anlamda fark olmadığı belirlendi ($p > 0.05$). Kontrol ve MetS grupları arasında farklı olmayan lökosit düzeylerinin ($p > 0.05$), MetS+DM grubunda Kontrol'e göre daha yüksek ($p < 0.05$) olduğu bulundu. Diğer taraftan, istatistiki anlamda nötrofil ve monosit sayılarının metabolik sendromlu hasta gruplarında Kontrol'e göre daha yüksek olduğu ($p < 0.05$); fakat hasta grupları arasında fark olmadığı ($p > 0.05$) tespit edildi.

Çalışma öncesi, Kontrol ve hasta gruplarında tayin edilen rutin biyokimya test sonuçları, Tablo 11'de gösterildi. BUN, kreatinin ve total protein düzeyleri ile ALP aktivitesi bakımından, istatistiki anlamda farklılıkların olmadığı görüldü ($p > 0.05$).

Tablo 11. Çalışma Gruplarının Rutin Analiz Bulguları

	Kontrol (n:23)	**MetS** (n:21)	**MetS+DM** (n:20)
BUN (mg/dL) ♦	12.26 ± 3.46	13.04 ± 3.74	12.55 ± 3.28
Kreatinin (mg/dL) ♦	0.85 ± 0.13	0.88 ± 0.14	0.91 ± 0.14
ALP (U/L)▲	72 (55 – 83)	72 (53 – 99)	79 (68 – 90)
ALT (U/L)▲	21 (17 – 34)	33 (24 – 53)*	52 (45 – 55)*♣
AST (U/L) ♦	18.47 ± 5.35	23.52 ± 8.3*	30.1 ± 5.5*•
Ürik asit (mg/dL) ♦	4.64 ± 0.89	5.85 ± 1.12*	5.99 ± 0.73*
Total Protein (g/dL) ♦	7.37 ± 0.33	7.25 ± 0.34	7.18 ± 0.59
Albümin (g/dL) ♦	4.43 ± 0.32	4.29 ± 0.37	4.01 ± 0.32*•
hsCRP (mg/L)▲	3.2 (3.2 – 3.4) % 26 > 3.2	3.2 (3.2 – 5.7) % 40 > 3.2	3.2 (3.2 – 4.9) % 45 > 3.2
ESR (mm/saat)▲	7 (2 – 9)	16 (10.8 – 17)*	16 (11 – 19)*

İstatistiki karşılaştırma:

▲Kruskal Wallis analizi ve Dunn's testi kullanıldı.
(Anlamlı bulgular: * Kontrol; ♣ MetS grubu ile karşılaştırma sırasında elde edildi.)

♦Tek yönlü varyans analizi ve Student-Newman-Kuels testi kullanıldı.
(Anlamlı bulgular: * Kontrol; • MetS grubu ile karşılaştırma sırasında elde edildi.)

Tablo 11'e göre; Kontrol'le karşılaştırıldığında, hasta gruplarında ALT ve AST aktiviteleri ile ürik asit düzeylerinde görülen artışın, istatistiki öneme sahip olduğu belirlendi ($p < 0.05$). Hasta grupları birbiriyle karşılaştırıldığında; ürik asit düzeyleri bakımından istatistiki fark olmadığı ($p > 0.05$), MetS+DM grubunda ALT ve AST aktivitesinin, daha yüksek olduğu ($p < 0.05$) görüldü.

Serum albümin düzeyleri karşılaştırıldığında; Kontrol ve MetS grupları arasında fark olmadığı ($p > 0.05$); bu gruplarla karşılaştırılan MetS+DM grubunda ise, albümin düzeylerinin önemli ölçüde düştüğü ($p < 0.05$) belirlendi (Tablo 11).

Kontrol grubuyla karşılaştırılan ESR değerlerinin, MetS hastalarında önemli ölçüde yükeldiği ($p < 0.05$); ancak hasta grupları arasında fark olmadığı ($p > 0.05$) bulundu. Çalışma grupları arasında hsCRP değerleri bakımından istatistiki anlamda fark olmasa da ($p > 0.05$); her bir grupta ortanca (3.2 mg/L) değerin üzerinde hsCRP düzeyine sahip olan gönüllülerin, kontrol grubunda % 26; MetS grubunda % 40 ve MetS+DM grubunda % 45 oranında bulunduğu tespit edildi.

Çalışma öncesi Kontrol ve hasta gruplarında tayin edilen lipid paneline ait parametreler, Tablo 12'de sunuldu.

Tablo 12. Çalışma Gruplarının Lipid ve Lipoprotein Profili

	Kontrol (n:23)	**MetS** (n:21)	**MetS+DM** (n:20)
TG (mg/dL)	98 (88 – 113)	205 (193 – 312)*	251 (202 – 352)*
TC (mg/dL)	179 (167 – 191)	250 (223 – 274)*	259 (244 – 297)*
HDL-C (mg/dL)	51 (48 – 56)	36 (35 – 42)*	38 (31 – 46)*
LDL-C (mg/dL)	108 (95 – 116)	165 (135 – 201)*	168 (149 – 196)*

İstatistiki karşılaştırma:
Kruskal Wallis analizi ve Dunn's testi kullanıldı.
(Anlamlı bulgular: * Kontrol grubu ile karşılaştırma sırasında elde edildi.)

Tablo 12'ye göre; çalışma grupları serum TG, TC, LDL-C ve HDL-C düzeyleri bakımından birbiriyle karşılaştırıldığında, Kontrol'e göre her iki hasta grubunda da TG, TC ve LDL-C düzeylerinin önemli derecede yüksek ($p < 0.05$), buna karşılık HDL-C düzeylerinin düşük ($p < 0.05$) olduğu; fakat hasta grupları arasında istatistiki anlamda fark olmadığı belirlendi ($p > 0.05$).

Hasta ve Kontrol gruplarında çalışma öncesi ölçülen serum glukoz düzeyleri ile çalışma sırasında tayin edilen HbA_{1C}, insülin ve formülle hesaplanan HOMA-IR değerleri, Tablo 13'te gösterildi.

Tablo 13. Çalışma Gruplarının Glukoz, HbA_{1C}, İnsülin ve HOMA-IR Değerleri

	Kontrol (n:23)	**MetS** (n:21)	**MetS+DM** (n:20)
Glukoz (mg/dL) ▲	85 (81 – 90)	95 (91 – 97)	207 (182 – 235)*♣
HbA_{1C} (%)▲	4.1 (3.8 – 4.4)	4.8 (4.4 – 5.4)	9.6 (8.7 – 10.3)*♣
İnsülin (µU/mL)♦	8.7 ± 1.6	17.5 ± 2.95*	15.4 ± 3.0*•
HOMA-IR▲	1.98 (1.8 – 1.99)	3.9 (3.6 – 4.3)*	7.6 (6.9 – 8.3)*♣

İstatistiki karşılaştırma:
▲Kruskal Wallis analizi ve Dunn's testi kullanıldı.
(Anlamlı bulgular: * Kontrol; ♣ MetS grubu ile karşılaştırma sırasında elde edildi.)
♦Tek yönlü varyans analizi ve Student-Newman-Kuels testi kullanıldı.
(Anlamlı bulgular: * Kontrol; • MetS grubu ile karşılaştırma sırasında elde edildi.)

Metabolik sendromlu hasta gruplarının oluşturulmasında bir kriter olarak kullanılan serum glukoz düzeyleri, MetS grubunda Kontrol grubu değerlerine yakın ($p > 0.05$); buna karşılık MetS+DM grubunda önemli ölçüde yüksekti ($p < 0.05$).

Çalışma grupları, HbA1c değerleri bakımından karşılaştırıldığında; serum glukoz düzeylerine paralel sonuçlar elde edildi. Şöyle ki, Kontrol ve MetS grupları arasında istatistiksel fark olmasa da ($p > 0.05$); bu iki grupla karşılaştırılan MetS+DM grubunda, HbA1c değerleri önemli ölçüde yüksek ($p < 0.05$) bulundu (Tablo 13).

Tablo 13'te görüldüğü gibi, insülin düzeyleri, Kontrol grubuna göre metabolik sendromlu hasta gruplarında önemli ölçüde yüksek bulundu ($p < 0.05$). Metabolik sendromlu hasta grupları, birbiriyle karşılaştırıldığında; MetS+DM grubuna göre, MetS grubundaki yüksek insülin düzeylerinin istatistiki öneme sahip olduğu belirlendi ($p < 0.05$).

HOMA-IR değeri bakımından çalışma grupları arasında karşılaştırma yapıldığında; Kontrol grubuna göre, metabolik sendromlu hasta gruplarında HOMA-IR'nin daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0.05$). Hasta grupları birbiriyle karşılaştırıldığında; MetS grubuna göre, MetS+DM grubunda daha yüksek olarak hesaplanan HOMA-IR değerlerinin, istatistiki bakımdan anlamlı olduğu gösterildi ($p < 0.05$) (Tablo 13).

4.3. BİYOKİMYASAL ÇALIŞMA BULGULARI

Çalışma gruplarından elde edilen heparinli plazma örneklerinde, MPO aktivitesinin yanı sıra, total lipid hidroperoksit ve tiyol düzeyleri ölçüldü. EDTA'lı plazma örnekleri, AOPP düzeylerinin tayininde kullanıldı. Çalışmanın diğer parametreleri olan PCC, pirrolize protein, İMA, sd LDL-C, oxLDL, neopterin ve resistin seviyeleri serum örneklerinde ölçüldü.

Çalışma gruplarının plazma MPO aktiviteleri, Tablo 14'te gösterildi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; hasta gruplarında MPO aktivitesinin istatistiki anlamda daha yüksek olduğu belirlendi ($p < 0.05$). Birbiriyle karşılaştırılan hasta grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p > 0.05$).

Tablo 14. Çalışma Gruplarının MPO Aktiviteleri

Gruplar	n	MPO (Ü/L)
Kontrol	23	93.8 (88.9 – 99.5)
MetS	21	181.0 (160.0 – 190.5)*
MetS+DM	20	182.7 (165.8 – 197.1)*

İstatistiki karşılaştırma:
Kruskal Wallis analizi ve Dunn's testi kullanıldı.
(Anlamlı bulgular: * Kontrol ile karşılaştırma sırasında elde edildi.)

Çalışma gruplarının serum PCC düzeyleri, Tablo 15'te gösterildi. Kontrol grubuyla karşılaştırılan hasta gruplarında, serum PCC düzeylerinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu ($p < 0.05$); yüksek PCC düzeyleri bakımından, hasta grupları arasında istatistiki anlamda önemli bir fark olmadığı saptandı ($p > 0.05$).

Tablo 15. Çalışma Gruplarının PCC Seviyeleri

Gruplar	n	PCC (nmol/mg protein)
Kontrol	23	0.96 (0.87 – 1.15)
MetS	21	1.44 (1.36 – 1.72)*
MetS+DM	20	1.55 (1.43 – 1.92)*

İstatistiki karşılaştırma:
Kruskal Wallis analizi ve Dunn's testi kullanıldı.
(Anlamlı bulgular: * Kontrol ile karşılaştırma sırasında elde edildi.)

Çalışma gruplarının serum pirrolize protein düzeyleri, Tablo 16'da gösterildi. Kontrol grubuna göre, hasta gruplarında serum pirrolize protein düzeyleri, önemli ölçüde daha yüksek bulundu ($p < 0.05$); buna karşılık MetS ve MetS+DM grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($p > 0.05$).

Tablo 16. Çalışma Gruplarının Pirrolize Protein Düzeyleri

Gruplar	n	Pirrolize Protein (nmol/mg protein)
Kontrol	23	1.01 ± 0.12
MetS	21	1.93 ± 0.21*
MetS+DM	20	2.04 ± 0.24*

İstatistiki karşılaştırma:
Tek yönlü varyans analizi ve Student-Newman-Kuels testi kullanıldı.
(Anlamlı bulgular: * Kontrol grubu ile karşılaştırma sırasında elde edildi.)

Çalışma Gruplarının plazma AOPP Düzeyleri, Tablo 17'de sunuldu.

Tablo 17. Çalışma Gruplarının AOPP Düzeyleri

Gruplar	n	AOPP (µmol/L)
Kontrol	23	34.58 ± 9.90
MetS	21	85.04 ± 22.23*
MetS+DM	20	98.26 ± 12.18*♣

İstatistiki karşılaştırma:
Tek yönlü varyans analizi ve Student-Newman-Kuels testi kullanıldı.
(Anlamlı bulgular: * Kontrol; ♣ MetS+DM grubu ile karşılaştırma sırasında elde edildi.)

Kontrol grubunun plazma AOPP değerleriyle karşılaştırılan hasta gruplarının, anlamlı derecede yüksek AOPP düzeylerine sahip olduğu görüldü ($p < 0.05$). Hasta grupları birbiriyle karşılaştırıldığında; MetS+DM grubunun plazma AOPP düzeyleri, MetS grubuna göre, istatistiki bakımdan anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 17).

Çalışma gruplarının serum İMA değerleri, Tablo 18'de gösterildi. ABS üniteleri ve % serbest Co olarak verilen Kontrol değerlerine göre, serum İMA düzeylerinin, hasta gruplarında anlamlı şekilde daha yüksek olduğu belirlendi ($p < 0.05$). Buna karşılık, MetS ve MetS+DM gruplarının istatistiki olarak benzer İMA değerlerine sahip olduğu görüldü ($p > 0.05$).

Tablo 18. Çalışma Gruplarının İskemi Modifiye Albümin Seviyeleri

		İskemi Modifiye Albümin	
Gruplar	**n**	**(ABS Ü)**	**(% serbest Co)**
Kontrol	23	0.343 (0.314 – 0.361)	35.80 (32.74 – 37.65)
MetS	21	0.528 (0.475 – 0.624)*	55.11 (49.58 – 65.11)*
MetS+DM	20	0.570 (0.545 – 0.724)*	59.50 (56.88 – 75.57)*

İstatistiki karşılaştırma:
Kruskal Wallis analizi ve Dunn's testi kullanıldı.
(Anlamlı bulgular: * Kontrol ile karşılaştırma sırasında elde edildi.)

Çalışma gruplarının plazma total lipid peroksit düzeyleri, Tablo 19'da gösterildi.

Tablo 19. Çalışma Gruplarının Total Lipid Peroksit Düzeyleri

Gruplar	**n**	**Lipid Peroksit (µmol/L)**
Kontrol	23	13.02 ± 3.39
MetS	21	24.87 ± 4.90*
MetS+DM	20	26.58 ± 3.24*

İstatistiki karşılaştırma:
Tek yönlü varyans analizi ve Student-Newman-Kuels testi kullanıldı.
(Anlamlı bulgular: * Kontrol grubu ile karşılaştırma sırasında elde edildi.)

Tablo 19'a göre; Kontrol grubuyla karşılaştırılan hasta gruplarında, plazmada ölçülen total lipid peroksit düzeyleri, istatistiki bakımdan anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0.05$); MetS ve MetS+DM grupları arasındaki farkın önemli olmadığı görüldü ($p > 0.05$).

Çalışma gruplarının plazmasında ölçülen tiyol seviyeleri, Tablo 20'de gösterildi.

Tablo 20. Çalışma Gruplarının Tiyol Seviyeleri

Gruplar	n	Tiyol (µmol/L)
Kontrol	23	354.67 ± 29.27
MetS	21	224.49 ± 33.95*
MetS+DM	20	199.86 ± 39.11*

İstatistiki karşılaştırma:
Tek yönlü varyans analizi ve Student-Newman-Kuels testi kullanıldı.
(Anlamlı bulgular: * Kontrol ile karşılaştırma sırasında elde edildi.)

Tablo 20'de sunulan verilere göre; Kontrol grubu değerleriyle karşılaştırıldığında, hasta gruplarında plazma tiyol düzeylerinin anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü ($p < 0.05$). Hasta grupları arasında, istatistiki anlamda bir fark olmadığı belirlendi ($p > 0.05$).

Çalışma gruplarının serum sd LDL-C düzeyleri, Tablo 21'de gösterildi

Tablo 21. Çalışma Gruplarının sd LDL-C Seviyeleri

Gruplar	n	sd LDL-C (mg/dL)▲	% sd LDL-C♦
Kontrol	23	20 (16 – 22)	18.49 ± 4.32
MetS	21	38 (36 – 44)*	24.49 ± 7.04*
MetS+DM	20	48 (46 – 48)*♣	27.41 ± 5.39*

İstatistiki karşılaştırma:
▲Kruskal Wallis analizi ve Dunn's testi kullanıldı.
(Anlamlı bulgular: * Kontrol; ♣ MetS grubu ile karşılaştırma sırasında elde edildi.)
♦Tek yönlü varyans analizi ve Student-Newman-Kuels testi kullanıldı.
(Anlamlı bulgular: * Kontrol ile karşılaştırma sırasında elde edildi.)

Tablo 21'de görüldüğü gibi; Kontrol grubuyla karşılaştırılan hasta gruplarında, serum sd LDL-C düzeyleri ve % sd LDL-C değerleri, istatistiki anlamda daha yüksek bulundu ($p < 0.05$).

MetS grubuna göre, MetS+DM grubunda serum sd LDL-C düzeylerinin önemli ölçüde yüksek olduğu belirlendi ($p < 0.05$) (Tablo 21).

Hasta grupları, % sd LDL-C değerleri bakımından birbiriyle karşılaştırıldığında; gruplar arasındaki farkın önemli olmadığı görüldü ($p > 0.05$) (Tablo 21).

Çalışma gruplarının serum OxLDL düzeyleri, Tablo 22'de gösterildi.

Tablo 22. Çalışma Gruplarının OxLDL Düzeyleri

Gruplar	n	OxLDL (ng/mL)
Kontrol	23	120.58 (95.58 – 165,76)
MetS	21	276.35 (212.88 – 340.29)*
MetS+DM	20	339.80 (245.57 – 369.88)*

İstatistiki karşılaştırma:
▲Kruskal Wallis analizi ve Dunn's testi kullanıldı.
(Anlamlı bulgular: * Kontrol ile karşılaştırma sırasında elde edildi.)

Tablo 22'ye göre, hasta gruplarında serum OxLDL düzeylerinin, Kontrol grubundan daha yüksek olduğu belirlendi ($p < 0.05$). Hasta grupları arasında karşılaştırma yapıldığında, istatistiki anlamda fark bulunamasa da ($p > 0.05$); MetS+DM grubunun OxLDL düzeylerinin, sayısal olarak daha yüksek olduğu görüldü.

Çalışma gruplarının serum neopterin düzeyleri, Tablo 23'te gösterildi.

Tablo 23. Çalışma Gruplarının Neopterin Düzeyleri

Gruplar	n	Neopterin (nmol/L)
Kontrol	23	4.31 (3.10 – 4.87)
MetS	21	6.87 (5.97 – 7.53)*
MetS+DM	20	6.87 (6.18 – 7.39)*

İstatistiki karşılaştırma:
Kruskal Wallis analizi ve Dunn's testi kullanıldı.
(Anlamlı bulgular: * Kontrol grubu ile karşılaştırma sırasında elde edildi.)

Tablo 23'teki verilere göre, her iki metabolik sendromlu hasta grubunda serum neopterin düzeylerinin, Kontrol grubu değerlerine göre, istatistiksel olarak önemli ölçüde daha yüksek olduğu ($p < 0.05$); buna karşılık, hasta grupları arasında fark olmadığı ($p > 0.05$) gözlendi.

Çalışma gruplarının serum resistin düzeyleri, Tablo 24'te gösterildi. Kontrol grubunun serum resistin düzeyleri ile karşılaştırılan hasta gruplarında; resistin düzeylerinin istatistiki anlamda yüksek olduğu belirlendi ($p < 0.05$).

Tablo 24. Çalışma Gruplarının Resistin Düzeyleri

Gruplar	n	Resistin (ng/mL)
Kontrol	23	6.06 ± 1.69
MetS	21	15.17 ± 1.47*
MetS+DM	20	16.20 ± 2.99*

İstatistiki karşılaştırma:
Tek yönlü varyans analizi ve Student-Newman-Kuels testi kullanıldı.
(Anlamlı bulgular: * Kontrol grubu ile karşılaştırma sırasında elde edildi.)

Tablo 24'te görüldüğü gibi, birbiriyle karşılaştırılan metabolik sendromlu hasta gruplarının serum resistin düzeyleri arasında, istatistiki anlamda bir fark olmadığı görüldü ($p > 0.05$).

Kontrol, MetS ve MetS+DM gruplarının her birinde, ölçülen parametreler arasında korelasyon analizleri yapılarak, sadece anlamlı bulunan pozitif ya da negatif yöndeki ilişkiler, Tablo 25'te gösterildi.

Kontrol grubunda; BKİ'nin yaş, bel çevresi ve bel/kalça oranıyla; LDL-C'nin bel kalça oranı ve TC ile; glukozun HbA1c ve nötrofil sayısıyla; HOMA-IR'ın PCC, İMA ve OxLDL ile; İMA'nın PCC ve OxLDL ile pozitif yönde ilişkili olduğu belirlendi ($p < 0.05$). Diğer taraftan, tiyol ile AOPP, İMA, bel çevresi ve HOMA-IR değerleri arasında negatif yönde ilişkiler bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 25).

MetS grubunda; bel çevresinin BKİ ve TG ile; TC'nin sistolik arter basıncı ve LDL-C ile; TG'nin HOMA-IR ve insülin ile; % sd LDL-C'nin BKİ ve bel çevresiyle; MPO'nun TC ve LDL-C ile; lökosit sayısının HOMA-IR ile; lipid peroksitin neopterin ile pozitif yönde ilişkili olduğu belirlendi ($p < 0.05$). Buna karşılık, glukozun insülinle, albüminin BKİ ve bel çevresiyle, HDL-C'nin TG ve bel kalça oranıyla, sd LDL-C'nin lipid peroksitle, % sd LDL-C'nin albümin ve LDL-C ile negatif yönde ilişkili olduğu görüldü ($p < 0.05$) (Tablo 25).

MetS+DM grubunda; BKİ'nin hsCRP ile; sistolik arter basıncının glukoz ve HbA1c değerleriyle; TC'nin TG ve LDL-C düzeyleriyle; glukozun HbA1c ile; AOPP'nin ürik asitle; lipid peroksit düzeylerinin ESR ile; pirrolize protein değerlerinin TG ve TC ile pozitif yönde ilişkili olduğu saptandı ($p < 0.05$). Ayrıca, glukoz ile insülin, tiyol ile sd LDL-C ve tiyol ile HbA1c değerleri arasında anlamlı olan ilişkilerin negatif yönde olduğu belirlendi ($p < 0.05$) (Tablo 25).

Tablo 25. Çalışma Gruplarının Parametreleri Arasındaki Korelasyon

Parametreler	KONTROL	MetS	MetS+DM
BKİ – Yaş	0.538*		
BKİ – Bel çevresi	0.571*	0.706*	
BKİ – Bel/Kalça	0.643*		
BKİ – Albümin		-0.618*	
BKİ – hsCRP			0.608*
Bel/Kalça – LDL-C	0.433*		
Bel/Kalça – HDL-C	-0.576*	-0.459*	
Bel çevresi – HDL-C	-0.532*		
Bel çevresi – TG		0.607*	
Bel çevresi – Albümin		-0.511*	
Sistolik arter basıncı – TC		0.440*	
Sistolik arter basıncı – HbA1c			0.572*
Sistolik arter basıncı – Glukoz			0.468*
Glukoz – HbA1c	0.521*		0.650*
Glukoz – Nötrofil	0.541*		
Glukoz – İnsülin		-0.522*	-0.716*
TC – LDL-C	0.923*	0.919*	0.919*
TG – TC			0.632*
TG – HDL-C		-0.443*	
TG – HOMA-IR		0.544*	
TG – İnsülin		0.576*	
HOMA-IR – Lökosit sayısı		0.526*	
PCC – HOMA-IR	0.578*		
PCC – İMA	0.523*		
AOPP – Tiyol	-0.510*		
AOPP – Ürik asit			0.613*
Tiyol – Bel çevresi	-0.488*		
Tiyol – HOMA-IR	-0.704*		
Tiyol – HbA1c			-0.530*
Tiyol – İMA	-0.566*		
Tiyol – sd LDL-C			-0.688*
İMA – HOMA-IR	0.674*		
OxLDL – HOMA-IR	0.442*		
OxLDL – İMA	0.464*		
sd LDL-C – Lipid peroksit		0.540*	
% sd LDL-C – Bel çevresi		0.591*	
% sd LDL-C – BKİ		0.456*	
% sd LDL-C – LDL-C		-0.932*	
% sd LDL-C – Albümin		-0.522*	
MPO – TC		0.509*	
MPO – LDL-C		0.567*	
Lipid peroksit – Neopterin		0.444*	
Lipid peroksit – ESR			0.621*
Pirrolize protein – TG			0.454*
Pirrolize protein – TC			0.478*

Tablodaki değerler "r" değerlerini göstermektedir * : $p<0.05$

5. TARTIŞMA

Günümüzde kabul gören klinik anlamıyla, ilk defa 1988 yılında Dünya Literatürüne giren MetS; kardiyometabolik bozuklukların bir araya toplandığı, başlıca özellikleri insülin direnci, düşük dereceli enflamasyon ve adipozite olan, KVH ve diyabet riskini önemli ölçüde artıran, küresel bir sorun olarak görünmektedir (20,90).

MetS için çeşitli uzman gruplar tarafından önerilen tanı kriterlerinin çokluğu, toplumlar arasındaki genetik farklılıklar, beslenme, fiziksel aktivite düzeyleri, nüfusun yaş ve cinsiyet dağılımı gibi faktörler, prevalans çalışmalarını etkilese de (1,3); MetS oranı Dünya genelinde giderek artmaktadır (22). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve benzer şekilde İngiltere'de, 2000'li yıllarda her dört kişiden birine MetS tanısı konulmuş; ABD'de ATP III kriterlerine göre tanımlanan MetS sıklığı, 20–29 yaş grubunda % 6.7 iken; 50–59 yaş grubunda % 30 ve 60–69 yaşlar arasında % 43 olarak bildirilmiştir (3). Ancak, son 10 yıl içinde ABD'de genel prevalans % 30-35'lere yükselmiş bulunmaktadır (20). Avrupa'da diyabet dışlanarak yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada; obezite, dislipidemi, BGT ve hipertansiyonun farklı kombinasyonlarıyla MetS prevalansının erkeklerde % 7.7 – 35.3 ve kadınlarda % 6.3 – 29.9 arasında değişebildiği gösterilmiştir (3).

Türkiye genelinde yapılan MetS prevalansı ve akıbetiyle ilgili ilk araştırma, TEKHARF çalışmasının 1997/98 taraması esas alınarak ve ATP III kriterleri uygulanarak gerçekleştirilmiş ve MetS sıklığı 30 yaş üstü erkeklerde % 27 ve kadınlarda % 38.6 olarak tespit edilmiştir (23).

Yıllar içerisinde devam eden TEKHARF çalışmasında 2004/05 taramasına kadar ortalama 5.9 yıl süreyle izlenen erişkinlerde; aynı kriterlere göre, MetS prevalansı % 37.1 (erkekte % 31.2 ve kadında % 42.8) olarak; TEKHARF tanımlı (APG >100 mg/dL; erkekte ve kadında sırasıyla bel çevresi ≥ 95 cm ve ≥ 91 cm; HDL-C < 40 mg/dL ve < 45 mg/dL şeklinde değiştirilen) kriterlere göre prevalans, % 40.5 (erkekte % 41.4 ve kadında % 39.7) olarak bulunmuştur (91). Geniş kapsamlı METSAR sonuçları; 20 yaş ve üzeri erişkinlerde MetS oranının, ATP III kriterlerine göre % 33.9 (kadınlarda % 39.6 ve erkeklerde % 28) (24) ve IDF kriterlerine göre % 42.6 (kadınlarda % 51.1 ve erkeklerde % 33.9) (92) olduğunu bildirmektedir. TEMD tarafından 2009 yılında yayımlanan "*Metabolik Sendrom Kılavuzu*"ndan alınan verilere göre; MetS görülme sıklığı, ülke genelinde % 34.9; kadınlarda % 40.1 ve erkeklerde % 25.2 olarak tespit edilmiştir. MetS prevalansı, yaşla birlikte artmakta, 20 – 29 yaş grubunda % 6.7 olarak bulunan oran, 60 – 90 yaş grubunda % 43.5'e yükselmektedir (21). Türkiye'de yapılan bu çalışmaların sonuçları, ABD'de olduğu gibi, yaklaşık her üç erişkinden birinde MetS olduğunu ve sıklığın erkeklere göre, kadınlarda daha yüksek bulunduğunu göstermektedir (21,91).

Bu çalışmada da, MetS'lu hastalarda yaş ortalaması (50.92±7.54)'nın, MetS'un daha sık görüldüğü yaş aralığında olması; yaş ilerledikçe MetS komponentlerinin daha sık görülmesinden kaynaklandığı şeklinde düşünülebilir.

MetS'a benzer şekilde, DM prevalansı da hızla artmaktadır. Dünyada 2000'li yıllarda, tüm yaş grupları dikkate alındığında, % 2.8 olarak belirlenen DM prevalansının, 2030 yılında % 4.4 olacağı öne sürülmüşken (93); IDF tarafından prevalans, 2010 yılında % 6.6 (285 milyon kişi) ve 2011'de % 8.3 (366 milyon kişi) olarak bildirilmekte ve 2030 yılında bu oranın % 9.9 (552 milyon kişi)'a ulaşacağı öngörülmektedir (43). Cinsiyete göre eşit olan DM prevalansı, yaş ilerledikçe artmakta ve 55 yaşın üzerindeki hastalar, tüm diyabetik olguların yaklaşık yarısını oluşturmaktadır (93).

Türkiye'de de TURDEP Çalışmasının verilerine göre, 1998'de % 7.2 (TURDEP-I) olarak belirlenen DM prevalansı; 2010'da yaklaşık iki kat artışla % 13.7 (TURDEP-II) olarak açıklanmıştır. TURDEP-II'ye göre, 40 – 44 yaş ve üzerindeki nüfusun, en az % 10'u diyabetiktir (44).

Bu çalışmada da, diyabeti olan MetS'lu hastalarda yaş ortalaması, literatüre benzer şekilde 51.60 ± 8.75 olarak bulundu.

Çok kompleks olmasına rağmen, MetS'un gelişimine katkıda bulunan başlıca faktörler "genetik yatkınlık ve "çevresel faktörler" gibi görünmektedir. MetS'da ailesel geçiş olduğu, Framingham kalp çalışması ile ispatlanmıştır. MetS'un insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon gibi komponentlerini açıklayabilecek çok sayıda aday genler mevcutsa da, güvenilirlikleri hala sınırlıdır (94). Bu nedenle, MetS'un yıllar içerisindeki artışından, günlük yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarında ortaya çıkan, kalıcı çevresel değişimler sorumlu tutulmaktadır. Yakın tarihe bakıldığında; çevresel kalıcı değişime uyan iki ana kırılma noktası göze çarpmakta; biri, sanayi devrimi ile başlayan makineleşme süreci; diğeri, sanayi devrimi ile başlayıp 20. yüzyıl başında hızlanan günlük yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarındaki değişim sürecidir (90). Enerji alımı ve harcanması arasındaki dengesizliğin sonucu olarak ortaya çıkan bu çevresel değişim; her şeyden önce, vücut yağ kütlesinin artması (obezite) şeklinde kendini göstermektedir (26,90).

Dünyada 1.5 milyar erişkin fazla kilolu olup, bunların 500 milyonu obezdir (27). Türkiye'de de obezite prevelansı giderek artmaktadır. 1998 yılında 24.788 kişinin tarandığı TURDEP-I çalışmasına göre, obezite oranı % 22.3 olarak belirlenmiş ve 2010 yılında yapılan TURDEP-II'de, obezite sıklığının % 40 artışla, % 31.2'ye ulaştığı görülmüştür. TEKHARF çalışmasında, 2000 yılında genel obezite prevalansı % 21.9; kadınlarda % 43 ve erkeklerde % 21 olarak bulunmuştur. Türk kadınlarında prevelansın dünya ortalamasının üstünde olması, yüksek doğum sayısına ve düşük eğitim düzeyine dayandırılmıştır (28).

MetS, KVH ve T2DM ile ilişkili bazı kardiyovasküler risk faktörlerinin aynı bireyde toplanmış olmasını da ifade eder. Bu nedenle, MetS'un bir risk faktörleri topluluğu mu ya da altta yatan patofizyolojik mekanizma olarak viseral obezitenin tetiklediği klinik bir hastalık mı, olduğu halen tartışılmaktadır (7). Bilimsel kurullar ve uzman panellerinde MetS için çok sayıda tanı kriterlerinin yayınlanmış olması da, MetS'un anlaşılmasındaki bu belirsizliği yansıttığı şeklinde düşünülebilir.

MetS için çok sayıda tanı kriterleri belirlenmiş olsa da; bu kriterlerin KVH ve T2DM tanılarında da önemli olan APG, BAG, BGT, HDL-C, TG, sistolik/diyastolik kan basıncı gibi benzer komponentlerin farklı *cut off* değerlerine dayandığı görülmektedir (3). DSÖ (18) ve TEMD (21) kriterlerinde insülin direnci, diyabet ya da prediyabet öne çıkarken; günümüzde de yaygın olarak kullanılan ATP III (25) ve IDF (3) kriterlerinde MetS'un anahtar komponenti olarak, abdominal obezite üzerinde durulmaktadır.

Obezite tanısında kullanılan ve DSÖ (18), AACE (3) ve TEMD (21) tarafından önerilen tanı kriterleri arasında yer alan BKİ, MetS için bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve BKİ > 30 kg/m^2 olanlar obez olarak değerlendirilmektedir (26).

BKİ, MetS'lu hastalarda yüksek bulunmaktadır (13,15,95,96). Türkiye'de yapılan METSAR (24,92) ve TEKHARF (23) çalışmalarında da, 50 yaşından küçük MetS'lu hastalarda *cut off* değerinin altında olan BKİ değerlerinin; yaş ilerledikçe arttığı ve 50–70 yaş aralığında *cut off* değerinin üstüne çıktığı gösterilmiştir.

Nakano ve ark (95), diyabeti olan ve olmayan MetS'lu hastalarda yüksek ve birbirine yakın buldukları BKİ değerlerini, diyabetin etkilemediği sonucuna varmışlardır. Benzer şekilde, bu çalışmaya her ne kadar IDF kriterlerini karşılayan MetS'lu hastalar alınmış olsa da; BKİ değerleri hesaplandığında, tüm hastalarda BKİ > 37 kg/m^2 olarak bulundu ve diyabetin BKİ üzerine etkisi olmadığı görüldü.

Tanı kriterlerini belirleyen çeşitli uzman gruplarının 2009 yılında yayımladıkları ortak bildiride; abdominal obezite, ana kriter olmaktan çıkarılıp, herhangi beş kriterden biri olarak değerlendirilse de (20), bu çalışmada da olduğu gibi, MetS'lu hastaların hemen hepsinde, abdominal obezite, MetS'un vazgeçilmezi yani ana komponenti olmaya devam etmektedir.

DSÖ (26) kriterlerine göre, bel/kalça oranı (kadın > 0.8 ve erkek > 0.95) üzerinden tayin edilen abdominal obezite; ATP III (25) ve IDF (3)'ye göre, cinsiyet ve etnik grup farklılıkları dikkate alınarak, en basit biçimde, bel çevresinin genişliğiyle belirlenmektedir.

Literatürde MetS'lu hastalarda bel çevresi genişliği (13,15,95,96) ve bel/kalça oranının (97,98) arttığı bildirilmektedir. Diyabeti olan ve olmayan MetS'lu hastalarda yapılan bir çalışmada; bel çevresi genişliğinin MetS'lu hastalarda artmasının yanı sıra; diyabet varlığında daha da yükseldiği bildirilmiştir (95).

Bu çalışmada da, literatüre benzer şekilde, tüm MetS'lu hastalarda *cut off* değerlerinin çok üstünde bulunan bel/kalça oranları ve bel çevrelerinin genişliği, abdominal obezitenin varlığını gösterdi. Ayrıca, diyabeti olan ve olmayan hastalar arasında BKİ, bel/kalça oranı ve bel çevresi genişliği birlikte değerlendirildiğinde; sadece bel çevresinin, diyabet varlığında daha geniş olduğu belirlendiğinden; diyabetin abdominal obezite gelişimine katkıda bulunduğu sonucuna varıldı.

Diğer taraftan, özellikle yaşlılarda, BKİ'de değişiklik olmaksızın, yağın periferden merkeze doğru kayması sonucu, bel/kalça oranında artış olduğu bilinmekte ve bel çevresinin ölçümü, viseral yağ dağılımını en iyi yansıtan yöntem olarak kabul edilmektedir (25). MetS prevalansının yaş ilerledikçe yükseldiği de dikkate alındığında; abdominal obezitenin gösterilmesinde, bel çevresi genişliği daha da önem kazanmaktadır.

Erişkinlerde yapılan çalışmalar, MetS'a giden süreçte temel yönlendiricinin insülin direnci olabileceğini de göstermekte; obeziteye değişik derecelerde insülin direnci eşlik etmektedir. Temelde viseral yağ dokusu insülin etkilerine daha dirençli ve ayrıca lipolitik enzimlere daha duyarlı olduğundan; viseral ve abdominal obezite, insülin direncinin en belirgin sebebi olarak kabul edilmektedir (4). Viseral yağ dokusunun artışı, SYA'nın adipositlerden salınımının artmasına, plazma SYA düzeylerinin yükselmesine ve fazla miktarda SYA'nın KC'e akmasına yol açmakta; KC'de aşırı SYA birikimi de, insülin direnci ve feed-back mekanizmalarla hiperinsülinemi gelişimiyle sonuçlanmaktadır (17).

İnsülin direncini değerlendirmede günümüzde yaygın olarak kullanılan HOMA-IR değerlerine göre, MetS'lu hastalarda insüline karşı direnç geliştiği birçok çalışmada gösterilmiştir (12,13,15,99-101).

Bu çalışmada da, hem insülin ve hem de HOMA-IR değerlerinin MetS'lu tüm hastalarda yükseldiği belirlendi. Ancak HOMA-IR'nin diyabeti olan hastalarda, olmayanlara göre, yaklaşık iki kat daha yüksek ve *cut off* değerine göre de, üç kat daha yüksek olduğu görüldü.

Schindler ve ark (101) tarafından, bu çalışmada olduğu gibi, diyabeti olan ve olmayan MetS'lu hastalar üzerinde yapılan çalışmada; insülin ve HOMA-IR değerlerinin tüm MetS'lu hastalarda yüksek olduğu; ancak bu değerlerin diyabet varlığında değişmediği bildirilmiştir. Bu çalışmayla uyumlu olmayan diyabetin etkisi, Schindler ve ark (101)'nın çalışmasındaki diyabetiklerin oral antidiyabetik kullanıyor olmasıyla açıklanabilir.

Literatüre göre, yüksek insülin düzeylerine rağmen; hipergliseminin varlığı, insülin direncinin geliştiğini göstermektedir (2). Bu çalışmada, diyabet varlığı ve yokluğu ADA kriterlerine göre (5) belirlenen MetS'lu hastalarda, APG'nin yanı sıra 2010

yılından bu yana, ADA kriterleri içinde yer alan HbA1C (47)'nin *cut off* değerleri de kullanıldığında; beklenildiği gibi, diyabeti olan MetS'lu hastalarda glukoz ve HbA1c değerleri yüksek bulundu. Başka bir ifadeyle, diyabeti olan MetS'lu hastalarda, hem hipergliseminin varlığı ve hem de HOMA-IR değerlerinin çok yüksek olması, belirgin bir insülin direncinin varlığına işaret etmektedir. İnsülin direncinin, diyabet için de öne sürülen patofizyolojik mekanizmalarından biri olduğu (42) dikkate alındığında; ayrıca abdominal obeziteye de sahip olduğu gösterilen bu hastalarda, diyabet – abdominal obezite – insülin direnci arasında çok güçlü ilişkilerin var olabileceği sonucuna varıldı.

Bu çalışmada, HOMA-IR değerlerine benzer şekilde, insülin düzeylerinin de diyabeti olan ve olmayan tüm hastalarda yüksek bulunmasına rağmen; HOMA-IR'den farklı olarak, insülin düzeylerinin diyabeti olmayan MetS'lu hastalarda daha yüksek olduğu gözlendi.

Literatüre göre, insülin düzeylerinin normal ya da yüksek bulunması, β-hücre fonksiyonunun normal; fakat direnci telafi edebilecek düzeyde insülin salınımının olmadığını göstermektedir (5). Bu çalışmada yüksek HOMA-IR değerleriyle yansıtıldığı gibi, diyabeti olmayan MetS'lu hastalarda, insülin direncinin geliştiği, ancak diyabet gelişimi açısından hastaların henüz erken dönemde olduğu düşünülebilir. Çünkü erken dönemde, β-hücreleri insülin çıkışını artırarak kan glukozunu kompanse edebilmekte ve böylece, insülin direncine rağmen, glukoz toleransı normal kalabilmektedir (42). Diğer taraftan, diyabeti olmayan MetS'lu hastalarda, sağlıklı kişilere göre, T2DM gelişme riskinin beş kat daha yüksek olduğu (3) bilgisi dikkate alındığında; bu çalışmada yer alan hastaların diyabet gelişimi açısından yüksek risk altında oldukları ve MetS'un gerçekte bir prediyabet durumu olduğu düşünülebilir.

KVH için de bir risk faktörü olan hipertansiyon (2), MetS için farklı uzman grupları tarafından tanımlanan tüm tanı kriterleri içinde yer almakta (3) ve MetS'un vazgeçilmez komponentlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Literatürde, MetS'lu hastalarda sistolik/diastolik kan basınçlarının, *cut off* değerlerinin üzerinde olduğunu bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur (12–15,95,96,102).

Diğer taraftan, bu çalışmada olduğu gibi, hipertansiyonu olan çoğu obezde hiperinsülinemi ve insülin direnci olduğu da gösterildiğinden (2,13,100); MetS'da hipertansiyon varlığı, genellikle insülin direnciyle ilişkilendilmektedir (102).

Bu çalışmada da, literatürle uyumlu olarak, tüm MetS'lu hastalarda sistolik/diastolik kan basıncı değerleri yüksek bulunmakla beraber, diyabetin hipertansiyon üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı görüldü. Bu bulgulara dayanarak, MetS'lu hastalarda hipertansiyonun, diyabet gelişiminden çok önce mevcut olduğu ve büyük olasılıkla obezite ve insülin direnciyle ilişkili olabileceği düşünülebilir.

İnsülinin hedef dokularda istenilen etkiyi sağlayamaması; karbohidrat, lipid ve protein metabolizmalarında bozukluklara yol açmakta (5); adipositlerden fazla miktarda salınan SYA'nın KC'de birikimi, hipertrigliseridemi ile sonuçlanmaktadır (17). MetS'un komponentlerinden olan aterojenik dislipidemi, yüksek plazma TG ve LDL-C düzeylerinin yanı sıra, düşük HDL-C düzeylerini ifade etmekte (103) ve aterojenik dislipidemide temel bozukluk, insülin direncinin metabolik etkisinin yanı sıra (4,17,103), viseral ve hepatik aşırı yağlanma ile açıklanmaktadır (103).

Literatürde, MetS'lu hastalarda; TG (12,13,15,95,98,100), TC (13,15, 95,100), LDL-C (14,95,99) düzeylerinin yüksek, HDL-C (15,95,98-100) düzeylerinin düşük olarak bulunduğu çalışmaların yanı sıra; TC (96,98,104), LDL-C (13,15,96,98,104) ve HDL-C'nin (12-14) değişmediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur.

Nakano ve ark (95); diyabeti olan ve olmayan MetS'lu hastalarda TG, TC, LDL-C düzeylerini yüksek, HDL-C düzeylerinin düşük olduğunu ve bu parametrelerin diyabet varlığında değişmediğini bildirmişlerdir.

Nakano ve ark (95)'nın çalışmasına benzer şekilde, bu çalışmada da, diyabeti olan ve olmayan tüm MetS'lu hastalarda, aterojenik dislipidemi tanımına uygun şekilde, TG, TC ve LDL- C düzeyleri yüksek ve HDL-C düzeyleri düşük bulundu. Ayrıca diyabet varlığının lipid panelini etkilemediği görüldüğünden; TG, TC ve LDL- C düzeylerindeki artışın ve HDL-C'deki azalmanın, bu hastaların hepsinde yüksek HOMA-IR değerleriyle gösterildiği gibi, insülin direncine bağlı olabileceği düşünüldü.

Diğer taraftan, Li ve ark (**105**), BKİ ve bel çevresinin, abdominal obezite için doğru göstergeler olmadığını, MetS'lu bazı hastaların normal kilolu, buna karşılık bazı obezlerin metabolik olarak sağlıklı olduğunu savunmuşlar; insülin, HOMA-IR ve CRP ile pozitif yönde ilişkili buldukları TG düzeylerinin, insülin direncini yansıtabileceğini ve bu nedenle MetS tanısı için yapılan toplum taramalarında TG ölçümünün güvenle kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir.

İnsüline direnç geliştiğinde, bir taraftan adipoz dokudan salınımı artan SYA, Apo B içeren lipoproteinlerin sentezini artırırken; diğer taraftan bunların klirensini sağlayan LpL aktivitesi baskılanmakta ve bu durum, hipertrigliseridemiye yol açmaktadır (4,17,103). Plazma TG düzeyinde her 89 mg/dL'lik artışın, KVH riskini erkeklerde % 12 ve kadınlarda % 37 oranında artırdığı da bildirilmiştir (2).

Plazma TG düzeyi yükseldiğinde, CETP aracılığıyla VLDL'den LDL ve HDL'ye TG taşınırken; HDL ve LDL'den de, VLDL'ye kolesterol esteri aktarılmakta; böylece TG'den zengin hale gelen LDL, HpL etkisiyle daha ileri lipolize uğrayarak sd LDL'ye dönüşürken; TG'den zenginleşen HDL, HpL ile küçük, yoğun HDL partiküllerini oluşturmakta ve bunlar hızla yıkıma uğrayarak böbrekler yoluyla atıldıklarından HDL düzeyleri azalmaktadır (103).

Diğer taraftan, her bireyde büyüklük, dansite ve lipid bileşimi bakımından birbirinden farklı LDL alt sınıflarının olduğu yıllar öncesinden bilinmekte (31) ve her birinin farklı orijine ve lipid bileşimine sahip VLDL partiküllerinden oluştuğu bilimsel olarak desteklenmektedir. Yüksek aterojeniteye sahip olan sd LDL partiküllerinin oluşumunda, TG metabolizmasının kritik bir öneme sahip olduğu görülmektedir (33).

Günümüzde, aterojenik dislipidemi tanımından çok hipertrigliseridemi, yüksek Apo B-lipoprotein düzeyleri ve düşük HDL-C ile birlikte bulunan sd LDL'nin klinik özelliklerini tanımlamak için, 2000'li yıllardan beri bilinen *aterojenik lipoprotein profili* terimi giderek önem kazanmakta ve *ALP*'nin; sıklıkla postprandial lipemi, artmış lipoprotein oksidatif hasarı, erken ateroskleroz, abdominal obezite ve diyabet öncesi insülin direnci ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (33,103).

Postprandial hipertrigliseridemi ve hiperinsülinemi, TG'den zengin sd LDL öncüllerini artırmakta ve insülin direnci ile sd LDL arasındaki ilişkinin gücüne dayanarak, artmış sd LDL partiküllerinin varlığı, MetS'u tanımlayan özellikler listesine eklenmiş bulunmaktadır (103).

Literatürde, MetS'lu hastalarda sd LDL-C düzeylerinin yükseldiğini gösteren çok sayıda çalışma bulunmakta (95,99,106,107) ve bu çalışmaların bir kısmında sd LDL-C düzeylerindeki artışın MetS komponent sayısıyla korele olduğu belirlendiğinden (106,107); sd LDL-C'nin hem MetS'un tanısında ve hem de şiddetinin belirlenmesinde bir *marker* olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca, yapılan çalışmalarda sd LDL partikül oluşumunu belirleyen en önemli faktörün TG düzeyi olduğu (106); sd LDL'nin TG ile pozitif, HDL ile negatif yönde ilişkili olduğu (34,107) bildirilmektedir. MetS'u olan/olmayan obezlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada da MetS varlığında sd LDL-C ve hsCRP düzeylerinde artış olduğu görülmektedir (99).

Nakano ve ark (95); T2DM ve diyabeti olan/olmayan MetS hastalarıyla yaptıkları çalışmada; MetS'lu hastaların hepsinde yüksek buldukları sd LDL-C düzeylerine diyabetin etkisinin olmadığını ve T2DM grubuna göre, MetS'lu hastalarda sd LDL-C'nin daha da yüksek olduğunu göstermişler ve sd LDL-C'nin MetS için önemini vurgulamışlardır.

Nakano ve ark (95)'nın çalışmasına benzer şekilde, bu çalışmada da diyabeti olan ve olmayan tüm MetS'lu hastalarda, sd LDL-C düzeylerinin yükseldiği bulundu. Ancak Nakano ve ark (95)'nın çalışmasından farklı olarak, diyabet varlığında MetS'lu hastalarda sd LDL-C'deki artışın daha da belirgin olduğu gözlendi. İnsülin direnci ve TG yüksekliğinin sd LDL oluşumundaki rolü göz önüne alındığında; diyabetik MetS'lu hastaların sd LDL-C düzeylerindeki belirgin artış, bu hastalarda TG ve HOMA-IR değerlerlerinin daha yüksek olmasına bağlanabilir.

Baskın olarak sd LDL partiküllerinin varlığı, genellikle yaş, cinsiyet, BKİ, TC, LDL-C, HDL-C ve TG gibi standart risk faktörlerinden bağımsız olarak, artmış KVH riski taşıyan bireylerin tanımlanmasında önemli olduğundan (108) ve NCEP Rehberi'ne göre LDL-C düzeyleri, "normal" olsa bile; baskın bir sd LDL varlığının, ateroskleroz gelişimi ve buna bağlı KVH riskini üç kat artırdığı (25,108) bilgisi dikkate alındığında; bu çalışmanın bulguları aterojenik dislipidemisi olduğu da gösterilen diyabetik MetS'lu hastaların, olmayanlara göre, çok daha büyük bir KVH riski taşıyabilecekleri şeklinde yorumlandı. Bu yaklaşımı destekler şekilde, Rizzo ve ark (109); MetS'lu hastalarda gradiyent jel elektroforeziyle yüksek buldukları sd LDL düzeylerinin, 2 yıllık izlemde kardiyo-serebro vasküler olayları öngörebildiğini bildirmişlerdir.

Enflamasyon, çeşitli uyaranlar tarafından değiştirilmiş homeostazisi düzeltmek için gerekli fizyolojik bir tepkidir. Ancak, enflamasyon kronikleşebilir ya da aşırı tepki, zararlı etkilere yol açabilir. Aşırı kilo ya da obezite durumunda, düşük dereceli kronik enflamasyon söz konusudur. Obezite sırasında enflamasyon oluşumu ve altında yatan moleküler mekanizmalar henüz tam olarak açıklanamamış olsa da; proenflamatuvar sitokinlerin merkezi bir rol oynadıkları bilinmektedir (27). Obezite, özellikle viseral obezite, başta proenflamatuvar sitokinler olmak üzere, birçok enflamatuvar mediyatörlerin aracılık ettiği geniş bir enflamatuvar cevapla karakterize edilmektedir (110). Enflamasyonu başlatan sinyalin aşırı beslenme olduğu ve bu uyaranın, adipoz doku, KC ve kas gibi metabolizmada yer alan dokularda, sitokin üretimine yol açarak, enflamatuvar cevabı tetiklediği düşünülmektedir (111). Adipoz dokuda, adipozite artışı ile birlikte, belirgin bir makrofaj infiltrasyonu olduğu; enflamatuvar tipteki bu makrofajların adipositler ile etkileşimi sonucunda, enflamatuvar sitokin ve adipositokinlerin salındığı da gösterilmiş bulunmaktadır (2,27).

Diğer taraftan düşük dereceli kronik enflamasyonun, MetS ve insülin direncinin bazı özellikleri ile ilişkili olduğu düşünülmekte (27) ve hatta bu enflamasyonun MetS'a bağlı artmış KVH riskini açıklayan patofizyolojik mekanizmalardan biri olabileceği öne sürülmektedir (27). Wellen ve Hotamışlıgil (110)'e göre, bu kronik enflamasyon, metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlara yol açmakta ve böylece insülin direnci, diyabet ve ateroskleroz gelişiminde rol oynamaktadır.

Son araştırmalar, abdominal obezite ve enflamasyonun, MetS'un arkasındaki itici güçler olduğunu göstermekte; MetS, abdominal obezite kaynaklı enflamasyon ve sistemik enflamasyonun eşlik ettiği, düşük derecede bir kronik enflamasyon durumu olarak tanımlanmaktadır (112). Ingelsson ve ark (113)'na göre; sistemik enflamasyon, MetS ve insülin direnci arasındaki ilişki, doğuştan gelen bağışıklık sistemiyle başlayan ve devam etmekte olan, viseral ve subkutan yağ dokusundan salgılanan IL–6 gibi sitokinlerin aracılık ettiği akut faz cevabını yansıtıyor olabilir.

MetS'da sistemik enflamasyonun varlığı, başta KC ve adipositlerde sentezlenen ve bir akut faz proteini olan CRP olmak üzere, ESR ve TNF-α, MCP-1, IL-1β, IL-6, IL-8 gibi bazı proenflamatuvar sitokinlerin artışı ile gösterilmektedir (27,112).

Literatürde, MetS'lu hastalarda ESR'nin ölçüldüğü çalışma sayısı az (114) olmakla birlikte; CRP düzeylerinin yükseldiğini gösteren çok sayıda çalışma (12,15,95,96,99, 113) mevcuttur.

Bu çalışmada da, diyabeti olan ve olmayan tüm MetS'lu hastalarda ESR düzeyleri, diyabet etkisi olmaksızın, yüksek bulundu. Diğer taraftan MetS'lu hastalarda hsCRP düzeylerinin yükseldiği, istatistiki olarak gösterilemese de; hastaların yaklaşık yarısında hsCRP değerlerinin ortancanın üzerinde olması, enflamasyonun lehine yorumlandı.

Diğer taraftan, çok sayıda enflamasyon biyomediyatörlerine sahip olan lökositlerin de, MetS'daki proenflamatuvar duruma katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (96).

Nilsson ve ark (115), İsveç'te 75 yaşında olan 396 MetS hastasını 10 yıl süreyle takip ettikleri prospektif çalışmada, MetS'un temel komponentleri ve yüksek bulunan lökosit sayısı arasında yapılan faktör analizleriyle, KVH risk faktörleri için düzeltmeler yapıldıktan sonra bile, bu parametrelerin 10 yıllık mortalite ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu belirlemişler ve lökosit sayısının MetS'un ayrı ayrı tüm komponentleriyle olan ilişkisinin, literatürde ilk defa bu çalışmayla gösterildiğini öne sürmüşlerdir. Nilsson ve ark (115)'na göre; MetS'un enflamasyonla ilişkilendirilmesini klinik olarak destekleyen ve hatta düşük dereceli enflamasyon ve MetS arkasındaki etiyoloji ve patogenezin daha iyi anlaşılmasını sağlayan bu bulgulara dayanarak; düşük dereceli enflamatuvar aktivitenin gösterilmesinde, hsCRP gibi, total lökosit sayısının da klinik değeri olabilir.

Total lökosit sayısı ve MetS arasındaki ilişki, tam olarak aydınlatılamasa da; lökositlerin farklılaşmasını uyaran aktif bir sitokin sisteminin hem artmış lökosit sayısına ve hem de insülin direncine katkıda bulunabileceği ya da aktif lökositlerden üretilen sitokinlerin insülin duyarlılığını azaltabileceği ya da MetS'da yükseldiği bilinen kortizol veya insülin gibi hormonların, kemik iliğinden nötrofil akışını artırarak ve dolaşımdan çıkışını azaltarak lökosit düzeylerinin yükselmesine yol açabilecekleri öne sürülmektedir (115-118).

Literatürde, MetS'lu hastalarda total lökosit sayısı verilen çalışmaların bir kısmında, ürik asit, ALT ve AST gibi rutin biyokimya bulguları da yer almaktadır (118, 119).

Şöyle ki, Kore'de 20–70 yaşlarında 5020 kişi üzerinde yapılan ve ATP III kriterlerine göre MetS prevalansı % 17.3 olarak bulunan popülasyon çalışmasında, yüksek bulunan lökosit sayısı, ALT ve ürik asit düzeylerinin MetS'un komponentlerine ilave edilebileceği öne sürülmüş ve ALT'nin başta HOMA-IR olmak üzere tüm MetS komponentleriyle ilişkili olduğu gösterilmiş ve prevalans için yapılan olası risk oranı (*odds ratio*) hesaplarına göre, ALT'nin lökosit ve ürik asitten daha güçlü olduğu bildirilmiştir (119). Kim ve ark (118)'nın çalışmasında yapılan tek değişkenli analizler; artan total lökosit sayısı ile APG, lipid profili, serum AST, ALT, GGT, fibrinojen, ürik asit, erkek cinsiyet, alkol tüketimi, BKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncının arttığını; buna karşılık sigara, yaş, HDL-C ve gelir düzeyinin azaldığını göstermiştir.

KC hasarı ve hepatik insülin direncinin göstergesi olarak kabul edilen ALT'nin yanı sıra AST'nin de obezlerde yükseldiğini bildiren Rodríguez-Hernández ve ark (27) tarafından, metabolik olarak aktif intraabdominal yağın hepatik enflamasyonu uyarabileceği ve artmış BKİ ve geniş bel çevresiyle yüksek AST ve ALT aktiviteleri arasında ilişki olabileceği öne sürülmektedir. Diğer taraftan, MetS'lu hastalarda hiperüriseminin varlığı, yapılan ilk MetS tanımında yer almaktadır (3). Ürik asit düzeyindeki artışla ilgili öne sürülen mekanizmalar arasında, insülin direncine bağlı olarak, ürik asitin böbrekler tarafından alınmasında ve atılımında bozukluk, artmış pürin sentezi ve endotelyal disfonksiyon sayılabilir (119).

Bu çalışmada da, MetS'lu tüm hastalarda ölçülen biyokimyasal parametreler içinde sadece ürik asit düzeyleri ile ALT ve AST aktiviteleri yüksek bulundu ve ürik asit düzeylerini etkilemeyen diyabet varlığında, ALT ve AST aktivitelerinin daha da yükseldiği görüldü. Bu bulgular, hastalarda var olduğu gösterilen insülin direnci, obezite ve enlamasyona bağlı olarak açıklanabilir. Ayrıca diyabeti olan MetS'lu hastalarda total lökosit sayısının ve HOMA-IR'nin daha yüksek olması, ALT ve AST aktivitelerindeki bu artıştan sorumlu olabilir.

MetS'de lökosit sayısının yükseldiğini gösteren çok çalışma (113,115,119) olmasına rağmen; diferansiyel lökosit sayımı ve MetS arasındaki ilişki, son zamanlarda dikkat çekici hale gelmektedir (96,116-118,120,121).

1872 diyabetik hastanın dahil edildiği bir çalışmada, ATP III kriterlerine göre MetS prevalansı % 73 olarak bulunmuş ve tanı kriterlerinin sayısı çoğaldıkça; total lökosit, nötrofil ve monosit sayılarında önemli derecede artış olduğu gösterilmiştir (117). Shim ve ark (116) tarafından MetS prevalansı % 76.5 olarak bulunan 822 diyabetik hasta üzerinde yapılan çalışmada, total lökosit sayısı arttıkça, MetS prevalansının da arttığı; total lökosit, nötrofil ve monosit sayılarının, MetS komponent sayısına paralel olarak yükseldiği ve MetS tanısı alan diyabetiklerde daha da yüksek olduğu bildirilmiş; ayrıca lökosit sayısının bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, TG, insülin ve HOMA-IR ile pozitif yönde ve HDL-C ile negatif yönde ilişkili olduğu gösterilerek, T2DM'de yüksek lökosit sayısı ile yansıtılan kronik enflamasyonun, MS komponent sayısı ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Kore'de 14–90 yaşları arasında 15654 gönüllünün katıldığı bir çalışmada yapılan lojistik regresyon analizleriyle yaş, cinsiyet, sigara/alkol tüketimi, eğitim ve gelir düzeyi için düzeltmeler yapıldıktan sonra, artan total lökosit, nötrofil ve lenfosit sayıları ile obezite, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi frekansının arttığı ve MetS komponentlerinin sayısı çoğaldıkça, total ve diferansiyel lökosit sayılarının da arttığı gösterilmiş ve normal sınırlarda olsa bile, total ve diferansiyel lökosit sayılarının MetS varlığı ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (118).

6513 sağlıklı Çinlinin altı yıl boyunca izlendiği ve 255'inin MetS tanısı aldığı longitudinal kohort çalışmasında, MetS ve MetS'un komponentlerinden obezite, dislipidemi ve hiperglisemi ile ilişkili bulunan total lökosit ve alt gruplarının, daha ileri MetS riskinin değerlendirmesinde ve MetS'un komponentlerine göre, KVH'nın öngörülmesinde daha erken *marker*ler olabileceği öne sürülmüştür (122)

Jialal ve ark (15) ile Kaur ve ark (96) tarafından yapılan çalışmalarda, KVH ve diyabeti olmayan, yeni tanı almış (nascent) MetS'lu hastalarda total lökosit ve nötrofil sayıları, yaş, cinsiyet ve adipozite (BKİ ve bel çevresi)'ye göre düzeltme yapıldıktan sonra bile, önemli ölçüde yüksek bulunmuştur.

Benzer şekilde, obeziteyi kronik enflamasyon durumu olarak tanımlayan ve yüksek lökosit düzeylerinin enflamasyona eşlik ettiğini öne süren Dixon ve O'Brien (120), % 71'i MetS ve % 17'si T2DM tanısı alan 477 obez üzerinde yaptıkları geniş kapsamlı çalışmada; MetS'lu hastalarda yaş, cinsiyet ve BKİ'ye göre düzeltilen total lökosit ve nötrofil sayılarının yüksek olduğunu ve nötrofil ile insülin düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunduğunu göstermişlerdir.

Nötrofillerdeki artışın yanı sıra, enflamasyonun basit ve güvenilir bir göstergesi olarak tanımladıkları nötrofil/lenfosit oranını, MetS'lu hastalarda yüksek bulan Büyükkaya ve ark (121); komponent sayısı arttıkça daha da yükselen bu oranın, hastalığın şiddetini yansıttığını öne sürmüşlerdir.

Literatürle uyumlu olarak, bu çalışmaya dahil edilen yeni tanı almış tüm MetS hastalarında da, total lökosit, nötrofil ve monosit sayılarının, sağlıklı gönüllülerden yüksek olduğu belirlendi. Total lökosit sayısının sadece diyabeti olan MetS'lu hastalarda istatistiki öneme sahip olması, literatürdeki tanı kriterlerinin sayısı çoğaldıkça; lökosit sayılarında artış olduğu bulgusunu desteklediği ve ayrıca diyabetin enflamasyonla olan güçlü ilişkisini yansıttığı şeklinde değerlendirildi. Çalışmaya alınan MetS hastalarında, ESR'de artış ve enflamasyonun lehine CRP düzeylerinin varlığının yanı sıra; yüksek total lökosit, nötrofil ve monosit sayıları, hastalığın kronik seyirli, enflamatuvar bir hastalık olduğunu göstermesi bakımından önemli bulundu.

Monosit/makrofaj aktivatörü olarak tanımlanan neopterin, SOR'un sitotoksik etkilerini artırarak, ekstraselüler sitotoksik savunma mekanizmalarının oluşmasına katkıda bulunmaktadır (60).

Romatoid artrit, tiroidit, tip 1 diyabet gibi oto immün hastalıklarda yükseldiği gösterilen neopterin düzeyleri (60), MetS'lu hastalarda da yüksek bulunmuş (123-125) ve neopterin düzeylerindeki bu artış, hastalardaki monosit aktivasyonu ile açıklanmıştır.

MetS prevelansının yüksek olduğu 592 gönüllüde yapılan bir çalışmada, MetS'lu hastalarda yüksek bulunan neopterin düzeyleri, bel çevresi ve HOMA-IR ile pozitif; buna karşılık HDL-C ile negatif yönde ilişkili bulunmuş ve neopterinin, MetS'un komponentleri olan obezite, dislipidemi ve insülin direncinin enflamasyonla ilişkisini yansıttığı şeklinde değerlendirilmiştir. Ayrıca, altı yıl boyunca izlenen MetS'lu 113 hastada, artmış neopterin düzeylerinin, mortalite riskiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (125).

Bu çalışmada da, literatürle uyumlu olarak, diyabeti olan ve olmayan MetS'lu hastaların hepsinde neopterin düzeyleri yüksek bulundu. Bu hastalarda neopterin düzeylerine paralel şekilde monosit sayılarının da yükseldiği belirlendiğinden, neopterin düzeylerindeki artış, monosit aktivasyonunun ve buna bağlı olarak enflamasyonun göstergesi olarak değerlendirildi.

Bu çalışmada, ayrıca diyabeti olan ve olmayan tüm MetS'lu hastalarda enflamasyonun varlığı, yüksek resistin düzeyleriyle de desteklendi. İnsülin direncine ve enflamasyona yol açan adipoz doku ürünlerinden olan resistin (2, 110); başlıca adipoz dokunun içinde ve dışında bulunan mononükleer hücreler tarafından sentezlense de (38,40); obezite durumunda adipositlerden resistin salınımının arttığı (2) ve resistinin adipoz dokuda proenflamatuvar sitokinlerin sentezini uyararak enflamasyonu tetiklediği ve insülin direncine aracılık ettiği düşünülmektedir (38).

Resistinle ilgili literatür taraması yapıldığında, MetS'lu hastalarda resistin düzeyleri genellikle yüksek (102,126–128) ya da değişmemiş (101, 129) olarak bulunmuş olsa da; bu çalışmaların bir kısmı diyabetin var olup olmamasına göre değerlendirildiğinde; diyabeti olmayan MetS'lu hastalarda resistin düzeylerinin yükseldiği (126); buna karşılık, diyabeti olan hastalarda hem yükseldiği (129) ve hem de değişmediği (101) bildirilmiştir. Ayrıca yüksek resistin düzeyleri, MCP-1 ve lökosit sayısı (126), hipertansiyon (102, 127),TG (127,128), HOMA-IR ve antropometrik değerler (127) ile pozitif, buna karşılık HDL-C (127,128) ile negatif yönde ilişkili bulunmuş ve resistinin enflamasyon (126) ve insülin direncine (127) yol açabileceği öne sürülmüştür.

KVH ve diyabeti olmayan, yeni tanı almış MetS'lu hastalarda total lökosit ve nötrofillerin yanı sıra, monosit sayılarının da yüksek bulunduğu Kaur ve ark (96)'nın çalışmasında; adipoziteye göre düzeltme yapıldığında, monositler için istatistiki farkın ortadan kalkması, MetS'da total lökosit sayısındaki artışın başlıca nötrofil kaynaklı olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Bu bulgulara göre, nascent MetS'da nötrofildeki artış nedeniyle yükselen total lökosit sayısının, diyabet ve KVH gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür.

Bu çalışmada da, Kaur ve ark (96)'nı destekler şekilde, MetS'lu hastalarda yüksek bulunan total lökosit, nötrofil ve monositlerden sadece nötrofillerin diyabeti olan hastalarda daha da yüksek bulunması, MetS'lu hastalarda nötrofil aktivasyonunun varlığını gösterebileceği gibi, bu aktivasyonun diyabet gelişiminde rol oynadığını da kanıtlayabilir.

Başlıca fonksiyonu, solunum patlaması sırasında, antimikrobiyal ajanları oluşturmak olan MPO; nötrofillerde ve daha az miktarda monositlerde bulunduğundan (58); nötrofil aktivasyonunun göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Solunum patlaması sırasında gerçekleşen degranülasyonla, aktif nötrofillerden $O_2\cdot$ ve H_2O_2 gibi SOR türevleri ile birlikte laktoferrin, lizozim, elastaz, eozinofil katyonik protein gibi granüler proteinler ve MPO da plazmaya salınmaktadır (50,58). Nötrofillere spesifik olan MPO'nun (50), plazmada yüksek düzeyde bulunması, nötrofil degranülasyonunu ve aktivasyonunu gösterecek; başka bir ifadeyle, oksidatif hasar oluşturabilen aktif nötrofillerin varlığını yansıtacaktır.

NO tüketimine yol açarak endotelyal disfonksiyon ve aterosklerotik plak oluşumunda rol oynadığı bilinen (50) ve KVH için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilen (58,59) MPO konsantrasyonu/aktivitesi, MetS'lu hastalarda genellikle yüksek bulunmuştur (130).

T2DM olan 290 hasta, plazma MPO konsantrasyonlarına göre üç gruba ayrıldığında, en yüksek grupta yer alan diyabetiklerin yarısı, MetS tanısı alırken; bu oran diğer gruplarda daha düşük bulunmuş ve plazma MPO ile sistolik kan basıncı arasında pozitif yönde bulunan ilişkinin, obezite ve MetS varlığında daha güçlü olduğu bildirilmiş ve vasküler endotelyal sistemde MPO aktivitesiyle azalan NO düzeylerinin hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabileceği ifade edilmiştir (130).

Robert ve ark (131), üç hafta süreyle diyet ve egzersiz programı uygulanan MetS'u olan ve olmayan obezlerde, MPO konsantrasyonunun yanı sıra BKİ, HOMA-IR değerlerinin ve fluorometrik yöntemle ölçülen süperoksit ve H_2O_2 üretiminin de azaldığını, buna karşılık NO düzeylerinin yükseldiğini tespit etmişler ve yaşam tarzı değişikliğinin endotelyal disfonksiyonda düzelme sağladığını belirtmişlerdir. Benzer şekilde Yiğiner ve ark (132), ATP III kriterlerine göre tanımlanan MetS'lu hastalara, plasebo kontrollü olarak bir ay süreyle verilen ksantin oksidaz inhibitörü allopürinolün MPO aktivitesini düşürdüğünü göstermişler ve allopürinolle sağlanan MPO'daki azalmanın KVH gelişimini azaltabileceğini ifade etmişlerdir.

MPO ile katalizlenen stabil oksidasyon ürünlerinden olan nitrotirozinin, Kaur ve ark (96)'nın çalışmasında hem total lökosit ve hem de nötrofil sayılarıyla pozitif yönde ilişkili olması, Jialal ve ark (15)'nın çalışmasında nitrotirozin düzeylerinin yüksek bulunması, Robert ve ark (131)'nın çalışmasında, diyet ve egzersizle MPO aktivitesinin yanı sıra SOR üretimi baskılanırken NO düzeylerinin yükselmesi; MetS'lu hastalarda MPO aktivitesinin yüksek olduğunu göstermekte ve daha da önemlisi, MPO'nun organizmada başlıca nötrofillerde ve daha az miktarda monositlerde bulunduğu dikkate alındığında, bu bulguların hepsi, MetS'da nötrofil aktivasyonunun varlığını kanıtlayabilir.

Bu çalışmada da, literatürü destekler şekilde, diyabetin katkısı olmaksızın, artmış lökosit, monosit ve nötrofil sayılarıyla birlikte, MetS'lu hastalarda plazma MPO aktivitesinin yükseldiği belirlendiğinden; MetS'da nötrofil aktivasyonun varlığı gösterilmiş oldu.

Bu çalışmada, enflamasyonu yansıtan tüm parametreler birlikte değerlendirildiğinde; total lökosit, monosit ve nötrofil sayıları ile birlikte, monosit aktivasyonunun göstergesi olan neopterin düzeyleri ve başlıca monosit/makrofajlardan salınan resistin düzeyleri ile nötrofil aktivasyonunun göstergesi kabul edilen plazma MPO aktivitesinin tüm MetS'lu hastalarda yüksek bulunması; ESR'nin yüksek ve CRP'nin enflamasyon lehine olması; ayrıca bel/kalça oranı ve bel çevresi genişliğiyle yansıtılan abdominal adipozitenin varlığı, MetS'un obezite ile ilişkili enflamatuvar bir hastalık olduğunu göstermesi bakımından önem taşımaktadır.

Genellikle Mets'lu hastalarda gözlenen metabolik değişikliklerin altında yatan ana patojenik mekanizmanın, insülin direnci olduğu kabul edilse de; düşük derecede kronik enflamasyon ve artmış oksidatif stresin; ateroskleroz, enflamasyon, endotel disfonksiyonu, hipertansiyon ve T2DM dahil olmak üzere MetS ile ilgili belirtilerin ortaya çıkmasında, önemli olduğu kabul edilir. Bu veriler, oksidatif stresin sonuç olmaktan çok, bu kronik hastalıkların patolojisinde erken bir olay olabileceğini göstermektedir (7,96, 133–135).

Yasunari ve ark (136)'nın nötrofil ve monositlerde flow-sitometrik yöntemle SOR oluşumunu gösterdikleri, görünürde sağlıklı 529 kişinin katıldığı çalışmada, ayrıca CRP, HOMA-IR ve yaş, cinsiyet, BKİ, TG, LDL-C, HDL-C, kan basıncı, HbA1c gibi geleneksel risk faktörleri de ölçülmüştür. Bu parametrelerle yapılan çoklu regresyon analizleri, nötrofil kaynaklı oksidatif stres ile kan basıncı ve HbA1c arasında; monosit kaynaklı oksidatif stres ile CRP arasında anlamlı korelasyonların olduğunu göstermiş ve bu bulgular, hipertansiyon ve diyabetin nötrofil ve monositlerde oksidatif stresi artırabileceği; CRP'nin de monosit kaynaklı oksidatif stres ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Kaur ve ark (96), nascent MetS'lu hastalarda hem total lökosit ve hem de nötrofil sayılarının, HOMA-IR ve hsCRP ile pozitif yönde ilişkili olduğunu göstermişler ve aktif nötrofillerin insülin direnci, artmış enflamasyon ve oksidatif stresi teşvik ederek MetS patofizyolojisine katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir.

Kaur ve ark (96)'na göre, enfeksiyon ya da çeşitli proenflamatuvar mediyatörlerin varlığında aktifleşen nötrofillerin, sitokin ve kemokin salınımının yanı sıra; NADPH oksidaz yoluyla ürettikleri serbest radikalller, hedef dokularda protein, lipoprotein, DNA ve lipid gibi biyomoleküllerde oksidatif hasar oluşturabileceklerdir.

Nötrofiller, monositler ve makrofajlar, SOR üretimi bakımından yüksek aktiviteye sahip olan hücrelerdir. Bu fagositik hücrelerde, solunum patlaması sırasında aşırı miktarda radikal üretildiği gibi, daha ileri etkileşimlerle, çok daha güçlü oksidanlar da oluşabilmektedir. Organizmada solunum patlaması sırasında tüketilen O_2'nin hepsi, membrana bağlı NADPH oksidaz ile $O_2^{\cdot}$'ne dönüştürülmekte ve $O_2^{\cdot}$'nin spontan/enzimatik dismutasyonu ile açığa çıkan H_2O_2 de MPO tarafından halidlerin oksidasyonunda kullanılmaktadır. (50,58).

Jialal ve ark (15)'nın, nascent MetS'da monosit aktivasyonunun olduğunu gösterdikleri çalışmada, monositlerden IL-1β, IL-6, IL-8 gibi enflamasyon biyomediyatörlerinin yanı sıra; artmış NADPH oksidaz aktivitesine bağlı olarak süperoksit radikallerinin salındığı da bildirilmiştir.

MetS'lu hastalarda, monosit aktivasyonunun varlığı, Fortuño ve ark (134)'nın çalışmasında da gösterilmiştir. ATP III kriterlerine göre tanımlanan ve % 38'i diyabetik olup % 21'i hipoglisemik ajan kullanan MetS'lu 56 hasta ile hipertansiyon, obezite, dislipidemi ya da diyabet gibi KVH risk faktörlerinden sadece bir veya ikisine sahip olan ve KVH risk grubu olarak tanımlanan gönüllüler üzerinde yapılan çalışmada; KVH risk grubuna göre, MetS'lu hastalarda monosit NADPH oksidaz sentezi ve aktivitesinin ve buna bağlı olarak $O_2^{\cdot}$ üretiminin arttığı; insülin ve HOMA-IR'nin MetS'lu hastalarda yüksek olduğu ve insülinin NADPH oksidaz ile pozitif yönde ilişkili olduğu ve NADPH oksidaz sentezini de artırdığı gösterilmiştir. Fortuño ve ark (134), bu bulgulara dayanarak, MetS'lu hastalarda yüksek fagositik NADPH oksidaz aktivitesinin oksidatif stres ve aterosklerozdan sorumlu olabileceği; ayrıca hiperinsülineminin NADPH oksidaz aktivitasyonu aracılığıyla oksidatif strese katkıda bulunabileceği sonucuna varmışlardır. Diğer taraftan MetS'lu hastaların % 38'inin diyabetik olduğu dikkate alındığında; diyabetin de kısmen oksidatif stresten sorumlu olabileceği düşünülebilir.

Oksidatif stresin, KVH ve insülin direncini bağlayan potansiyel bir mekanizma oluşturduğunu göstermek amacıyla; Fortuño ve ark (135)'nın MetS'lu 125 hastada yaptıkları başka bir çalışmada, insülin direnci saptanan 56 hastada plazma matriks metalloproteinaz-9 (aterotrombotik bağımsız bir risk faktörü) düzeyleri de yüksek bulunmuş ve insülin direncinin monosit-NADPH oksidaz sentezini ve $O_2^{\cdot}$ üretimini artırdığı gösterilmiş ve bu bulgulara göre matriks metalloproteinaz-9 ile insülin direnci birlikteliğinin, MetS'lu hastalarda KVH riskini artıracağı sonucuna varılmıştır.

Yubero-Serrano ve ark (133), MetS'lu hastalarda artmış sistemik oksidatif stresin, viseral yağ birikimi ve diğer antropometrik değişkenlerdeki artışla yakından ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Benzer şekilde, Furukawa ve ark (137), obez farelerden kültürü yapılan adipositlerde yüksek SYA düzeylerinin NADPH oksidaz aracılı $O_2^{\cdot}$ üretimini artırdığını göstermişlerdir. Furukawa ve ark (137)'na göre, adipositlerde SOR oluşumu ve birikimiyle başlayan lokal oksidatif stresin, SOR'un kan dolaşımı yoluyla KC, iskelet kası ve aort gibi diğer organlara zarar verecek boyutta sistemik oksidatif strese yol açması, obeziteyle birlikte bulunan MetS'un altında yatan en önemli nedenlerden biri olabilir.

SOR üretimi üzerinden oksidatif stresin gösterilmesi, hem zaman alıcı ve hem de ekipman gerektirdiğinden; genellikle klinik araştırmalarda SOR türevleri yerine, plazma ve dokularda protein, lipoprotein, DNA ve lipid gibi biyomoleküllerde SOR etkisiyle oluşan oksidatif hasar ürünleri, oksidatif stres *markeri* olarak kullanılmakta; ancak bu ürünlerin ölçümü, henüz standardize edilmemiş yöntemlerle yapılmaktadır.

Son yıllara kadar, MetS hastalarında *in vivo* oksidatif stresin varlığı, genellikle MDA gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin ya da enzimatik/nonenzimatik antioksidanların ölçümüne dayanarak gösterilmiştir. Genellikle MetS hastalarının plazmasında MDA seviyelerinin yüksek olduğu (12) bildirilse de, değişmediğini gösteren çalışmalar da vardır (138). Yarı ömrünün kısalığı, stabil olmayışı, spesifite ve sensitivitesi düşük yöntemlerle ölçülmesi; MDA sonuçlarının güvenilirliğini etkilemektedir (10). Diğer taraftan MetS hastalarında ölçülen antioksidan aktivitelerle ilgili bulgular da çelişkilidir. Örneğin, plazma SOD aktivitesi yüksek (133,139) veya düşük (138) olarak; GSH-Px aktivitesi de benzer şekilde plazmada yüksek (133), değişmemiş

(139) ya da düşük (138,100) olarak saptanmıştır. Bu nedenle, oksidatif stresin gösterilmesinde, MDA ve antioksidan enzim aktivitelerinin yerine, daha stabil ve uzun ömürlü parametrelere olan gereksinim, giderek artmaktadır.

Diğer taraftan, DNA, lipid ya da protein ürünlerinin belirlenmesinde, oksidatif hasara yol açan SOR'un türü de önemlidir. Örneğin, aktif nötrofillerden salınan MPO, ekstraselüler ortamda H_2O_2 ve Cl^- ile HOCl oluşturabilen tek enzimdir (50, 58) ve HOCl, hem biyomolekülleri doğrudan oksitleyebilmekte ve hem de uzun ömürlü oksidanlar olarak tanımlanan kloraminlerin oluşumuna yol açmaktadır (48).

Kan plazmasında bulunan SOR türleri içerisinde, en reaktif ve en toksik ajan olan HOCl (50) için, başlıca hedefin proteinler olduğu; lipid ya da DNA gibi biyomolekülleri çok az modifiye edebildiği bildirilmektedir. Diğer radikallere göre, çok daha uzun ömürlü olan klorlu oksidanların başlıca hedefi, membran proteinleri ve onların tiyol gruplarıdır (48). Bu nedenle, SOR türevi olarak başlıca HOCl'nin üretildiği durumlarda, oksidatif stresin ortaya konulmasında protein oksidasyon ürünleri kullanılmalıdır (10).

Organizmada tiyol grupları üzerinden gerçekleşen S-nitrozilasyon gibi reversibl protein modifikasyonları olsa da; oksidatif stresin, proteinleri genellikle irreversibl ve nonenzimatik olarak modifiye ettiği bilinmektedir. Oksidasyona maruz kalan bazı proteinlerin proteolize karşı dirençlerinin artması ve böylece yarı ömür ve stabilitelerinin uzun olması, lipid peroksidasyon ürünlerine göre nispeten daha erken aşamada oluşmaları, potansiyel toksik etkiler oluşturabilen çapraz bağlanma ve/veya agregasyon ürünlerinin birikimine yol açmakta ve bu nedenle günümüzde oksidatif stres *marker*'ı olarak, oksidanlarla indüklenen protein hasarının kantitatif ölçümüne dayanan protein oksidasyon ürünlerinin kullanımı giderek artmaktadır (7.10).

Karbonilasyon gibi, proteinlerin oksidatif modifikasyonları; hidroksi, peroksi, alkoksi, hidroperoksi, hipoklorik asit ve peroksinitrit gibi SOR türevleri varlığında direkt olarak veya karbohidrat ve lipidlerin oksidasyonundan oluşan MDA, 4-HNE, akrolein, ketoamin, ketoaldehit ve deoksiozon gibi birçok RCC varlığında indirekt olarak gerçekleşebilir. Bu yol, protein üzerinde CML, pentozidin gibi AGE veya MDA-lizin, 4-HNE-protein gibi ALE oluşumuyla sonuçlanır (**7**).

Protein karbonilasyonu, irreversibl bir oksidatif protein modifikasyonu olduğundan, onarılamayan karbonillenmiş proteinler; genellikle hasarlı-modifiye protein yapıları şeklinde, organizmada birikeceklerdir (10). Proteinlerdeki karbonil grubunun miktarı ile oksidatif stres kaynaklı protein hasarı arasında çok yüksek bir korelasyon bulunduğundan; biyolojik örneklerde PCC düzeylerinin tayini, oksidatif protein hasarının derecesini belirlemede iyi bir gösterge olarak kabul edilmektedir (10,64).

Yapılan literatür taramasında MetS'da PCC'nin arttığını (12,100,140) veya değişmediğini (97) gösteren çalışmalar mevcuttur.

Meaney ve ark (140), diyabeti olmayan MetS'lu 60 hastada yüksek buldukları plazma PCC düzeylerinin; bir yıl süreyle metformin kullanımını takiben düştüğünü gözlemleyerek, karbonil gruplarıyla reaksiyon veren metformin gibi guanidin bileşiklerinin AGE oluşumunu önlediğini ifade etmişlerdir.

Cardona ve ark (100), MetS'u olan ve olmayan hipertrigliseridemik 72 hastada yüksek buldukları bazal PCC düzeylerinin, hasta grupları arasında fark olmaksızın, 60 g yağ yüklemesini takip eden 3. saatte daha da yükseldiğini gözleyerek, postprandiyal hiperlipidemide yüksek SYA düzeyleri nedeniyle, mitokondriyal SOR oluşumunun arttığını öne sürmüşler ve Li ve ark (105)'nın çalışmasına benzer şekilde, hipertrigliserideminin, oksidatif strese olan katkısının antropometrik ölçümlerden daha büyük olduğu sonucuna varmışlardır.

Himmelfarb ve ark (88), eşit konsantrasyonda H_2O_2 ve HOCl ile inkübe edilen normal plazma örneklerinde, *in vitro* PCC oluşumunun H_2O_2 ile % 6 ve HOCl ile % 712 oranında arttığını göstermişlerdir. Bu nedenle, SOR türevi olarak başlıca HOCl'nin üretildiği durumlarda, PCC oluşumu kaçınılmaz olacaktır. Bu çalışmada da gösterildiği gibi, MetS hastalarında plazma PCC düzeylerinin yüksek bulunması; MPO-HOCl-aracılı oksidasyon reaksiyonlarının, bu hastalarda oksidatif ve karbonil strese yol açan başlıca kaynak olduğunu destekleyen önemli bulgulardır.

Diğer taraftan, MPO aracılı oksidatif modifikasyon sonucunda, karbonil bileşiklerini taşıyan albümin gibi plazma proteinlerinin, aynı zamanda nötrofil aktivasyonunu başlatan proenflamatuvar mediyatörler oldukları ve enflamasyonun şiddetini artırdıkları da bildirilmektedir (141).

Başta albümin olmak üzere, fibrinojen ve lipoproteinler gibi plazma proteinleriyle de oluşabilen AOPP (67); oksidatif aktivite göstermediği, çok miktarda karbonil grupları, ditrozin, disülfid köprüleri ve pentozidin aracılı kovalent çapraz bağlar içerdiği için, protein oksidasyonunun son çapraz bağlanma ürünleri olarak kabul edilmekte (68) ve nitrozatif stres indikatörü olarak da tanımlanmaktadır (7).

Tüm SOR türleri içinde, en çok HOCl'in *in vitro* AOPP oluşumuna yol açtığı bildirilmektedir. AOPP oluşumunu açıklamak üzere yapılan *in vitro* çalışmalarda H_2O_2 ya da HOCl ve kloraminler gibi klorlu oksidanların eşit konsantrasyonlarıyla inkübe edilen saf albümin veya plazma örneklerinde; sadece klorlu oksidanların konsantrasyonuna bağlı olarak, AOPP oluşumunun ve tirozin ile karbonil içeriğinin arttığı gösterilmiştir (69,142).

In vivo klorlu oksidan üretimi, yüksek MPO aktivitesine sahip nötrofillerin bir özelliğidir (50). Bu nedenle, AOPP oluşumunda *in vivo* tek kaynağın, aktif nötrofillerden salınan HOCl ve kloraminler olduğu; HOCl'nin kloraminleri oluşturmak üzere endojen aminlerle reaksiyona girdiği ve kloraminlerle okside olan proteinler üzerinde AOPP oluştuğu bildirilmekte (69) ve AOPP'nin nötrofil kaynaklı oksidatif hasarın gösterilmesinde, spesifik bir *marker* olduğu öne sürülmektedir (68,69,67).

Literatürde MetS'da AOPP'nin yükseldiğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (13,123,140,143).

Venturini ve ark (143), BKİ değeri 25 – 29.9 kg/m^2 olan 73 gönüllüyü MetS'u olan ve olmayan şeklinde gruplandırdıklarında, AOPP düzeylerinin MetS'lu grupta daha yüksek ve ürik asitle korele olduğunu göstermişler ve bu hastalarda plazmada redoks dengesinin de bozuk olduğunu öne sürmüşlerdir.

Meaney ve ark (140), plazma PCC'nin yanı sıra AOPP düzeylerini de yüksek buldukları diyabeti olmayan MetS'lu hastalarda; metformin kullanımını takiben, AOPP düzeylerinin de düştüğünü gözlemişler ve karbonil gruplarıyla reaksiyon veren metformin gibi guanidin bileşiklerinin AGE oluşumunu önlediğini ifade etmişlerdir.

Beslenme düzenine göre gruplandırılan 136 sağlıklı gönüllüde, neopterin, CRP, lipid paneli, AGE, AOPP, MDA ve antioksidanlar gibi birçok parametrenin ölçüldüğü ve demografik özelliklerin değerlendirildiği bir çalışmada, çoklu regresyon analizi ile AOPP düzeylerinin, komponent sayısına göre MetS risk faktörlerini belirlemede, en önemli bağımsız etken olduğu bildirilmiştir (123).

MetS'lu hastalarda AOPP'yi yüksek bulan Korkmaz ve ark (13), AOPP düzeyleri ile APG, HbA1c, TG, insülin, HOMA-IR değerleri arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada da, MetS'lu hastaların hepsinde yüksek plazma MPO aktivitesi ve PCC düzeylerinin yanı sıra, AOPP düzeyleri de yüksek bulundu. Yüksek MPO içeriklerinden dolayı, klorlu oksidanların başlıca kaynağını oluşturan nötrofillerin, MetS'lu hastaların plazmasında AOPP oluşumundan sorumlu oldukları düşünülebilir.

Diğer taraftan, üremik hastalarda plazma AOPP düzeyleri ile neopterin, TNF-α ve solubl TNF-α reseptörleri arasında bulunan pozitif ilişki; AOPP'nin monosit aktivasyonuyla da oluşabileceğini göstermektedir (144). Ayrıca, mononükleer fagositleri bizzat aktive eden AOPP'nin, nötrofiller ve monositler arasında sitokin benzeri proenflamatuvar mediyatörler gibi davrandığı ve oluşumlarına neden olan enflamatuvar durumun kronikleşmesine yol açabildiği öne sürülmektedir (142).

AOPP'nin nötrofiller ve monositler arasında sitokin benzeri mediyatörler olduğu (142) bilgisi dikkate alındığında; bu çalışmada da gösterildiği gibi, MetS'lu hastalarda neopterin düzeylerindeki artış, AOPP düzeyleriyle ilişkilendirilerek de açıklanabilir. Şöyle ki; üremik hastalarda, yüksek plazma AOPP düzeyleri ile neopterin arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmesine rağmen (144); *in vitro* şartlarda neopterin ile inkübe edilen normal ve üremik plazmalarda AOPP düzeyinin değişmediği belirlenmiştir. Bu bulgular, üremik hastalarda olduğu gibi, MetS'lu hastalarda da, *in vivo* nötrofil aktivasyonu sırasında MPO-aracılı oksidasyonla oluşan AOPP'nin, başlıca hedefi olan monositlerde solunum patlamasını ve neopterin sentezini başlatabileceği ve böylece enflamasyonun yayılmasında rol oynayabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Diğer taraftan, her ikisi de oksidatif stres varlığında oluşan AOPP ve AGE proteinleri arasındaki yapısal benzerlik nedeniyle, AOPP'nin de, proenflamatuvar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin indüksiyonu gibi, AGE'ye benzer biyolojik aktivite

gösterdiği ve hatta AGE reseptörü (RAGE)'ne bağlandığı ve böylece AGE ve AOPP'nin benzer klinik sonuçlara yol açtıkları bildirilmektedir (70,142). Bununla beraber AOPP, akut oksidatif stresi daha iyi tanımlarken; AGE, iyi bir kronik hasar göstergesi olarak kabul edilmektedir (70). Ditirozin ve AGE ile ilişkilendirilen AOPP oluşumu, lipid peroksidasyonundan da bağımsızdır (7).

Biyolojik sistemlerde biriken AGE ve AOPP'nin membranlar ve endotelde oluşturdukları hasar nedeniyle, diyabetik komplikasyonlarda (67,70) ve KVH'da (70) rol oynadıkları gösterilmiştir.

Diyabette AOPP oluşumu, glikoksidasyon reaksiyonlarıyla AGE oluşumuna, oksidan - antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulmasına ve enflamasyon varlığına dayandırılmaktadır. Diyabetik hastalarda AOPP düzeylerinin, sağlıklılara göre yaklaşık iki kat daha yüksek olduğu bildirilmekte ve hastalığın kronik seyri, zayıf glisemik kontrol, dislipidemi ve özellikle nefropati gibi diyabetik komplikasyonların varlığı, AOPP düzeylerinde dalgalanmalara yol açmaktadır (67).

Kolousova ve ark (145); T2DM'de AOPP ve AGE düzeylerinin yükseldiğini ve oksidatif stresin, AGE oluşumunda rol oynadığını öne sürmüşlerdir. Çakatay ve ark (146); retinopati, nefropati, nöropati gibi komplikasyonları olmayan, buna karşılık zayıf glisemik kontrolü olan diyabetik hastalarda, PCC, AOPP ve lipid hidroperoksit düzeylerini yüksek, AOPP'nin glisemik kontrolle korele olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada da, diyabeti olan MetS'lu hastalarda, AOPP düzeylerinin olmayanlara göre daha yüksek bulunması, AOPP oluşumunda diyabetin önemini vurgulamakta ve diyabet varlığında oksidatif stresin yanı sıra karbonil stresin de hastalığın seyrine katkıda bulunduğunu göstermektedir.

AOPP gibi, İMA da, oksidatif olarak modifiye olmuş bir albümin türevidir (72). İMA oluşumu SOR ile ilişkilendirilmekte ve özellikle $HO^{\cdot}$ radikali, hipoksik şartlarda albüminin metal bağlama kapasitesini azaltan değişikliklerden sorumlu tutulmaktadır (75). İskemiyle birlikte dakikalar içinde yükselen İMA düzeyleri, miyokardiyal iskemi tanısında, lisanslı ACB® testiyle, bir kardiyak *marker* olarak kullanılmakla beraber; KVH dışındaki hastalıklarda da yükseldiği belirlendiğinden, günümüzde bir oksidatif stres *markeri* olabileceği öne sürülmektedir (72,147).

T2DM (148) ve hiperkolesterolemili hastalarda (147) yüksek bulunan İMA düzeyleri, İMA'nın kardiyak dışı kaynaklı da olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Komplikasyonların yanı sıra glisemik kontrolü kötü olan diyabetiklerde İMA düzeylerinin yüksek olduğu görülmüş; HbA_{1C} ve İMA düzeyleri arasındaki korelasyona dikkat çekilmiş ve hipergliseminin tetiklediği kronik oksidatif stresin, diyabetik hastalarda albüminin kobalt bağlama yeteneğinde azalmaya neden olarak İMA oluşumunu artırdığı ileri sürülmüştür (148). İMA'nın akut enfeksiyonda da arttığı bilinmektedir (72).

Yapılan literatür taramasında sadece tek bir çalışmada MetS hastalarında serum İMA düzeylerinin ölçüldüğü belirlendi**.** Valle Gottlieb ve ark (14)'nın çalışmasında, ATP III kriterlerine göre tanımlanan MetS'lu 74 hastada yüksek bulunan İMA düzeylerinin periferal oksijenasyon yetersizliğini ve düşük dereceli enflamasyonu gösterdiğine dikkat çekilmiş; ayrıca MetS ve İMA arasındaki ilişkinin yaş, cinsiyet, diyabet ve hiperkolesterolemiden bağımsız olduğu belirlenmiştir (14).

Bu çalışmada da sağlıklı gönüllülere göre, MetS'lu hastalarda nispeten düşük bulunan albümin düzeylerine orta derecede yüksek İMA değerleri eşlik etmektedir. Absorbans ünitesi (ABS Ü) ve albümin tarafından bağlanamayan kobalt (% serbest Co) olarak gösterilen İMA değerleri, belki de MetS hastalarında potansiyel KVH riskini göstermesi bakımından da önem taşımaktadır.

Gaze ve ark (75), İMA değerlerinin serum albümin düzeyindeki değişikliklerden etkilendiğini, düşük albümin düzeylerinde ($\leq$ 3.4 g/dL) İMA ile albümin arasında negatif yönde güçlü bir korelasyon olduğunu, referans aralık içinde bulunan albümin düzeylerinde ise bu korelasyonun azaldığını bildirmişlerdir. Hipoalbüminemik hastalarda iskemi dışında, albümin düşüklüğü de yüksek sonuçlara neden olduğundan, İMA değerlerini yorumlarken albümin düzeylerinin dikkate alınması gerektiğini vurgulamışlardır. Bu çalışmada, MetS'lu hastalarda nispeten düşük bulunan albümin düzeylerinin, 3.4 g/dL'nin üzerinde olması nedeniyle, İMA değerlerinin albümine göre düzeltilmesine gerek duyulmadı.

Oksidatif stres ve özellikle karbonil stres varlığında, organizmada *in vivo* protein oksidasyonunun bir diğer örneği de pirrolize proteinlerin oluşumudur. Lipid peroksidasyonu ürünleri olan MDA gibi dikarbonilik aldehitler ile 4-HNE, 4-ONE, hidroksi-alkenal, epoksi-alkenal gibi doymamış aldehitler ve izoketaller; proteinler üzerinde intra- ya da inter-moleküler çapraz bağlanmalarla, OLAARP olarak adlandırılan ve pirrolleri de içine alan bir takım değişikliklere yol açmakta ve pirrolizasyon, lipid peroksidasyonunun nihai sonucu olarak kabul edilmektedir. Diğer taraftan, intra- ve inter-moleküler çapraz bağlanmaların varlığı, pirrolizasyonun daha ileri boyutta bir protein oksidasyonu örneği olduğunu göstermektedir (77,79). Bu nedenle, proteinlerin serbest amino gruplarıyla, özellikle lizil-ε-NH_2 ile lipid peroksidasyon ürünlerinin reaksiyonu sonucu, doğal ve yaygın şekilde oluşan pirrolize proteinlerin, hücrelerin veya organizmanın maruz kaldığı stresin gösterilmesinde bir *marker* olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir (77).

Başta plazma albümini olmak üzere globulinler (76, 149) ve LDL (77, 149)'de ve kollajen (79) gibi doku proteinlerinde pirrolizasyonun gerçekleştiği gösterilmiş ve pirrolizasyonun derecesi, proteinlerdeki lizil sayısıyla ilişkilendirilmiştir. Plazma albümininde globülinlere göre daha çok lizil bulunduğundan; pirrol oluşumu, organizmada en çok albümin üzerinde gerçekleşir (76).

Bu çalışmada, MetS'lu hastalarda pirrolize protein düzeyleri yüksek bulundu ve literatür taramasına göre, MetS'lu hastalarda pirrolize protein düzeylerinin ilk defa bu çalışmada tayin edildiği belirlendi. Diğer taraftan, pirrolize protein düzeylerinin diyabet (79), renal yetmezlik, ateroskleroz (149) ve KVH (78) gibi hastalıklarda yüksek bulunması, hepsinin etiyolojisinde oksidatif stresin rol oynadığı dikkate alındığında, MetS'lu hastalarda da pirrolize protein düzeylerindeki artışın beklenebileceği sonucuna varıldı.

Protein pirrolizasyonu, en çok lipid peroksidasyonu ürünleriyle ilişkilendirildiğinden ve hatta lipid peroksidasyonunun nihai sonucu olarak kabul edildiğinden (76,77); bu çalışmada lipid peroksidasyonunun, primer ürünleri arasında en stabil ilk ürün olan lipid hidroperoksit (81) düzeyleri de tayin edildi ve MetS'lu hastaların plazmasında, pirrolize protein düzeylerine benzer şekilde, yüksek bulundu.

Literatürde MetS'lu hastalarda total lipid hidroperoksit düzeylerini ölçen çalışmalarda da, plazma lipid hidroperoksit düzeyleri yüksek olarak bildirilmiş ve bu yüksek düzeylerin MetS'lu hastalarda lipid peroksidasyonundaki artışa bağlı olduğu öne sürülmüştür (97,100,133,143,150).

Lipid peroksidasyonunun toksisitesi, peroksidasyon sırasında açığa çıkan sekonder ürünlerin proteinlerle pirroller gibi OLAARP (76); AGE (65) ve ALE (66) gibi PCC (64) ve OxLDL (83,84) oluşturmasına bağlanmaktadır. Lipid peroksidasyonu ürünleri içerisinde en stabil ilk ürün olan lipid hidroperoksitlerin yüksek düzeyleri, hem SOR-aracılı lipid peroksidasyonunun varlığını göstermesi, hem doğrudan pirrolize protein oluşumuna katılması ve hem de OLAARP, PCC ve OxLDL gibi protein üzerindeki modifikasyonları oluşturacak karbonil bileşiklerinin öncülü olması nedeniyle; oksidatif stresin ortaya konulmasında önemli bir parametre olabilir. Gerçekten bu çalışmada, MetS'lu hastalarda PCC, pirrolize protein ve lipid hidroperoksit ve OxLDL düzeylerinin hepsi de, daha yüksek bulundu.

Diğer taraftan, dokularda aşırı miktarda üretilen hidroperoksi radikallerinin, düşük polariteleri nedeniyle membranlardan kolayca diffüze olarak (48), kan plazmasına salındığı da bilinmektedir. Plazmada bulunan hidroperoksitlerin en az % 65'inin LDL'de; % 11'inin HDL'de ve % 17'sinin VLDL'de biriktiği gösterilmiştir (81).

Ortalama bir LDL partikülünün içeriği; 600 mol serbest kolesterol, 1600 mol ester kolesterol, 700 mol fosfolipid, 180 mol TG ve bir mol Apo B olarak hesaplanmıştır. LDL'deki yağ asitlerinin yarısı PUFA olup; başlıca linoleik asit (C18:2), araşidonik (C20:4) ve dokozahekzaenoik (C22:6) asitlerden oluşmaktadır. LDL'de, çeşitli miktarlarda α- ve γ-tokoferol, ubikinol, likopen ve β-karoten gibi antioksidanlar da bulunmaktadır (83,84)

Hem lipid bileşenleri ve hem de sahip olduğu Apo B proteini, oksidasyona uğrayabilen LDL'nin serum düzeyleri, KVH için bir risk *markeri* olarak kullanılmaktadır (80,82,83).

Oksidatif modifikasyonla proenflamatuvar ve proaterojenik özellikleri artan OxLDL, enflamatuvar sitokinler, kemokinler, ICAM-1/VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin salınımını artırarak endotel hücreler ve monositleri uyarmakta; köpük hücre oluşumu ve aterosklerotik lezyonların ilerlemesiyle sonuçlanacak şekilde, monosit ve makrofajlarda *scavenger* reseptörlerin sayısını da artırmaktadır (82-84).

Literatürde MetS'da OxLDL düzeylerinin arttığını (15,104,151-153) gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar, OxLDL düzeylerinin MetS komponent sayısı ile (15,151,153) veya risk faktörleri ile (152) korele olduğu şeklinde de gruplandırılabilir.

Holvoet ve ark (104)'nın çalışmasında, yaş ortalaması 74 olan 3033 gönüllü, ATP III kriterlerine göre MetS'u olan (1147 kişi) ve olmayan (1886 kişi) şeklinde gruplandırılıp üç yıl süreyle takip edildiğinde; LDL-C düzeyleri değişmediği halde, MetS'lu hastalarda yüksek bulunan OxLDL düzeylerinin, olası risk oranı (*odds ratio*) hesaplarına göre, Mİ riskini güçlü bir şekilde gösterdiği belirlenmiştir. Diyabetli hastalarda da 100 mg/dL'nin altında olan LDL-C değerlerinde bile, serum oxLDL düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (154).

Jialal ve ark (15) tarafından KVH ve diyabeti olmayan, yeni tanı almış (nascent) MetS'lu hastalarda yapılan çalışmada; OxLDL ve nitrotirozin düzeylerinin komponent sayısına paralel şekilde yükseldiği ve HOMA-IR, APG ve TG ile korele olduğu gösterilmiş ve OxLDL ile $O_2^{\cdot}$arasındaki pozitif ilişki, NADPH oksidazın OxLDL oluşumuna katkıda bulunduğu şeklinde değerlendirilmiştir. Jialal ve ark (15)'na göre MetS'lu hastalarda proenflamatuvar durumla birlikte görülen oksidatif stres, diyabet ve KVH gelişimine yol açabilir.

Daha önce verildiği gibi, Fortuño ve ark (134)'nın MetS'u olan ve KVH risk grubunu oluşturan gönüllüleri karşılaştırdıkları çalışmada, MetS'lu hastalarda arttığı belirlenen OxLDL ve nitrotirozin düzeyleriyle karotid intima-media kalınlığının NADPH oksidaz aktivitesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Koroner ve periferik arter hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan MetS'lu hastalarda yapılan başka bir çalışmada da, benzer şekilde, TG ile pozitif ve HDL-C ile negatif yönde ilişkili bulunan OxLDL düzeylerinin, ateroskleroz gelişimini gösteren karotid intima-media kalınlığının gösterilmesinde bağımsız belirleyici olduğu belirlenmiştir (153).

Lapointe ve ark (152); MetS'lu postmenopozal kadınlarda yüksek buldukları OxLDL düzeylerinin MetS'un komponent sayısına bağlı olarak daha da yükseldiğini ve ayrıca APG, TG, TC, HDL-C, LDL-C, LDL-ApoB düzeyleri ve LDL partikül çapı ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir.

İzole LDL üzerine $CuSO_4$ ve HOCl'nin oksidatif etkilerinin incelendiği *in vitro* bir çalışmada da; doğal LDL'ye göre bakırla oksitlenen LDL (Cu-OxLDL)'nin AOPP içeriğinin 5 kat, buna karşılık HOCl ile oksitlenen LDL (HOCl-OxLDL)'nin 100 kat artış gösterdiği; ayrıca HOCl konsantrasyonu arttıkça LDL yapısındaki AOPP düzeyinin de arttığı belirlenmiştir. Aynı çalışmada, yüksek AOPP ve PCC düzeyleri ile gösterildiği gibi, HOCl'nin LDL yapısını değiştirdiği, LDL-apo B proteinini başlıca hedef olarak kabul ettiği ve HOCl-OxLDL kompleksinin makrofaj solunum patlamasını indüklediği de gösterilmiştir (155). Bu çalışmaya benzer şekilde, *in vivo* OxLDL oluşumunda, MPO kaynaklı primer (HOCl) ve sekonder (radikal olan/olmayan) oksidanların önemi büyüktür (84).

Oksidatif stresin oluşumunda, artmış oksidatif mekanizmaların yanı sıra; azalmış antioksidan sistemin varlığı da önemlidir. MetS'lu hastalarda plazma total antioksidan aktivitenin baskılandığı gösterilmiştir (13,138,139,150).

İntraselüler antioksidanlardan farklı olarak, plazmada bulunan başlıca antioksidanlar, ürik asit, proteinler, tiyoller ve vitaminlerdir (48). Plazmada bulunan serbest tiyolün, başlıca sistein artıkları şeklinde, albüminde lokalize olduğu bilinmektedir (73).

Yapılan literatür taramasında, MetS'lu hastalarda plazma total tiyol düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmaya rastlanılamadıysa da; tiyol grubu içeren spesifik bileşiklerin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur (156,97).

Giral ve ark (156); dislipidemisi olan bireylerden MetS'lu hastalarda sisteinilglisin ve sistein düzeylerini yüksek, GSH düzeylerini düşük olarak tespit etmişler; bunların MetS komponentleriyle ilişkisini değerlendirdiklerinde, kriter sayısı arttıkça GSH'da düşüş; sisteinilglisin ve sisteinde artış olduğunu belirlemişlerdir.

Cardona ve ark (100), MetS'lu 93 hastada düşük buldukları bazal GSH düzeylerinin, 60 g yağ yüklemesini takip eden 3. saatte yükselmesini, oksidatif stresi engellemek ya da nötralize etmek için antioksidan savunma sisteminin çalışıyor olduğunu gösterdiği şeklinde yorumlamışlardır.

HOCl gibi, *in vivo* şartlarda sadece fagositik hücrelerce oluşturulabilen klorlu oksidanların, özellikle tiyol gruplarını oksitlediği ve bu nedenle plazma albüminini selektif olarak hedef seçtikleri öne sürülmektedir (86). Tiyol bileşiklerinin de selektif olarak HOCl ve kloraminleri yakaladığı bilinmektedir (48).

Eşit konsantrasyonda H_2O_2 ve HOCl ile inkübe edilen normal plazma örneklerinde, *in vitro* tiyol seviyelerinin H_2O_2 ile %30 ve HOCl ile %97 oranında azaldığı gösterilmiştir (88). Bu nedenle plazmada HOCl'i yakalayan en önemli antioksidanın tiyol olduğu söylenebilir.

Tiyol grubu oksidasyonu, aynı zamanda protein oksidasyonunun göstergesi olarak da düşünülebilir. Oksidatif strese sekonder gelişen tiyol kaybı, Himmelfarb ve ark (88) tarafından "t*iyol stres*" olarak adlandırılmıştır. Bu nedenle organizmada *tiyol stres*'in belirlenmesi, hem antioksidan gücün kaybını hem de protein oksidasyonunun derecesini yansıtacaktır. Bu çalışmada MetS hastalarında plazma tiyol düzeylerinin düşük bulunması, oksidatif stres şartlarında üretilen oksidanlara karşı, tiyolün tüketiliyor olmasına bağlanabilir. Plazmada albümin üzerinde bulunan tiyol gruplarının, plazmanın başlıca antioksidanları arasında yer aldığı (48) düşünülürse; MetS hastalarında artan SOR üretiminin plazmada ana hedefinin tiyol grupları olacağı söylenebilir. Oksidatif stresin proteinler üzerindeki etkisi irreversibl ve uzun süreli olduğundan, düşük tiyol değerleri, hem protein oksidasyonunun varlığını hem de antioksidan kapasitenin zayıfladığını yansıtabilir.

Bu çalışmanın bulguları ve literatür bilgisi birlikte değerlendirildiğinde; literatürde MetS hastalarında ayrı ayrı MPO, PCC, AOPP, neopterin, total lipid hidroperoksit ve OxLDL düzeylerini gösteren çalışmalar olmasına rağmen; bu parametrelerin hep birlikte değerlendirildiği bu ilk çalışmada, enflamasyon nedeniyle nötrofil ve monositlerin aktivasyonu sırasında MPO tarafından üretilen klorlu oksidanların ve diğer SOR türevlerinin, MetS hastalarında gözlenen artmış oksidatif stresin başlıca kaynağı oldukları düşünülebilir. MetS hastalarında MPO aktivitesinin plazmada yüksek olması; nötrofillerden plazmaya aşırı miktarda MPO salındığı; MPO'nun da plazma PCC, total lipid hidroperoksit düzeylerinin yükselmesine, tiyol düzeylerinin azalmasına ve daha da önemlisi, AOPP oluşumuna yol açtığı düşünülebilir. Diğer taraftan, MetS hastalarında plazma neopterin düzeylerinin de yüksek bulunması, enflamasyonun yayılmasında, AOPP ile neopterin arasındaki ilişkinin rol oynayabileceği şeklinde yorumlanabilir. İlk defa MetS hastalarında bu çalışmada tayin edilen plazma pirrolize protein ve total tiyol düzeyleri de, bu hastalarda oksidatif stresin protein oksidasyonu üzerinden değerlendirilmesinde, literatüre katkıda bulunabilecek önemli parametreler olarak kabul edilebilir.

Bu çalışmanın tüm bulguları özetlenecek olursa; yüksek MPO aktivitesi, neopterin ve resistin düzeyleriyle yansıtıldığı gibi, MetS'lu hastalarda gözlenen insülin direnci ve kronik enflamasyonun, abdominal obezite, nötrofil ve monosit aktivasyonuyla ilişkili olabileceği ve bu hücreler tarafından aşırı serbest radikal üretiminin, düşük tiyol ve yüksek PCC, AOPP, İMA, pirrolize protein, lipid peroksit, sd LDL-C, OxLDL düzeyleriyle gösterildiği gibi, protein oksidasyonu aracılı oksidatif strese yol açabileceği söylenebilir. Ayrıca diyabet varlığında daha da yükselen AOPP ve sd LDL-C düzeyleri nedeniyle, oksidatif stresin MetS'lu hastalarda diyabet ve KVH gelişimine katkıda bulanabileceği ve AOPP ile sd LDL-C'nin diyabet ve KVH gelişimini öngörmede birer marker olabilecekleri düşünülebilir.

Sonuç olarak, yakın gelecekte plazmada oksidatif stres ölçümü, yüksek diyabet ve KVH riski taşıyan MetS hastalarını tanımlamaya ve böylece yüksek risk altındaki hastaların tedavi protokolünün, oksidatif stresi de önleyecek şekilde düzenlenmesine katkıda bulunabilir.

6. SONUÇLAR

MetS'lu hastalarda oksidatif stresin varlığını, protein oksidasyon ürünleri ve azalmış antioksidan aktivite üzerinden gösterebilmek; MetS'da oksidatif stres – obezite – insülin direnci – hiperglisemi – enflamasyon arasındaki ilişkileri ortaya koyabilmek ve ayrıca MetS'un diyabet ve KVH gelişimi üzerine muhtemel etkilerini değerlendirebilmek amacıyla yapılan bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, aşağıda verildi:

- Çalışma gruplarının glukoz, HbA1c, insülin ve HOMA-IR değerleri incelendiğinde; beklenildiği gibi, diyabeti olan MetS'lu hastalarda glukoz ve HbA1c değerleri yüksek bulundu. Diğer taraftan hem insülin ve hem de HOMA-IR değerlerinin MetS'lu tüm hastalarda yükseldiği; ancak diyabeti olan hastalarda, olmayanlara göre, insülin düzeylerinin nispeten daha düşük, fakat insülin direncinin göstergesi olan HOMA-IR'nin daha yüksek olduğu belirlendi.

- Çalışma gruplarının demografik özellikleri değerlendirildiğinde; MetS'lu hastalarda BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri yüksek bulundu. Diyabeti olan ve olmayan hastalar arasında, sadece bel çevresi değerlerinin, diyabet varlığında daha geniş olduğu belirlendiğinden; diyabetin abdominal obezite gelişimine katkıda bulunduğu düşünüldü.

- Çalışma gruplarının rutin analiz bulguları değerlendirildiğinde; MetS'lu hastalarda ALT ve AST aktiviteleri ile ürik asit düzeyleri yüksek, buna karşılık albümin düzeyleri düşük bulundu. Diyabet varlığında ALT ve AST aktivitelerinin daha da yükseldiği; buna karşılık albüminin daha da düştüğü saptandı.

- Çalışma gruplarının lipid paneline ait parametreleri değerlendirildiğinde; MetS'lu hastalarda TG, TC, LDL-C düzeyleri yüksek; buna karşılık HDL-C düzeyleri düşük bulundu ve diyabetin lipid paneli üzerine belirgin bir etkisinin olmadığı belirlendi. Diğer taraftan, MetS'lu tüm hastalarda yüksek bulunan sd LDL düzeylerinin, diyabet varlığında daha da yükseldiği gözlendiğinden; lipid panelini oluşturan diğer lipid ve lipoproteinlere göre; sd LDL'nin KVH gelişiminde daha önemli olabileceği düşünüldü.

- Çalışma gruplarında enflamasyonun göstergesi olarak tayin edilen parametreler değerlendirildiğinde; MetS'lu hastalarda yüksek bulunan ESR ve resistin düzeyleri üzerine diyabetin belirgin bir etkisi olmadığı görüldü. Diğer taraftan MetS'lu hastalarda hsCRP düzeylerinin yükseldiği istatistiki olarak gösterilemese de; hastaların yaklaşık yarısında hsCRP değerleri ortancanın üzerinde bulundu.

- Çalışma gruplarının CBC değerlerine bakıldığında; diyabeti olan ve olmayan MetS hastalarında, nötrofil ve monosit sayıları artmış bulundu. Sayısal olarak yükseldiği gözlenen total lökosit değerlerinin sadece diyabeti olan MetS'lu hastalarda istatistiki öneme sahip olduğu belirlendi. Diğer taraftan, CBC değerleri üzerine, diyabet varlığının belirgin bir etkisi olmadığı görüldü.

- Çalışma gruplarında, nötrofil aktivasyonunun göstergesi kabul edilen MPO aktivitesi ile monosit aktivasyonunun göstergesi olan neopterin düzeyleri değerlendirildiğinde; MetS'lu hastalarda MPO aktivitesi ve neopterin düzeyleri yüksek bulundu ve diyabetin nötrofil ve monosit aktivasyonuna ilave bir katkı yapmadığı belirlendi.

- Çalışma gruplarında ölçülen oksidatif stres parametreleri incelendiğinde; MetS'lu hastalarda PCC, AOPP, İMA, pirrolize protein, lipid peroksit ve OxLDL düzeyleri yüksek; buna karşılık tiyol düzeyleri düşük bulundu. Bu bulgular, oksidatif stresin MetS'un pategenezinde önemli olabileceği şeklinde değerlendirildi. Ayrıca, diyabetin, bu oksidatif stres parametreleri içinde sadece AOPP oluşumuna katkısı olduğu belirlendiğinden, diyabet varlığında hipergliseminin etkisiyle üretimleri artan AGE ve ALE türevlerinin de AOPP oluşturabildiği, bir başka ifadeyle, bizzat diyabetin kendisinin oksidatif stres oluşumunda rol oynadığı düşünüldü.

7. KAYNAKLAR

1.	Grundy SM. Pre-Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. J Am Coll Cardiol 2012; 59: 635–43.
2.	Leroith D. Pathophysiology of the metabolic syndrome: implications for the cardiometabolic risks associated with type 2 diabetes. Am J Med Sci 2012; 343: 13-6.
3.	Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med 2006; 23: 469-80.
4.	Gallagher EJ, Leroith D, Karnieli E. Insulin resistance in obesity as the underlying cause for the metabolic syndrome. Mt Sinai J Med 2010; 77: 511-23.
5.	American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2013; 36 (Suppl 1): S67-74.
6.	de M Bandeira S, da Fonseca LJ, da S Guedes G, Rabelo LA, Goulart MO, Vasconcelos SM. Oxidative stress as an underlying contributor in the development of chronic complications in diabetes mellitus. Int J Mol Sci 2013;14: 3265-84.
7.	Hopps E, Noto D, Caimi G, Averna MR. A novel component of the metabolic syndrome: The oxidative stress. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010; 20: 72-7.
8.	Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. Exp Physiol 1997; 82: 291-5.
9.	Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. Life Sci 2009; 84: 705-12.
10.	Dalle-Donne I, Aldini G, Carini M, et al. Protein carbonylation, cellular dysfunction, and disease progression. J Cell Mol Med 2006; 10: 389-406.
11.	Valko M, Leibfritz D, Moncola J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol2007; 39: 44-84.
12.	Armutcu F, Ataymen M, Atmaca H, Gurel A. Oxidative stress markers, C-reactive protein and heat shock protein 70 levels in subjects with metabolic syndrome. Clin Chem Lab Med 2008; 46: 785-90.

13.	Korkmaz GG, Altınoglu E, Civelek S, et al. The association of oxidative stress markers with conventional risk factors in the metabolic syndrome. Metabolism 2013; 62: 828-35.
14.	Valle Gottlieb MG, da Cruz IB, Duarte MM, et al. Associations among metabolic syndrome, ischemia, inflammatory, oxidatives, and lipids biomarkers. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 586-91.
15.	Jialal I, Devaraj S, Adams-Huet B, Chen X, Kaur H. Increased cellular and circulating biomarkers of oxidative stress in nascent metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1844-50.
16.	Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-607.
17.	Duvnjak L, Duvnjak M. The metabolic syndrome-an ongoing story. J Physiol Pharmacol 2009; 60 Suppl 7: 19-24.
18.	Alberti KG, Zimmet PZ. 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 1998; 15: 539-53.
19.	American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2009; 32 (Suppl 1): S62-7.
20.	Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009; 120:1640-5.
21.	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD). Metabolik Sendrom Kılavuzu (I. Baskı). Tuna Matbaacılık San ve Tic. A.Ş, Ankara 2009.
22.	Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28: 629-36.
23.	Onat A, Ceyhan K, Baflar Ö, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels – a prospective and cross-sectional evaluation. Atherosclerosis 2002; 165: 285-92.
24.	Kozan O, Oguz A, Abaci A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. Eur J Clin Nutr 2007; 61:548-53.
25.	Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of HighBlood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285: 2486-97.
26.	WHO Consultation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organ Tech Rep Ser 2000; 894: i-xii, 1-253.
27.	Rodríguez-Hernández H, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Ramírez G, Reyes-Romero MA. Obesity and inflammation: Epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. Int J Endocrinol. 2013; 2013: 678159.

28.	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD)-Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Çalışma Grubu. Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon, Hekim İçin Tanı ve Tedavi Rehberi (5. Baskı). Miki Matbaacılık San ve Tic. Ltd. Ş, Ankara 2011, ss.55.
29.	Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predispodition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. Am J Clin Nutr 1956; 4: 20-34.
30.	Borai A, Livingstone C, Kaddam I, Ferns G. Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. BMC Med Res Methodol 2011; 11: 158-67.
31.	Gofman JW, Lindgren F. The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. Science 1950;111(2877): 166-71.
32.	Rizzo M, Berneis K. Small, dense low-density-lipoproteins and the metabolic syndrome. Diabetes Metab Res Rev 2007; 23: 14-20.
33.	Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. J Lipid Res 2002; 43:1363-79.
34.	Hirano T, Ito Y, Saegusa H, Yoshino G. A novel and simple method for quantification of small, dense LDL. J Lipid Res 2003; 44: 2193-201.
35.	Sowers JR. Insulin resistance and hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004; 286: 1597-602.
36.	Yazgan H**,** Yazgan Z, Uzun L, Gürel A. C-reaktif protein, prokalsitonin ve eritrosit sedimantasyon hızı'nın klinik pratikte kullanımı. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 2011; 10: 70-3.
37.	Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: Direct role in obesity-linked insulin resistance. Science1993; 259: 87-91.
38.	Filková M, Haluzík M, Gay S, Senolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. Clin Immunol 2009; 133: 157-70.
39.	Schwartz DR, Lazar MA. Human resistin: found in translation from mouse to man. Trends Endocrinol Metab 2011; 22: 259-65.
40.	Stofkova A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity. Endocr Regul 2010; 44: 25-36.
41.	Nieuwdorp M, Stroes ESG, Meyers JCM, Büller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. Curr Opin Pharmacol 2005; 5:155-9
42.	Sherwin RS. Diabetes Mellitus. In: Goldman L, Ausiello D (eds), Cecil Textbook of Medicine (22th ed) 2006, pp 1424-50.
43.	International Diabetes Federation. [accessed on 12 April 2012]. Available online: http://www.diabetesatlas.org.
44.	Satman I, Omer B, Tutuncu Y. et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol 2013; 28: 169-80.
45.	WHO. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva: World Health Organization, 2006; 1-46. Available at http://www.who.int.

46.	International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 1327–34.
47.	American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus-Diabetes Care 2010; 33 (Suppl 1): S62-9.
48.	Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine (4th ed), Oxford University Press 2007.
49.	Amira AM. Oxidative stress and disease: An updated review. Research Journal of Immunology 2010; 3: 129-45. Res J Immunol 2010; 3: 129-45.
50.	Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: friend and foe. J Leukoc Biol 2005; 77: 598-625.
51.	Girotti AW. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. J Lipid Res 1998; 39: 1529-42.
52.	Yin H,Xu L, Porter NA. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. Chem Rev 2011; 111: 5944-72.
53.	Avery SV. Molecular targets of oxidative stress. Biochem J 2011; 434: 201-10.
54.	Hawkins CL, Morgan PE, Davies MJ. Quantification of protein modification by oxidants. Free Radic Biol Med 2009; 46: 965-88.
55.	Breusing N, Grune T. Biomarkers of protein oxidation from a chemical, biological and medical point of view. Exp Gerontol 2010; 45: 733-7.
56.	Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. J Biol Chem 1997; 272: 20313-6.
57.	Stadtman ER. Protein oxidation and aging. Free Radic Res 2006; 40: 1250-8.
58.	van der Veen BS, de Winther MP, Heeringa P**.** Myeloperoxidase: molecular mechanisms of action and their relevance to human health and disease. Antioxid Redox Signal 2009; 11: 2899-937.
59.	Davies MJ, Hawkins CL, Pattison DI, and Rees MD. Mammalian heme peroxidases: from molecular mechanisms to health implications. Antioxid Redox Signal 2008;10:1199–1234.
60.	Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans. Inflamm Res 2003; 52: 313-21.
61.	Gieseg SP, Crone EM, Flavall EA, Amit Z. Potential to inhibit growth of atherosclerotic plaque development through modulation of macrophage neopterin/7,8-dihydroneopterin synthesis. Br J Pharmacol 2008; 153: 627-35.
62.	Fritz KS, Petersen DR. Exploring the biology of lipid peroxidation-derived protein carbonylation. Chem Res Toxicol 2011; 24: 1411-9.
63.	Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies Mj. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. Biochem J 1997; 324: 1-18.
64.	Reznick AZ, Packer L. Oxidative damage to proteins: Spectrophotometric method for carbonyl assay. Methods Enzymol 1994; 233: 357-63.
65.	Lyons TJ. Glycation, carbonyl stress, EAGLEs, and the vascular complications of diabetes. Semin Vasc Med 2002; 2: 175-89.
66.	Negre-Salvayre A, Coatrieux C, Ingueneau C, Salvayre R. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors. Br J Pharmacol 2008; 153: 6-20.

67.	Piwowar A. Advanced oxidation protein products. Part I. Mechanism of the formation, characteristics and property. Pol Merkur Lekarski 2010; 28: 166-9**.**
68.	Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. Kidney Int 1996; 49: 1304-13.
69.	Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V. Importance of oxidatively modified proteins in chronic renal failure. Kidney Int Suppl 2001; 78: 108-13.
70.	Kalousová M, Zima T, Tesar V, Dusilová-Sulková S, Skrha J. Advanced glycoxidation end products in chronic diseases-clinical chemistry and genetic background. Mutat Res 2005; 579: 37-46.
71.	Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. J Emerg Med 2000; 19: 311-5.
72.	Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes – review and clinical implications. Clin Chem Lab Med 2011; 49: 177-84.
73.	Oettl K, Stauber RE. Physiological and pathological changes in the redox state of human serum albumin critically influence its binding properties. Br J Pharmacol 2007;151: 580-90.
74.	Bar-Or D, Rael LT, Bar-Or R, Slone DS, Mains CW, Rao NK, Curtis CG. The cobalt-albumin binding assay: insights into its mode of action. Clin Chim Acta 2008; 387: 120-7.
75.	Gaze DC. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. Drug Metab Pharmacokinet 2009; 24: 333-41.
76.	Hidalgo FJ, Alaiz M, Zamora R. A spectrophotometric method for the determination of proteins damaged by oxidized lipids. Anal Biochem 1998; 262: 129-36.
77.	Martínez-Cruz F, Guerrero JM, Osuna C. Melatonin prevents the formation of pyrrolized proteins in human plasma induced by hydrogen peroxide. Neurosci Lett 2002; 326: 147-50.
78.	Sullivan CB, Matafonova E, Roberts LJ, Amarnath V, Davies SS. Isoketals form cytotoxic phosphatidylethanolamine adducts in cells. J Lipid Res 2010; 51: 999-1009.
79.	Stefek M, Gajdosik A, Gajdosikova A, Krizanova L. p-Dimethylamino benzaldehyde-reactive substances in tail tendon collagen of streptozotocin-diabetic rats: temporal relation to biomechanical properties and advanced glycation endproduct (AGE)-related fluorescence. Biochim Biophys Acta. 2000;1502: 398-404.
80.	Lee R, Margaritis M, Channon KM, Antoniades C. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: methodological aspects and considerations. Curr Med Chem 2012; 19: 2504-20.
81.	Nourrooz-Zadeh J. Ferrous ion oxidation in presence of xylenol orange for detection of lipid hydroperoxides in plasma. Methods Enzymol 1999; 300: 58-62.
82.	Holvoet P, De Keyzer D, Jacobs DR Jr. Oxidized LDL and the metabolic syndrome. Future Lipidol 2008;3: 637-649.
83.	Yoshida H, Kisugi R. Mechanisms of LDL oxidation. Clin Chim Acta 2010; 411: 1875-82.
84.	Levitan I, Volkov S, Subbaiah PV. Oxidized LDL: diversity, patterns of recognition and pathophysiology. Antioxid Redox Signal 2010; 13: 39-75.

85.	Prakash M, Shetty MS, Tilak P, Anwar N. Total thiols: biomedical importance and their alteration in various disorders. Online J Health Allied Scs 2009; 8 (2): 2
86.	Hu ML, Louie S, Cross CE, Motchnik P, Halliwell B. Antioxidant protection against hypochlorous acid in human plasma. J Lab Clin Med 1993; 121: 257-62.
87.	Ying J, Clavreul N, Sethuraman M, Adachi T, Cohen RA. Thiol oxidation in signaling and response to stress: detection and quantification of physiological and pathophysiological thiol modifications. Free Radic Biol Med 2007; 43: 1099-108.
88.	Himmelfarb J, McMonagle E, Mc Menamin E. Plasma protein thiol oxidation and carbonyl formation in chronic renal failure. Kidney Int 2000; 58: 2571-8.
89.	Bradley PP, Priebat DA, Christensen RD, Rothstein G. Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. J Invest Dermatol 1982; 78: 206-69.
90.	Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet 2010; 375:181-3.
91.	Onat A, Hergenç G, Can G. Prospective validation in identical Turkish cohort of two metabolic syndrome definitions for predicting cardiometabolic risk and selection of most appropriate definition. Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7: 29-34.
92.	Oğuz A, Temizhan A, Abaci A, Kozan O, Erol C, Ongen Z, Celik S. Obesity and abdominal obesity; an alarming challenge for cardio-metabolic risk in Turkish adults. Anadolu Kardiyol Derg 2008; 8: 401-6.
93.	Wild S, Sicrle R, Roglic G, King H, Green A. Global prevalence of diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 1047-53.
94.	Goldin LR, Camp NJ, Keen KJ, et al. Analysis of metabolic syndrome phenotypes in Framingham Heart Study families from Genetic Analysis Workshop 13. Genet Epidemiol. 2003; 25 (Suppl 1): S78-89.
95.	Nakano S, Kuboki K, Matsumoto T, Nishimura C, Yoshino G. Small, dense LDL and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in metabolic syndrome with type 2 diabetes mellitus. J Atheroscler Thromb 2010; 17: 410-5.
96.	Kaur H, Adams-Huet B, Smith G, Jialal I. Increased neutrophil count in nascent metabolic syndrome. Metab Syndr Relat Disord. 2013; 112: 128-31.
97.	Cardona F, Túnez I, Tasset I, Montilla P, Collantes E, Tinahones FJ. Fat overload aggravates oxidative stress in patients with the metabolic syndrome. Eur J Clin Invest 2008; 38: 510-5.
98.	Yazdandoust S, Parizadeh SM, Moohebati M, et al. Serum small dense low-density lipoprotein concentrations are elevated in patients with significant coronary artery stenosis and are related to features of the metabolic syndrome. Lipids 2012; 47: 963-72.
99.	Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Small, dense low-density lipoprotein and C-reactive protein in obese subjects with and without other criteria for the metabolic syndrome. J Clin Lipidol 2007; 1: 599-604.
100.	Cardona F, Tunez I, Tasset I, Murri M, Tinahones FJ. Similar increase in oxidative stress after fat overload in persons with baseline hypertriglyceridemia with or without the metabolic syndrome. Clin Biochem 2008; 41: 701-5.
101.	Schindler K, Vila G, Hoppichler F, et al. The Impact of type 2 diabetes on circulating adipokines in patients with metabolic syndrome. Obes Facts 2012; 5: 270-6.

102.	Musialik K. The influence of chosen adipocytokines on blood pressure values in patients with metabolic syndrome. Kardiol Pol 2012; 70: 1237-42.
103.	Chan DC, Watts GF. Dyslipidaemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: pathogenesis, priorities, pharmacotherapies. Expert Opin Pharmacother. 2011; 12: 13-30.
104.	Holvoet P, Kritchevsky SB, Tracy RP, et al. The metabolic syndrome, circulating oxidized LDL, and risk of myocardial infarction in well-functioning elderly people in the health, aging, and body composition cohort. Diabetes 2004; 53: 1068-73.
105.	Li Z, Deng ML, Tseng CH, Heber D. Hypertriglyceridemia is a practical biomarker of metabolic syndrome in individuals with abdominal obesity. Metab Syndr Relat Disord 2013; 11: 87-91.
106.	Gazi I, Tsimihodimos V, Filippatos T, Bairaktari E, Tselepis AD, Elisaf M. Concentration and relative distribution of low-density lipoprotein subfractions in patients with metabolic syndrome defined according to the National Cholesterol Education Program criteria. Metabolism 2006; 55: 885-91.
107.	Kathiresan S, Otvos JD, Sullivan LM, et al. Increased small low-density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. Circulation 2006; 113: 20-9.
108.	Rizzo M, Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. QJ Med 2006; 99: 1-14.
109.	Rizzo M, Pernice V, Frasheri A, et al. Small, dense low-density lipoproteins (LDL) are predictors of cardio- and cerebro-vascular events in subjects with the metabolic syndrome. Clin Endocrinol 2009; 70: 870-5.
110.	Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. J Clin Invest 2005; 115: 1111-9.
111.	Gregor MF and Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. Annu Rev Immunol. 2011; 29: 415-45.
112.	Elks CM, Francis J. Central adiposity, systemic inflammation, and the metabolic syndrome. Curr Hypertens Rep 2010; 12: 99-104.
113.	Ingelsson E, Hulthe J, Lind L.Inflammatory markers in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. Eur J Clin Invest 2008; 38: 502-9.
114.	Rogowski O, Shapira I, Bassat OK, et al. Waist circumference as the predominant contributor to the micro-inflammatory response in the metabolic syndrome: a cross sectional study. J Inflamm 2010; 7: 35.
115.	Nilsson G, Hedberg P, Ohrvik J. Inflammation and the metabolic syndrome: clustering and impact on survival in a Swedish community-based cohort of 75 year olds. Metab Syndr Relat Disord 2013; 11: 92-101.
116.	Shim WS, Kim HJ, Kang ES, et al. The association of total and differential white blood cell count with metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract 2006; 733: 284-91.
117.	Tsai JC, Sheu SH, Chiu HC, et al. Association of eripheral total and differential leukocyte counts with metabolic syndrome and risk of ischemic cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev 2007; 23: 111–8.
118.	Kim DJ, Noh JH, Lee BW, et al. The associations of total and differential white blood cell counts with obesity, hypertension, dyslipidemia and glucose intolerance in a Korean population. J Korean Med Sci 2008; 23: 193-8.

119.	Kang YH, Min HG, Kim IJ, Kim YK, Son SM. Comparison of alanine aminotransferase, white blood cell count, and uric acid in their association with metabolic syndrome: a study of Korean adults. Endocr J 2008; 55:1093-102.
120.	Dixon JB, O'Brien PE. Obesity and the white blood cell count: changes with sustained weight loss. Obes Surg 2006; 16: 251-7.
121.	Buyukkaya E, Karakas MF, Karakas E, et al. Correlation of Neutrophil to Lymphocyte Ratio With the Presence and Severity of Metabolic Syndrome. Clin Appl Thromb Hemost 2012 Sep 18. doi: 10.1177/1076029612459675.
122.	Meng W, Zhang C, Zhang Q, et al. Association between leukocyte and metabolic syndrome in urban Han Chinese: a longitudinal cohort study. PLoS One. 2012; 7: e49875. doi: 10.1371.
123.	Sebeková K, Boor P, Valachovicová M, et al. Association of metabolic syndrome risk factors with selected markers of oxidative status and microinflammation in healthy omnivores and vegetarians. Mol Nutr Food Res 2006; 50: 858-68.
124.	Rao VS, Nagaraj RK, Hebbagodi S, Kadarinarasimhiah NB, Kakkar VV. Association of inflammatory and oxidative stress markers with metabolic syndrome in asian indians in India. Cardiol Res Pract. 2010; 28: 295976.
125.	Oxenkrug G, Tucker KL, Requintina P, Summergrad P. Neopterin, a marker of interferon-gamma-inducible inflammation, correlates with pyridoxal-5'-phosphate, waist circumference, HDL-Cholesterol, insulin resistance and mortality risk in adult Boston community dwellers of puerto rican origin. Am J Neuroprot Neuroregen 2011; 3: 48-52.
126.	Aquilante CL, Kosmiski LA, Knutsen SD, Zineh I. Relationship between plasma resistin concentrations, inflammatory chemokines, and components of the metabolic syndrome in adults. Metabolism 2008; 57: 494-501.
127.	Gupta V, Singh AK, Gupta V, et al. Association of circulating resistin with metabolic risk factors in Indian females having metabolic syndrome. Toxicol Int 2011; 18: 168-72.
128.	Singh AK, Tiwari S, Gupta A, Natu SM, Mittal B, Pant AB. Association of resistin with metabolic syndrome in Indian subjects. Metab Syndr Relat Disord 2012; 10: 286-91.
129.	Lau CH, Muniandy S. Novel adiponectin-resistin (AR) and insulin resistance (IRAR) indexes are useful integrated diagnostic biomarkers for insulin resistance, type 2 diabetes and metabolic syndrome: a case control study. Cardiovasc Diabetol 2011; 10: 8.
130.	Van der Zwan LP, Scheffer PG, Dekker JM, Stehouwer CD, Heine RJ, Teerlink T. Hyperglycemia and oxidative stress strengthen the association between myeloperoxidase and blood pressure. Hypertension 2010; 55: 1366-72.
131.	Roberts CK, Won D, Pruthi S, et al. Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors. J Appl Physiol 2006; 100: 1657-65.
132.	Yiginer O, Ozcelik F, Inanc T, et al. Allopurinol improves endothelial function and reduces oxidant-inflammatory enzyme of myeloperoxidase in metabolic syndrome. Clin Res Cardiol 2008; 97: 334-40.
133.	Yubero-Serrano EM, Delgado-Lista J, Peña-Orihuela P, et al.O xidative stress is associated with the number of components of metabolic syndrome: LIPGENE study. Exp Mol Med. 2013 Jun 21;45:e28. doi: 10.1038/emm.2013.53.

134.	Fortuño A, San José G, Moreno MU, Beloqui O, Díez J, Zalba G. Phagocytic NADPH oxidase overactivity underlies oxidative stress in metabolic syndrome. Diabetes. 2006; 55: 209-15.
135.	Fortuño A, Bidegain J, San José G, et al. Insulin resistance determines phagocytic nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase overactivation in metabolic syndrome patients. J Hypertens 2009; 27: 1420-30.
136.	Yasunari K, Watanabe T, Nakamura M. Reactive oxygen species formation by polymorphonuclear cells and mononuclear cells as a risk factor of cardiovascular diseases. Curr Pharm Biotechnol 2006; 7: 73-80.
137.	Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. J Clin Invest 2004; 114: 1752-61.
138.	Chen SJ, Yen CH, Huang YC, Lee BJ, Hsia S, Lin PT. Relationships between inflammation, adiponectin, and oxidative stress in metabolic syndrome. PLoS One. 2012; 7:e45693.
139.	Vávrová L, Kodydková J, Zeman M, Dušejovská M, Macášek J, Staňková B, Tvrzická E, Zák A. Altered activities of antioxidant enzymes in patients with metabolic syndrome. Obes Facts. 2013; 6: 39-47.
140.	Meaney E, Vela A, Samaniego V, et al. Metformin, arterial function, intima-media thickness and nitroxidation in metabolic syndrome: the mefisto study. Clin Exp Pharmacol Physiol 2008; 35: 895-903.
141.	Körmöczi GF, Wölfel UM, Rosenkranz AR, et al. Serum proteins modified by neutrophil-derived oxidants as mediators of neutrophil stimulation. J Immunol 2001; 167: 451-460.
142.	Witko-Sarsat V, Gausson V, Descamps-Latscha B. Are advanced oxidation protein products potential uremic toxins? Kidney Int Suppl 2003; 84: 11-4.
143.	Venturini D, Simão AN, Scripes NA, et al. Evaluation of oxidative stress in overweight subjects with or without metabolic syndrome. Obesity 2012; 20: 2361-6.
144.	Witko-Sarsat V, Friedlander M, Nguyen Khoa T, et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. J Immunol 1998; 161: 2524-32.
145.	Kalousová M, Skrha J, Zima T. Advanced glycation end-products and advanced oxidation protein products in patients withdiabetes mellitus. Physiol Res 2002; 51: 597-604.
146.	Cakatay U. Protein oxidation parameters in type 2 diabetic patients with good and poor glycaemic control. Diabetes Metab 2005; 31: 551-7.
147.	Duarte MM, Rocha JB, Moresco RN, et al. Association between ischemia-modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia. Clin Biochem 2009; 42: 666–71.
148.	Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. Ischemia-modified albumin level in type 2 diabetes mellitus - Preliminary report. Dis Markers 2008; 24: 311-7.
149.	Kaur K, Salomon RG, O'Neil J, Hoff HF. (Carboxyalkyl) pyrroles in human plasma and oxidized low-density lipoproteins. Chem Res Toxicol 1997; 10: 1387-96.
150.	Simão AN, Lozovoy MA, Simão TN, et al. Immunological and biochemical parameters of patients with metabolic syndrome and the participation of oxidative and nitroactive stress. Braz J Med Biol Res 2011; 44: 707-12.

151.	Girona J, Manzanares JM, Marimón F, et al. Oxidized to non-oxidized lipoprotein ratios are associated with arteriosclerosis and the metabolic syndrome in diabetic patients. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008; 18: 380-7.
152.	Lapointe A, Couillard C, Piché ME, et al. Circulating oxidized LDL is associated with parameters of the metabolic syndrome in postmenopausal women. Atherosclerosis 2007; 191: 362-8.
153.	Yamagishi S, Matsuoka H, Kitano S, et al. Elevated circulating oxidized LDL levels in Japanese subjects with the metabolic syndrome. Int J Cardiol 2007; 118: 270-2.
154.	Nakhjavani M, Khalilzadeh O, Khajeali L, et al. Serum oxidized-LDL is associated with diabetes duration independent of maintaining optimized levels of LDL-Cholesterol. Lipids 2010; 45: 321-7.
155.	Nguyen-Khoa T, Massy ZA, Witko-Sarsat V, et al. Oxidized low-density lipoprotein induces macrophage respiratory burst via its protein moiety: A novel pathway in atherogenesis? Biochem Biophys Res Commun 1999; 263: 804-9.
156.	Giral P, Jacob N, Dourmap C, et al. Elevated gamma-glutamyltransferase activity and perturbed thiol profile are associated with features of metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28: 587-93.

Ek Tablo 1: Kontrol Grubu Değerleri

	Ad	Cinsiyet	Yaş (yıl)	BKİ	Bel ç	Bel/Kalça	Sistolik Basınç	Diastolik Basınç	Glukoz	TG	TC	LDL-C	HDL-C	HbA_{1c}	İnsülin	HOMA-IR
1	H.A	K	45	21.87	74	0.76	110	70	80	72	165	96	55	4.2	4.50	0.89
2	Y.A.	K	55	23.03	78	0.80	120	80	85	95	162	93	50	3.8	6.97	1.46
3	E.Ü.	K	58	24.46	77	0.78	110	70	90	87	185	113	55	3.7	8.02	1.78
4	B.Ö.	E	47	21.91	85	0.89	100	70	75	98	175	109	46	3.8	6.40	1.18
5	E.A.	E	59	23.15	84	0.88	125	75	85	98	185	117	48	4.0	5.60	1.17
6	S.I.	K	52	23.83	75	0.77	115	70	87	90	167	92	57	4.1	8.37	1.80
7	O.D.	E	45	22.86	85	0.89	110	80	83	105	186	116	49	4.2	9.21	1.89
8	A.A.	E	57	24.34	88	0.89	100	70	88	125	205	124	56	4.4	9.11	1.98
9	N.K.	K	52	21.30	67	0.71	120	70	92	110	174	98	54	3.5	8.70	1.97
10	A.Ş.	K	43	21.05	69	0.70	120	80	80	135	192	108	57	4.0	7.89	1.56
11	S.A.	K	43	22.27	68	0.69	120	80	83	103	179	99	59	4.1	9.70	1.99
12	H.D.	K	47	21.76	65	0.68	110	70	90	112	165	92	51	4.4	8.90	1.98
13	D.Y.	E	56	22.72	75	0.79	120	80	84	124	181	113	43	3.8	9.55	1.98
14	C.A.	E	48	22.69	84	0.85	120	70	78	93	176	109	48	3.7	10.75	2.07
15	U.Y.	E	52	23.48	89	0.90	110	70	93	86	156	94	45	4.8	8.75	2.01
16	S.A.	K	42	21.97	67	0.69	110	70	86	88	192	116	58	4.5	9.20	1.95
17	M.E.	E	46	23.41	85	0.87	110	70	85	127	180	106	49	3.4	9.42	1.98
18	S.A.	E	46	23.15	89	0.91	100	70	92	106	212	148	43	5.1	8.77	1.99
19	E.Ö.	E	38	22.47	80	0.84	110	80	75	88	146	83	45	3.8	10.30	1.91
20	N.A.	K	42	21.77	78	0.74	100	70	94	115	178	101	54	5.2	9.47	2.20
21	A.D.	K	51	21.45	79	0.76	110	80	95	113	195	121	51	5.3	9.46	2.22
22	P.Ş.	K	44	21.72	75	0.76	110	70	85	75	167	93	59	4.2	9.45	1.98
23	A.Ö.	E	51	22.86	89	0.92	110	70	75	78	195	124	55	3.8	11.80	2.18

Ek Tablo 2: Kontrol Grubu Değerleri

	Bun	Kre	Ürik a.	ALP	AST	ALT	T.Prot	Alb	Hb	Lök.	Nöt	Mono	ESR	CRP
1	9	0.82	3.7	54	24	15	7.2	4.1	14.7	6.72	3.10	0.41	2	3.20
2	17	1.00	4.3	87	18	18	7.5	4.2	15.8	9.89	3.83	0.42	7	3.20
3	13	0.79	4.6	65	19	35	7.2	4.7	14.6	5.78	3.22	0.55	3	3.40
4	8	0.75	3.8	95	32	42	7.5	4.4	16.2	4.89	2.80	0.56	7	3.20
5	15	1.10	4.8	73	23	42	7.3	4.5	15.2	6.78	3.80	0.41	2	3.40
6	8	0.76	3.5	65	12	23	6.9	4.3	13.1	7.57	4.24	0.44	9	3.20
7	20	1.10	6.5	76	15	41	7.9	4.3	14.9	4.60	3.20	0.43	11	3.40
8	11	0.91	4.7	84	27	35	7.8	4.4	16.2	4.23	3.52	0.38	2	3.20
9	8	0.72	3.4	58	12	22	7.4	4.7	12.5	8.60	4.10	0.39	8	3.20
10	13	0.85	5.2	69	17	15	6.8	4.2	12.7	5.43	2.87	0.45	7	3.20
11	15	0.89	5.3	56	22	19	7.2	4.7	13.9	4.88	3.45	0.41	2	3.40
12	12	0.80	4.2	48	11	22	7.2	4.2	13.7	8.90	3.60	0.45	2	3.20
13	17	1.10	4.3	45	16	18	7.8	4.7	15.2	5.89	3.87	0.44	9	3.20
14	16	0.95	5.6	55	12	23	7.6	4.4	14.5	10.02	2.95	0.47	12	3.40
15	9	0.73	3.5	86	14	17	7.8	4.5	16.9	5.78	4.40	0.42	3	3.20
16	12	0.78	4.3	75	21	12	7.4	4.7	15.6	7.34	3.44	0.49	2	3.20
17	9	0.83	5.5	47	18	31	7.1	3.8	15.9	6.90	3.81	0.47	7	3.20
18	15	1.06	6.5	90	24	35	7.0	4.9	16.2	5.63	3.72	0.51	7	3.40
19	14	0.76	4.5	81	17	16	6.9	4.5	17.3	7.58	3.45	0.45	2	3.20
20	9	0.59	5.0	76	19	21	7.1	4.3	13.5	6.30	4.21	0.53	17	3.20
21	11	0.85	5.0	40	19	19	7.6	5.2	14.2	5.47	2.98	0.45	13	3.20
22	13	0.83	5.1	87	21	15	7.6	3.8	13.8	6.40	3.86	0.43	10	3.20
23	8	0.72	3.5	72	12	17	7.9	4.5	15.6	9.90	3.21	0.44	2	3.20

Ek Tablo 3: Kontrol Grubu Değerleri

	PCC	Pirr. Pro	AOPP	MPO	Tiyol	İMA (ABSU)	İMA %Co	sdLDL-C	% sdLDL-C	Lipid Per.	oxLDL	Neopterin	Resistin
1	0.91	1.30	30.56	99.66	361.57	0.350	36.53	18	18.83	12.53	95.58	6.40	7.04
2	1.14	0.90	26.91	98.93	365.86	0.304	31.73	20	21.51	13.69	76.35	4.20	7.39
3	0.90	0.92	42.36	93.80	383.00	0.276	28.81	22	19.54	15.78	134.04	3.10	4.24
4	0.81	1.08	28.88	104.06	351.57	0.328	34.24	16	14.63	16.71	68.65	5.57	4.06
5	0.72	1.00	42.08	96.00	351.57	0.276	28.81	22	18.74	10.90	107.12	4.87	7.67
6	0.70	1.04	40.67	101.13	353.00	0.291	30.38	12	13.04	12.53	89.81	4.31	6.05
7	0.75	0.90	20.17	78.78	363.00	0.293	30.58	24	20.69	14.62	101.35	6.87	3.98
8	0.94	0.83	43.20	95.26	333.00	0.309	32.25	18	14.52	10.67	195.58	4.87	5.16
9	1.16	0.91	26.63	74.75	423.00	0.338	35.28	22	22.45	14.39	93.65	4.31	6.05
10	0.81	1.07	15.96	91.97	414.43	0.331	34.55	24	22.22	9.28	116.73	4.01	5.71
11	1.14	0.91	30.56	70.35	324.43	0.355	37.06	14	14.08	16.01	137.88	2.58	6.20
12	1,19	1.06	26.35	93.07	390.14	0.337	35.18	26	28.38	14.15	120.58	2.58	9.66
13	0.87	0.94	41.24	88.67	341.57	0.390	40.71	22	19.43	17.40	195.58	5.90	6.94
14	1.00	1.01	33.93	89.40	335.86	0.361	37.68	24	21.94	9.51	149.42	1.88	4.16
15	0.93	1.15	45.73	86.84	341.57	0.348	36.33	16	1702	13.46	114.81	6.87	6.35
16	0.93	1.27	35.90	91.97	375.86	0.343	35.80	22	18.90	23.20	95.58	3.10	5.19
17	1.19	1.05	20.73	102.23	341.57	0.390	40.71	18	17.05	9.05	230.19	3.30	5.90
18	1.27	1.09	35.06	106.26	343.00	0.341	35.59	24	16.24	11.37	170.58	2.28	9.71
19	1.14	0.84	23.26	109.19	365.86	0.348	36.33	22	26.38	12.30	168.65	4.56	7.66
20	0.96	0.92	45.73	98.93	320.14	0.360	37.58	20	19.80	11.60	137.88	4.31	7.21
21	1.29	0.94	39.55	86.10	293.00	0.372	38.83	14	11.53	12.76	82.12	4.56	3.62
22	1.26	1.17	52.19	90.50	345.86	0.365	38.10	16	17.20	8.35	168.65	1.65	4.39
23	111	0.94	47.70	98.93	338.71	0.390	40.71	14	11.29	9.28	157.12	4.31	5.06

Ek Tablo 4: MetS Grubu Değerleri

	Ad	Cins	Yaş (yıl)	BKİ	Bel ç	Bel/Kalça	Sistolik Basınç	Diastolik Basınç	Glu	TG	TC	LDL-C	HDL-C	HbA_{1c}	İnsülin	HOMA-IR	OGTT (120)
1	M.S.	K	53	38.95	113	0.96	160	95	99	175	242	165	42	4.6	16.03	3.91	125
2	F.Ö.	K	53	36.92	116	0.98	150	90	89	240	283	199	36	4.8	21.08	4.63	112
3	A.Ö.	K	67	41.02	116	0.97	170	100	95	179	252	181	35	5.3	16.10	3.77	119
4	Z.D.	K	51	37.22	115	0.97	150	90	98	194	226	142	45	4.4	15.50	3.75	115
5	A.O.	E	44	31.10	111	1.10	155	95	96	193	339	265	35	4.6	15.30	3.62	125
6	M.Ç.	E	52	31.02	108	1.03	150	90	90	197	254	183	32	4.4	15.46	3.43	123
7	M.B.	E	52	31.90	113	1.08	155	90	96	238	250	165	37	4.4	19.47	4.61	125
8	A.Ş.	E	49	35.49	116	1.05	145	95	95	210	199	123	34	5.5	15.70	3.68	133
9	N.Y.	K	40	44.37	128	1.02	150	90	99	446	262	153	43	4.4	13.70	3.35	128
10	T.Y.	E	44	41.52	125	1.06	145	95	96	422	213	135	32	5.5	19.26	4.56	122
11	H.L.	K	64	36.79	111	0.97	160	95	98	192	324	241	45	5.5	15.55	3.76	118
12	N.D.	K	52	35.75	107	1.08	160	90	91	160	272	205	35	4.6	15.56	3.49	123
13	N.D.	K	43	42.46	123	0.98	145	100	92	265	189	99	37	5.0	25.30	5.74	125
14	H.E.	K	47	38.10	120	0.97	150	100	93	283	236	135	44	4.0	18.58	4.26	138
15	H.K.	K	47	45.03	117	0.96	150	90	97	201	191	110	41	4.9	16.78	4.01	125
16	E.B.	K	46	44.08	125	0.96	160	95	89	197	213	130	44	5.4	17.32	3.80	132
17	K.A.	E	49	43.41	120	0.98	150	90	98	175	281	211	35	4.4	12.52	3.03	114
18	F.V.	K	53	37.88	108	0.90	150	95	89	205	403	326	36	3.8	18.16	3.99	110
19	A.K.	E	48	32.14	116	1.03	155	90	92	509	250	162	33	5.1	18.73	4.25	105
20	M.K.	E	54	43.25	127	0.95	145	90	83	402	234	165	34	5.7	19.35	3.96	104
21	H.Y.	E	48	35.92	121	1.04	140	90	92	400	232	177	35	5.7	22.00	4.99	110

Ek Tablo 5: MetS Grubu Değerleri

	Bun	Kre	Ürik a.	ALP	AST	ALT	T.Prot	Alb	Hb	Lök.	Nöt	Mono	ESR	CRP
1	14	0.80	6.2	113	25	54	7.1	3.8	12.9	10.03	4.78	0.48	13	5.65
2	10	0.70	6.3	89	38	55	7.5	4.7	13.3	8.36	4.45	0.52	17	3.20
3	24	1.00	5.5	135	24	34	7.1	4.0	13.7	5.57	4.87	0.48	11	3.20
4	13	0.77	5.7	105	20	33	7.9	4.6	12.2	6.76	4.76	0.56	19	3.20
5	11	1.00	6.3	98	27	37	7.1	4.8	14.1	7.80	4.39	0.59	12	5.65
6	15	0.90	4.2	83	32	53	7.0	4.6	14.7	8.10	4.56	0.51	10	3.20
7	12	1.20	4.1	56	16	34	6.9	4.7	15.2	8.20	4.85	0.52	13	5.65
8	12	1.06	5.7	75	12	27	6.9	4.0	15.9	7.90	4.67	0.59	6	3.20
9	7	0.72	6.5	52	14	23	6.7	3.9	12.6	6.22	4.79	0.62	16	3.20
10	8	0.95	5.1	57	32	76	7.3	4.4	16.5	7.36	4.76	0.46	6	3.20
11	18	0.82	4.9	72	21	18	7.7	4.3	12.0	5.19	4.76	0.54	19	5.65
12	12	0.68	6.2	51	19	21	6.9	4.2	14.1	7.20	4.75	0.46	18	3.20
13	11	0.89	4.7	64	17	29	7.6	3.9	14.0	9.40	4.51	0.55	18	5.65
14	11	0.75	5.1	54	36	78	6.9	4.1	14.1	7.98	4.85	0.49	17	5.65
15	12	0.92	9.2	44	17	24	7.0	4.0	13.0	6.03	4.23	0.39	14	3.20
16	13	0.95	5.0	41	27	25	7.3	4.2	14.5	8.40	4.78	0.58	16	3.20
17	18	0.71	7.1	44	20	22	7.5	4.2	14.6	7.23	4.82	0.46	9	3.20
18	10	0.80	5.6	90	14	26	7.2	4.7	14.3	9.83	4.88	0.52	19	3.20
19	16	0.90	6.5	101	33	55	7.8	5.1	15.1	8.80	4.87	0.52	17	3.40
20	13	0.90	6.3	100	36	41	7.6	3.8	15.0	7.98	4.80	0.48	17	3.40
21	14	1.10	6.8	53	14	24	7.4	4.1	15.1	9.03	4.80	0.46	10	3.20

Ek Tablo 6: MetS Grubu Değerleri

	PCC	Pirr. Pro	AOPP	MPO	Tiyol	İMA (ABSU)	İMA %Co	sdLDL-C	% sdLDL-C	Lipid Per.	oxLDL	Neopterin	Resistin
1	1.63	1.98	61.46	169.28	230.14	0.510	53.24	38	23.03	27.38	332.12	7.39	13.02
2	1.44	1.91	63.99	190.16	251.57	0.762	79.54	36	18.09	26.22	255.19	6.87	16.00
3	1.57	1.87	61.74	184.67	205.86	0.413	43.11	42	23.18	26.68	378.27	7.39	14.96
4	1.40	2.16	89.55	198.59	261.57	0.500	52.19	46	32.35	26.45	187.88	7.96	14.02
5	1.44	1.75	135.06	172.57	255.86	0.649	67.75	38	14.32	27.61	312.52	5.57	15.78
6	2.16	2.04	104.16	172.94	221.57	0.475	49.58	34	18.62	17.17	118.65	6.87	16.98
7	2.44	1.76	70.17	162.32	180.14	0.424	44.26	44	26.60	28.54	482.12	4.87	14.02
8	1.42	2.15	63.43	138.87	240.14	0.590	61.59	42	34.15	21.81	489.81	5.97	16.69
9	2.00	2.05	104.72	190.53	168.71	0.596	62.21	36	23.53	21.35	245.58	4.56	17.15
10	1.48	1.79	135.62	161.22	251.57	0.534	55.74	46	34.07	24.83	291.73	5.97	13.55
11	1.39	1.65	83.93	240.72	213.00	0.532	55.53	38	15.79	24.36	143.65	6.40	14.81
12	2.39	1.80	74.94	190.53	271.57	0.475	49.58	42	20.49	20.65	197.50	5.97	14.80
13	1.31	1.54	112.02	134.47	213.00	0.656	68.48	34	34.34	22.27	299.42	6.87	17.18
14	1.29	1.92	71.01	132.64	261.57	0.528	55.11	44	32.50	36.19	276.35	10.07	17.77
15	1.35	2.20	90.11	156.45	235.86	0.510	53.24	38	34.61	23.90	270.58	6.40	16.25
16	1.35	2.26	60.06	137.40	225.86	0.414	43.22	32	24.69	16.24	207.12	5.97	13.38
17	1.34	1.71	84.21	181.00	241.57	0.635	66.28	44	20.85	33.41	276.35	6.87	14.21
18	1.71	2.10	74.66	190.16	263.00	0.501	52.30	38	11.66	18.56	493.65	5.21	12.92
19	1.37	1.66	82.25	218.01	168.71	0.620	64.72	36	22.22	23.43	214.81	7.96	14.27
20	1.60	2.29	80.84	190.16	181.57	0.809	84.45	46	27.88	25.75	364.81	7.96	14.77
21	1.76	1.95	81.97	227.53	171.57	0.439	45.82	38	21.47	29.47	291.73	8.59	16.08

.

Ek Tablo 7: MetS+ DM Grubu Değerleri

	Ad	Cin	Yaş (yıl)	BKİ	Bel ç	Bel/Kalça	Sistolik Basınç	Diastolik Basınç	Glu	TG	TC	LDL-C	HDL-C	HbA_{1c}	İnsülin	HOMA-IR
1	Y.B.	K	58	36.21	105	0.94	150	90	198	356	332	213	48	9.6	14.63	7.15
2	A.G.	E	41	34.29	103	1.00	160	100	326	395	426	316	31	14.2	8.51	6.84
3	H.E.	E	53	38.57	102	1.04	145	95	203	307	263	167	35	9.5	12.95	6.48
4	A.K.	E	36	34.94	109	1.17	140	90	133	374	245	142	28	7.2	21.82	7.16
5	F.S.	K	51	32.88	103	0.91	150	95	320	322	295	186	45	10.4	15.26	12.05
6	M.H.S.	E	55	36.93	117	0.98	155	95	269	218	218	148	26	9.4	15.55	10.32
7	F.S.	K	56	37.58	103	0.99	155	90	232	212	240	159	39	10.3	13.69	7.83
8	S.A.	K	41	36.79	110	1.10	150	90	216	245	245	150	46	9.2	12.67	6.75
9	R.T.	K	51	37.46	112	1.03	155	95	238	372	304	192	38	10.3	12.10	7.10
10	B.K.	E	61	37.18	105	1.13	160	100	159	379	262	158	28	9.6	19.83	7.78
11	F.K.	K	56	46.38	133	0.97	150	90	172	192	255	168	49	9.9	15.15	6.43
12	T.R.K.	E	59	32.24	107	0.98	160	100	215	340	245	147	30	11.6	15.04	7.98
13	S.B.	E	68	46.88	132	1.15	170	100	291	192	215	140	37	9.7	12.10	8.69
14	S.A.	K	56	35.63	112	1.11	150	90	211	243	285	183	53	10.3	16.90	8.80
15	F.K.	E	55	39.04	109	0.95	155	90	178	185	218	136	45	9.3	17.20	7.55
16	R.Ö.	E	31	37.18	127	1.27	150	90	197	348	299	201	28	7.9	19.26	9.36
17	D.E.	E	54	31.02	110	1.10	155	90	213	175	242	161	46	10.3	15.30	8.04
18	M.K.	E	49	35.08	112	1.07	145	90	185	235	295	199	49	8.2	17.20	7.85
19	F.Y.	K	53	37.58	102	0.93	150	85	188	256	321	231	38	7.6	14.63	6.78
20	H.G.	K	48	37.32	108	0.94	150	90	169	185	252	179	36	8.1	17.60	7.34

Ek Tablo 8: MetS+ DM Grubu Değerleri

	Bun	Kre	Ürik a.	ALP	AST	ALT	T.Prot	Alb	Hb	Lök.	Nöt	Mono	ESR	CRP
1	10	0.81	5.7	72	37	55	7.7	4.2	14.7	7.96	4.80	0.56	20	3.20
2	15	1.15	6.8	86	28	54	8.3	4.3	15.1	8.41	4.78	0.53	10	3.20
3	15	0.98	5.7	62	20	45	7.9	4.5	17.2	10.05	4.76	0.47	9	3.20
4	14	0.96	6.1	50	22	44	7.6	3.8	15.7	5.51	4.78	0.52	12	3.20
5	9	0.70	5.9	116	27	55	7.2	4.4	13.1	9.20	4.79	0.59	19	3.20
6	13	1.00	5.4	83	26	41	8.1	4.2	17.3	8.36	4.87	0.42	14	3.20
7	11	0.71	4.6	136	24	47	6.7	4.1	14.2	6.32	4.88	0.55	20	5.65
8	12	0.95	6.2	95	34	52	6.7	3.4	13.2	9.55	4.84	0.49	16	5.65
9	9	0.80	6.4	66	32	46	6.4	3.4	15.1	6.22	4.72	0.45	18	3.40
10	14	1.10	6.3	93	33	55	7.1	3.6	16.6	7.81	4.80	0.57	5	3.40
11	10	0.80	5.0	128	23	52	7.5	3.9	14.0	9.71	4.88	0.59	16	5.65
12	15	1.00	6.7	71	36	45	7.2	3.7	14.2	4.81	4.79	0.57	19	3.40
13	22	1.24	6.7	55	32	35	7.3	4.1	15.5	7.74	4.76	0.43	16	5.65
14	15	0.95	6.3	84	28	52	6.7	3.9	14.4	8.67	4.73	0.51	15	3.20
15	12	0.85	5.6	65	26	54	6.4	4.1	16.6	9.50	4.78	0.49	8	5.65
16	10	0.73	4.3	83	31	35	7.6	4.5	15.8	6.49	4.82	0.54	5	3.20
17	9	0.85	6.8	75	35	55	6.4	4.1	14.4	10.20	4.88	0.55	19	3.20
18	16	0.98	6.6	82	32	49	6.8	3.8	14.4	8.78	4.71	0.52	15	3.20
19	9	0.82	5.9	70	39	56	7.6	4.1	14.7	9.96	4.82	0.55	20	4.20
20	11	0.87	6.9	72	37	58	6.5	4.1	14.4	10.20	4.88	0.56	19	3.20

Ek Tablo 9: MetS+ DM Grubu Değerleri

	PCC	Pirr. Pro	AOPP	MPO	Tiyol	İMA (ABSU)	İMA %Co	sdLDL-C	% sdLDL-C	Lipid Per.	oxLDL	Neopterin	Resistin
1	1.45	2.25	84.21	185.76	237.29	0.566	59.08	44	20.68	28.31	341.73	8.59	17.53
2	1.21	2.29	104.16	215.08	148.71	0.537	56.05	48	15.19	24.36	566.73	6.87	10.53
3	2.03	1.75	87.87	216.18	191.57	0.744	77.66	48	28.81	23.20	549.42	6.87	17.93
4	1.55	2.08	115.96	152.79	245.86	0.676	70.56	46	32.35	26.45	135.96	8.60	19.97
5	1.53	2.54	106.40	193.09	151.57	0.724	75.57	52	28.02	34.34	130.19	5.57	17.63
6	1.42	1.80	85.06	164.88	183.00	0.539	56.26	48	32.43	25.06	363.79	7.39	11.42
7	1.30	2.02	85.06	171.11	141.57	0.837	87.37	50	31.53	26.45	435.96	5.97	15.78
8	1.55	1.71	96.85	135.93	247.29	0.562	58.66	46	30.67	24.13	157.12	5.57	10.23
9	1.46	2.18	107.81	170.01	251.57	0.544	56.78	36	18.79	28.54	220.58	7.39	14.59
10	2.32	2.34	114.83	187.96	211.57	0.723	75.47	48	30.34	26.45	243.65	6.87	12.17
11	2.31	2.06	73.54	196.76	178.71	0.554	57.83	48	28.57	22.04	247.50	6.40	18.78
12	2.19	2.22	102.19	149.49	134.43	0.546	56.99	46	31.29	27.61	374.42	6.87	15.42
13	1.75	1.56	107.25	231.20	224.43	0.521	54.38	48	34.29	33.18	337.88	7.39	18.66
14	1.16	2.04	98.82	181.73	191.57	0.523	54.59	50	27.32	28.07	363.79	4.56	19.32
15	1.39	1.88	105.56	197.49	201.57	0.574	59.92	48	35.29	23.43	316.73	8.60	16.67
16	1.77	1.78	80.00	164.15	275.86	0.826	86.22	44	21.89	22.27	418.65	5.21	18.95
17	2.17	2.04	112.87	166.71	197.29	0.763	79.65	46	28.57	27.15	324.42	11.93	17.69
18	1.55	2.09	105.26	197.42	192.37	0.724	75.57	48	24.12	24.06	347.52	7.39	15.42
19	1.81	1.97	92.84	169.89	179.54	0.546	56.99	52	22.51	28.15	315.65	6.87	18.66
20	1.75	2.22	98.67	183.62	211.47	0.623	65.03	46	25.70	28.34	365.34	7.39	16.67

9. TEZ ONAY SAYFASI

Dr. Esen TANRIKULU'nun ''Metabolik Sendromlu Hastalarda Protein Oksidasyonunun Değerlendirilmesi'' konulu tezi 09/09/2013 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Sabahattin MUMTAROĞLU

Prof. Dr. Kader KÖSE (Danışman)

Prof. Dr. Kürşat ÜNLÜHIZARCI

Prof. Dr. Mustafa KULA

Doç. Dr. Cevat YAZICI