

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

METABOLİK SENDROMDA OKSİDE LDL DÜZEYLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

NİMET AKTAŞ

TRABZON-2006

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

METABOLİK SENDROMDA OKSİDE LDL DÜZEYLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Orhan DEĞER

Nimet AKTAŞ

TRABZON-2006

ÖNSÖZ

Çalışmalarımdaki katkılarından dolayı başta tez danışmanım, Sayın Prof. Dr. Orhan DEĞER olmak üzere Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. E. Edip KEHA, Sayın Prof. Dr. Ekin ÖNDER, Sayın Prof. Dr. Asım ÖREM, Sayın Doç. Dr. S.Caner KARAHAN, Sayın Yrd. Doç. Dr. Birgül KURAL, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet ALVER'e, Araş. Gör. Yaşam BARLAK'a ve diğer Araştırma Görevlisi olan arkadaşlarıma teşekkürlerimi bir borç bilirim.

İç Hastalıkları ABD Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Cihangir EREM ve Araştırma Görevlisi Uzman Dr. Arif HACIHASANOĞLU'na teşekkür ederim.

Yıllardır hep yanımda olan ve benden hiçbir yardımını esirgemeyen amcam Hüseyin AKTAŞ'a, anneme, babama ve kardeşlerime teşekkürlerimi bir borç bilirim.

NİMET AKTAŞ

KISALTMALAR

ApoA-I	: Apolipoprotein A-I
ACTH	: Adrenokortikotropin
ATP	: Adenozin Trifosfat
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
CETP	: Kolesterol Ester Transfer Protein
CRH	: ACTH Salgılanmasını Uyaran Hormon
CRP	: C Reaktif Protein
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
ERK	: Hücre dışı Sinyal Düzenleyici Kinaz
GLUT4	: Glukoz Taşıyıcı Tip 4 Protein
Grb2	: Growth Factor Receptor Bound Protein 2
11βHSD₁	: 11 β Hidroksisteroid Dehidrogenaz Tip 1
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOMA_{IR}	: İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi İçin Kullanılan Bir Model
HT	: Hipertansiyon
ICAM-1	: İntrasellüler Adezyon Molekülü-1
IDL	: Orta Dansiteli Lipoprotein
IL-6	: İnterlökin 6
IRS	: İnsülin Reseptör Substrat
KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MAP	: Mitojenle Aktifleştirilmiş Protein
MCP-1	: Makrofaj Kemotaktik Protein-1
MEK	: Mitojen Aktiveli Protein Kinaz
MS	: Metabolik Sendrom
NADH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NO	: Nitrik Oksit
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PI-3K	: Fosfatidilinositol-3 Kinaz

PIP₃	: Fosfotidilinositol 3,4,5 trifosfat
SHC	: Src Benzeri Protein
SYA	: Serbest Yağ Asitleri
TG	: Trigliserid
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör α
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	i
KISALTMALAR	ii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Metabolik Sendrom	2
2.2. Metabolik Sendromun Sınıflandırılması	2
2.3. Metabolik Sendromun Kriterleri	4
2.3.1. İnsülin Direnci	4
2.3.2. Obezite	8
2.3.3. Dislipidemi	9
2.3.4. Hipertansiyon	11
2.4. Metabolik Sendrom ve Mikroalbüminüri	12
2.5. Metabolik Sendromda İnflamasyon, Koagülasyon ve Damar Değişiklikleri	13
2.6. Metabolik Sendrom ve Çeşitli Stokinlerle İlişkisi	15
2.6.1. İnterlökin 6	15
2.6.2. Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1	15
2.6.3. Adiponektin	15
2.6.4. Tümör Nekroz Faktör- α	16
2.7. Lipidler ve Lipoproteinler	16
2.7.1. Şilomikronlar	17
2.7.2. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler	17
2.7.3. Ara Yoğunluklu Lipoproteinler	17
2.7.4. Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler	17
2.7.5. Yüksek yoğunluklu Lipoproteinler	18
2.7.6. Lipoprotein(a)	19
2.8. Oksidatif Stres	19
2.9. Antioksidanlar	19
2.10. LDL Oksidasyonu	20
2.10.1. LDL Oksidasyonunu Etkileyen Faktörler	24
2.10.2. In vivo Okside LDL Varlığını Gösteren Bulgular	24

2.10.3. Aterosklerozda Okside LDL'nin Rolü	25
2.10.4. Okside LDL Antikoru	27
2.10.5. Ateroskleroz ve Metabolik Sendrom	27
3.MATERYAL ve METOD	29
3.1. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler	29
3.2 Deneyin Planlanması ve Numunelerin Toplanması	30
3.3. Otoanalizörlerde Çalışılan Parametreler	31
3.4. ELISA İle Çalışılan Parametreler	31
3.4.1. Okside LDL	31
3.5. İstatistiki Analizler	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
7. TÜRKÇE ÖZET	47
8. İNGİLİZCE ÖZET	48
9. KAYNAKLAR	49
ÖZGEÇMİŞ	56

1.GİRİŞ

Tüm dünyada ve Türkiye’de önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan koroner kalp hastalığı (KKH) erişkin bireylerde ölüm oranının % 40-45’ini oluşturmaktadır.

Koroner kalp hastalığı için önemli ve büyük risk faktörleri olan trigliserid yüksekliği, HDL-kolesterol (HDL-K) seviyesinin yüksek olması, abdominal obezite, arteriyel hipertansiyon, açlık kan şekeri yüksekliği gibi göstergelerin varlığı metabolik sendrom olarak ifade edilmektedir (1).

Şimdilerde kriterleri daha iyi anlaşılmış olan metabolik sendrom ilk kez 1923 yılında Kylin tarafından HT, hiperglisemi, ve hiperinsülineminin birlikteliği tanımlanmış (2) ve 1960’lı yıllarda patogenezinde insülin direnci sorumlu tutulmaya başlanmıştır.

1988 yılında Reaven, insülin direnci, abdominal obezite, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, ve düşük HDL kolesterol düzeyi, bozuk karbohidrat toleransı ve/veya tip 2 diabetes mellitus ile karakterize semptomlar kompleksini ve patogenezi tam olarak açıklanamayan bu tabloyu “Sendrom X” olarak isimlendirmiştir (3).

Daha sonra Kaplan ve arkadaşları benzer bulgulardan oluşan bu klinik durumu “Öldüren Dörtlü” veya orijinal adıyla “Deadly Quartet” (4), 1991 yılında Hanefeld ve Leonhardt metabolik sendrom tanımlamasını yapmışlardır (5).

Sendromun bileşenleri daha iyi anlaşıldıkça bilinmeyi belirmek üzere ilk tanımlamada kullanılan “X” terk edilmiş ve artık günümüzde polimetabolik sendrom, insülin rezistans sendrom, metabolik sendrom gibi isimler kullanılmaya başlanmıştır.En fazla kabul gören ve en sık kullanılan isimlendirme Metabolik Sendrom’dur (6).

Metabolik sendromda görülen başlıca kriterler arasında dislipidemi, abdominal obezite, insülin direnci sonucu oluşan glukoz tolerans bozukluğu, hipertansiyon sayılabilir. Bu temel kriterlerin yanında plazminojen aktivatör inhibitör 1’in artması, yağ dokusu disfonksiyonu, hiperfibrinojenemi sonucu görülen hiperkoagülabilité, endotel fonksiyon bozuklukları, nefropati, hiperürisemi, mikroalbüminüri, polikistik over sendromu, leptin artışı, inflamasyon ve hücrelerde iyon değişimindeki anomaliler gibi durumlarda sendroma eşlik edebilir (7).

Metabolik sendromun prevalansı obezite ve sedanter yaşam nedeniyle tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de giderek artmaktadır. Türkiye’de yapılan bir çalışmada 30 yaş ve

üzerindeki erkeklerin % 27'sinde, kadınların % 38'inde metabolik sendrom tespit edilmiştir (8). Başlama yaşı hızla düşmekte olup, çocuklar da risk altındadır.

Türkiye'de yapılan bir çalışma sonucu koroner kalp hastaları içinde metabolik sendromun payı kadınlarda % 64 iken erkeklerde % 43 olarak bulunmuştur (8).

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) 2001 Erişkin Tedavi Paneli (ATP) III'de metabolik sendromun kardiyovasküler hatalıklarla ilgili altı bileşeni tanımlanmıştır (9): Abdominal obezite, aterogenik dislipidemi, kan basıncı artışı, insülin direnci, veya glukoz intoleransı, proinflamatuar durum, protrombik durum.

Hacıhasanoğlu metabolik sendrom prevalansı ile ilgili çalışmasında Trabzon ilinde metabolik sendrom prevalansını % 26.9 olarak bulmuştur. Bu oran kadınlarda % 31.3 iken erkeklerde % 21.7'dir (10).

Hoşver Trabzon ilinde metabolik sendromla ilgili çalışmasında oksidatif stresin dolayısıyla lipid oksidasyonunun arttığını, buna karşılık antioksidan sistemin zayıfladığını göstermiştir (11).

Okside-LDL parametresi metabolik sendromda lipid oksidasyonu statüsünün önemli bir parametresidir. Trabzon ilinde metabolik sendromlu kişilerde okside-LDL düzeylerinin belirlenmesi hem laboratuvar açısından hem de klinikte tedavinin planlanması ve izlenmesinde kullanılabilmesi açısından önemlidir. Bu tezden elde edilebilecek okside-LDL ve metabolik sendrom arasındaki ilişkinin pozitif olması bu testin rutin olarak kullanılabilirliğini tartışmaya açacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom patofizyolojisinde insülin direncinin merkezi rol oynadığı, birçok metabolik anormalliklerin aynı bireyde toplanması ile ortaya çıkan ve aterosklerotik kardiyovasküler risk faktörleriyle yakından ilişkili olan kompleks bir sendromdur (12).

2.2. Metabolik Sendromun Sınıflandırılması

Metabolik sendromun giderek artan prevalansı, sendromun klinik olarak daha iyi anlaşılması ve tedavi edilmesi için tanımlanması ihtiyacını doğurmuştur.

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) 2001 Erişkin Tedavi Paneli (ATP) III raporuna göre; metabolik sendrom tanı kriterlerinden en az üçünün bulunması ile tanı konur (9), (Tablo 1).

Tablo 1. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (NCEP)

Risk Faktörleri	Tanımlayıcı Düzeyler
1. Hiperglisemi: Açlık kan şekeri Glukoz düşürücü ilaç kullanımı	≥ 110 mg/dl veya
2. Yüksek trigliserid düzeyi:	≥ 150 mg/dl
3. Düşük HDL kolesterol düzeyi: Erkeklerde Kadınlarda	< 40 mg/dl < 50 mg/dl
4. Abdominal obezite: Bel çevresi Erkeklerde Kadınlarda	> 102 cm > 88 cm
5. Yüksek kan basıncı: Kan basıncı Tedavi altında olan hipertansiyon	≥ 130/85 mmHg veya

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) raporuna göre; metabolik sendrom tanı kriterleri olarak HOMA_{IR} ile tespit edilmiş bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu, tip 2

diyabet veya bozulmuş glukoz toleransı ile normal açlık glukozu kriterlerinden birine ek olarak aşağıdaki tanı kriterlerinden en az ikisinin bulunması tanı koydurucudur (13).

Tablo 2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (WHO)

Risk Faktörleri	Tanımlayıcı Düzeyler
1. Hipertasyon Kan basıncı Tedavi altında olan hipertansiyon	$\geq 140/90$ veya
2. Dislipidemi Trigliserid seviyesi HDL kolesterol seviyesi Erkeklerde Kadınlarda	≥ 150 mg/dl < 35 mg/dl < 39 mg/dl
3. BKİ (Beden Kitle İndeksi) Bel/kalça oranı Erkeklerde Kadınlarda	≥ 30 kg/ m ² > 0.9 > 0.85
5. Mikroalbuminüri Albuminin idrarla atılım hızı Albumin/kreatinin oranı	≥ 20 µg/dakika veya ≥ 30 mg/g

2.3. Metabolik Sendromun Kriterleri

2.3.1. İnsülin Direnci

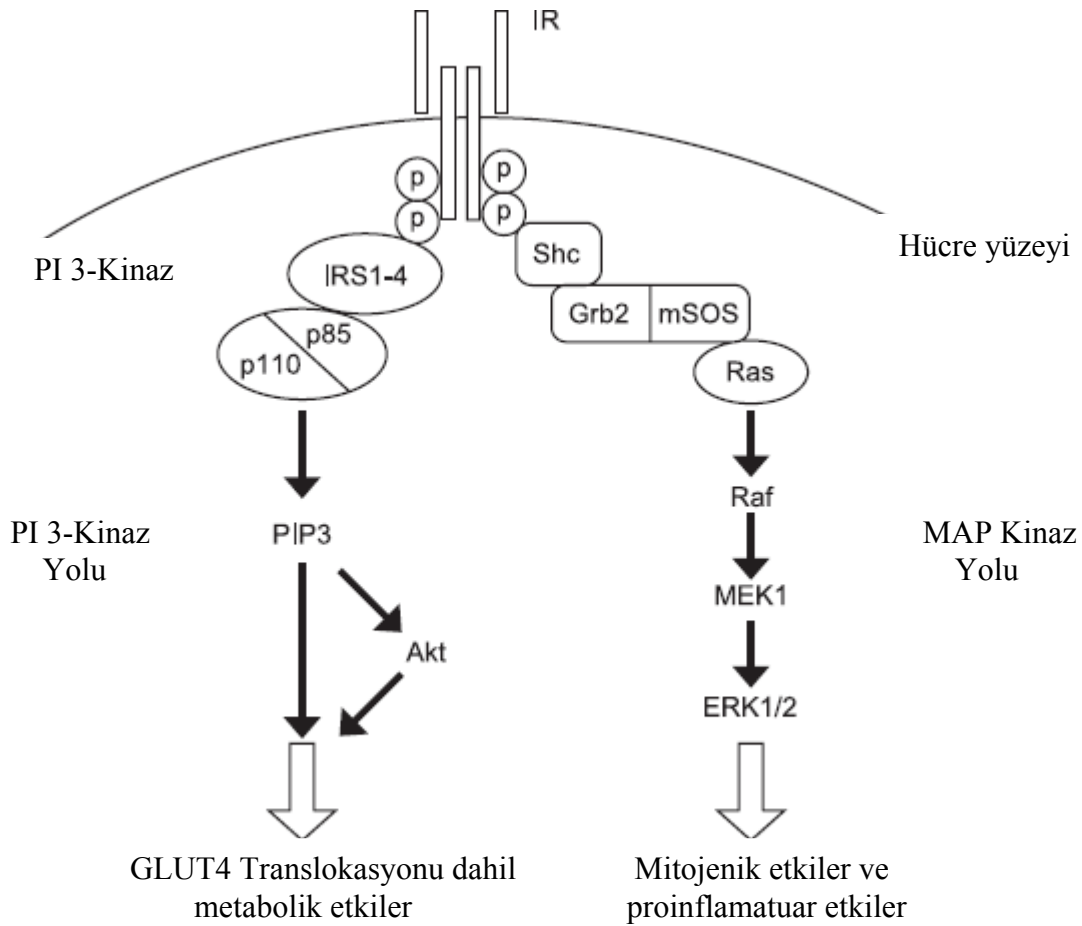
İnsülin iskelet kası, karaciğer (KC), yağ dokusu, böbrek, beyin, inflamatuvar hücreler gibi birçok organ ve doku üzerine etkili bir hormondur. İskelet kasına glukoz ve aminoasit alımını, KC'den glukoz çıkışını ve yağ dokusunda lipolizi düzenler. İnsülin cevabı kişiler arasında değişiklik göstermekle birlikte suboptimal olduğunda insülin direnci ifadesi kullanılır (14,15). İnsülin direnci artmış plazma serbest yağ asidi, hiperinsülinemi ve ayrıca abdominal obezite ile ilişkilidir (16).

İnsülin direnci olan kişilerde kan glukoz seviyelerini normal tutmak için daha fazla insülin üretilir ve sonuçta hiperinsülinemi gelişir (17). Obezite, vücut ağırlığı ve fiziksel aktivite insülin direnci gelişimine katkıda bulunurlar (14).

Metabolik sendrom insülin direnci ile ilişkili olup, ne sadece insülin etkisinin kaybı sonucu ne de sadece insülin direncinin sonucudur. Eğer metabolik sendrom insülin etkisinin kaybından kaynaklanmaz ise insülin direnci sendromun diğer özelliklerini oluşturmada üç

farklı mekanizma ile etki gösterir; 1) Kompansatuar hipergliseminin etkileri, 2) Orta derecedeki hiperglisemiye karşı etkiler, 3) İnsülinin etki gösterdiği mekanizmadaki bozukluk.

İnsülinin reseptöre bağlanması ile trozin kinaz aktivasyonu ve reseptörün spesifik trozin rezidülerinin otofosforilasyonu meydana gelir. Fosforile trozin rezidülerine sahip aktive olmuş insülin reseptörü hücre içi sinyal kaskadını başlatır. İnsülin sinyali için iki ana yol vardır. Fosfotidilinositol 3 kinaz yolu (PI-3K) ve mitojen aktiveli protein (MAP) kinaz yolu. PI-3K yolu, insülin reseptör substrat ailesinin (IRS-1,2,3,4) üyelerinin trozin fosforilasyonu ile başlar. Bu aile PI-3K'nın düzenleyici ünitesi olan p85 ile ilişkidir. PI-3K, fosfotidilinositol 3,4,5 fosfat (PIP₃) artışını sağlar. Bu da act'in aktivasyonu ve glukoz taşıyıcı-4 (GLUT4)'ün membrana taşınmasını da içine alan insülinin metabolik etkilerine aracı olan negatif etkili moleküllerin salınmasına yol açar. MAP kinaz yolu ise Src benzeri proteinin fosforilasyonu ile başlar. SHC, Grb 2'ye bağlıdır ve mSOS aracılığı ile Ras uyarılmasını sağlar. Ras'ın bağlanması ile Raf, daha sonra MEK-1 aktive olur. MEK-1 hücre dışı sinyal düzenleyici kinazı (ERK-1 ve 2) uyarır. Bunlarda insülinin mitojenik ve proinflamatuvar etkilerinden sorumludur (18). Metabolik sendromda PI-3K yolunun uyarılması, muhtemelen insülin reseptörünün veya IRS proteinin serin fosforilasyonu aracılığı ile engellenmişken, MAP kinaz yolu açık hatta aşırı duyarlıdır (19). Böylece uygun serin kinaz antagonistlerinin kullanımı MAPK ve PI-3K sinyal yolu arasındaki dengeyi düzenler. Şekil 1'de insülin sinyalinin iki ana yolu gösterilmektedir.

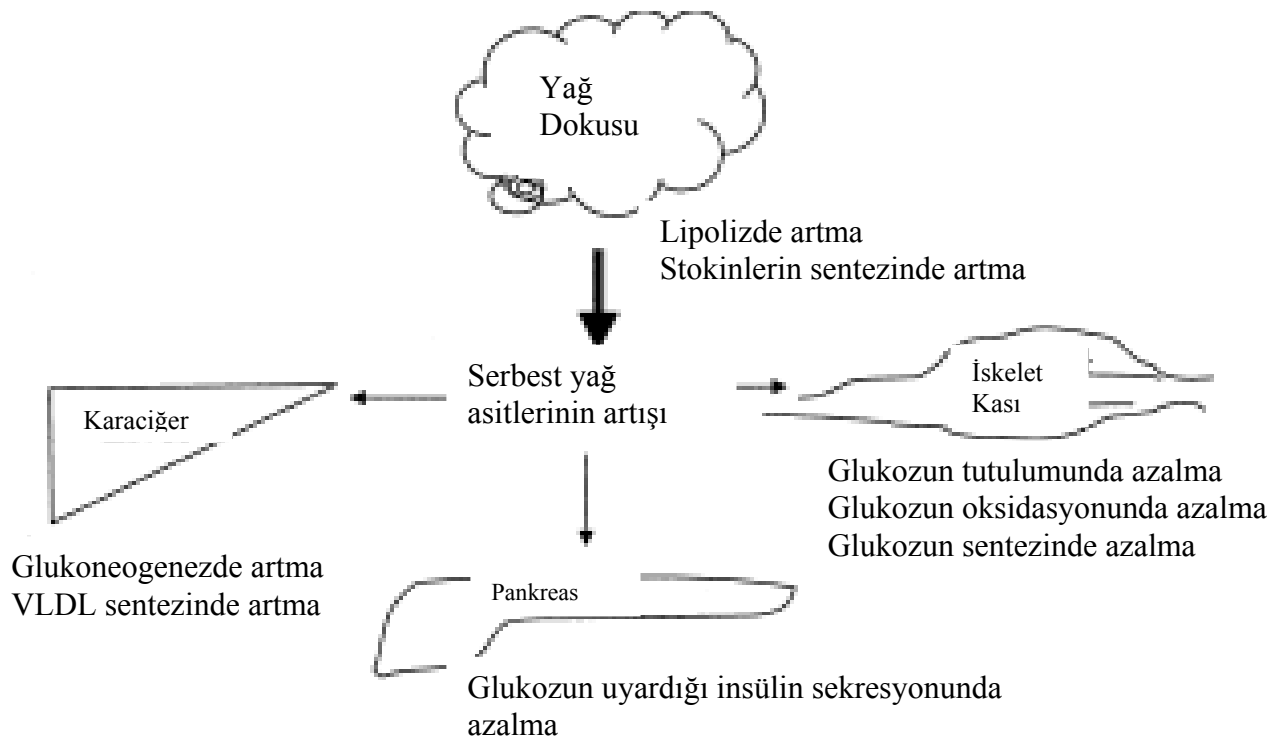


Şekil 1. İnsülin Sinyalinin İki Ana Yolu (7)

Serbest yağ asitleri ile insülin direnci arasındaki ilişki tam aydınlatılamamış olup, serbest yağ asitlerinin artışının pankreatik β hücrelerine direkt toksik etkili olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (20-22).

Yağ dokusundan salınan artan serbest yağ asitlerinin iskelet kasına gelmesi, buradaki yağ asitlerinin oksidasyonuna katkıda bulunurken, hücrenin redoks potansiyelinin değişmesi, glikoliz ve sitrik asit siklusu düzenleyici enzimlerinin inhibisyonu sonucu glukoz oksidasyonunun azalmasına neden olur (23-26). Serbest yağ asitleri düzeyinin artışı glukoz tutulması ve oksidasyonunu inhibe ederek insülin direncini uyarmaktadır. Serbest yağ asitlerinin artışı ile karaciğerde serbest yağ asitleri oksidasyonu ile oluşan asetil CoA birikimi, piruvat karboksilaz aktivasyonu veya NADH ve ATP artışı ile glukoneogenezi artırır (26,27), hepatik glukoz çıkışının insülin aracılıklı inhibisyonunu azaltır (23-26).

İnsülin direncinde yağ dokusunun etkileri son zamanlarda önem kazanmaya başlamıştır (Şekil 2). Yağ dokusundan salınan serbest yağ asitlerinin; TNF- α , IL-6 gibi stokinlerin insülin direncini direkt veya indirekt etkilediği ortaya atılmıştır. Bu ilişkilerin sebep mi sonuç mu olduğu tam anlaşılamamıştır (28). Obezlerde kanda artan TNF- α hücre içi kalsiyum seviyesini artırır. Bu durumda GLUT-4 ekspresyonu inhibe olur. Dolayısıyla glukozun tutulması bozulur. Ayrıca TNF- α 'nın insülin reseptör tirozin kinaz ve bunu izleyen fosforilasyon ile IRS-1 seviyesinde insülin etkisini inhibe ettiği gösterilmiştir.



Şekil 2. Yağ Dokusundan Salınan Serbest Yağ Asitlerinin İnsülin Direnci Oluşumuna Katkılarını İçeren Potansiyel Mekanizmalar (28)

PI-3K yolu nitrik oksit (NO) artışına da yol açar. NO, vasküler düz kas hücre gelişiminin güçlü inhibitörlerindendir. PI-3K yolundaki bozukluk vasküler endotel işlevinin bozulmasına neden olur. Aksine ERK-MAPK yolu ile düz kas hücresi büyüme ve proliferasyonunun artışı söz konusudur. Bunlar da arterosklerozun artışına katkıda bulunur (19,29).

Kas dokusundaki insülin direncine yükselmiş serbest yağ asidi düzeylerinin etkilerini inceleyen insan çalışmalarında, plazma serbest yağ asidi miktarını yükselten lipid infüzyonu, IRS-1 ve PI-3K'ın etkilenmesine neden olmuştur. Metabolik sendromun anahtar özelliği yağ hücrelerinden serbest yağ asitlerinin üretimi ve salınımının normal insülin düzeyleri ile baskılanamamasıdır. İnsülinin antilipolitik etkilerine yağ dokusunun direnci ve yükselmiş plazma serbest yağ asitleri, kas ve diğer hedef dokularda insülin direncinin gelişmesine yol açar (7).

2.3.2. Obezite

Bazı araştırmacılar metabolik sendromda insülin direncinin etkili olabileceğini, fakat asıl neden olmadığını düşünmektedirler. Araştırmacılar enerji depolanmasındaki dengesizliğe dikkat çekerek, insülin direncinin yağ asidi ve trigliseridlerin depolanması ve işlenmesindeki bozukluktan kaynaklandığını düşünürler (30).

Önce küçük periferik yağ hücrelerinde depolanan trigliseridler, bu hücrelerin kapasitesi dolduğunda karaciğer hücreleri, iskelet kası hücreleri ve visseral yağ hücrelerinde depolanır. Anormal trigliserid birikimi kas ve karaciğerin insüline direnç geliştirmesine neden olur. Bu durum “aşırı akım hipotezi” olarak adlandırılır.

Trigliserid artışı kas, karaciğer, ve visseral yağa ilave olarak anormal periferik yağ dokusu gelişmesine de neden olur. Yapılan çalışmalar genişlemiş subkutanöz yağ dokusunun insülin direnci ile daha fazla ilişkili olduğunu göstermiştir (7).

Metabolik sendromda görülen abdominal obezite, periferik obeziteden daha güçlü metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir (28).

Obezite varlığında görülen insülin direncinin:

- Glukoz taşıyıcılarının azalması,
- İnsülin reseptörlerinin down regülasyonu,
- Reseptör ve enzim yapısındaki proteinlerin glikozilasyonu
- Lipoprotein lipaz gibi insülin bağımlı enzimlerin duyarlılığında azalma gibi faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Beyaz yağ dokusu glukoz ve lipid metabolizmasının yanı sıra koagülasyon, kan basıncı, inflamasyon ve iştahın düzenlenmesinde katkıda bulunduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Beyaz yağ dokusunun otokrin, parakrin ve endokrin fonksiyonları olduğu yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (28).

Beyaz yağ dokusu tarafından salgılanan birçok hormon ve protein metabolik sendromun ortaya çıkışında rol oynar. Bunlar arasında CETP (Kolesterol ester transfer protein), ASP (Açılasyonu uyaran protein), PAI-1 (Plazminojen aktivatör inhibitör 1), TNF- α (Tümör nekroz faktör α), IL-6 (İnterlökin 6), RBP (Retinol bağlayıcı protein), anjiyotensinojen, leptin ve östrojen sayılabilir (28).

Obezite, insülin direnci ve damar hastalıkları arasında güçlü bir ilişki olduğu yapılan epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir. Obez bireylerde tip 2 diyabet gelişme riski artmıştır (28).

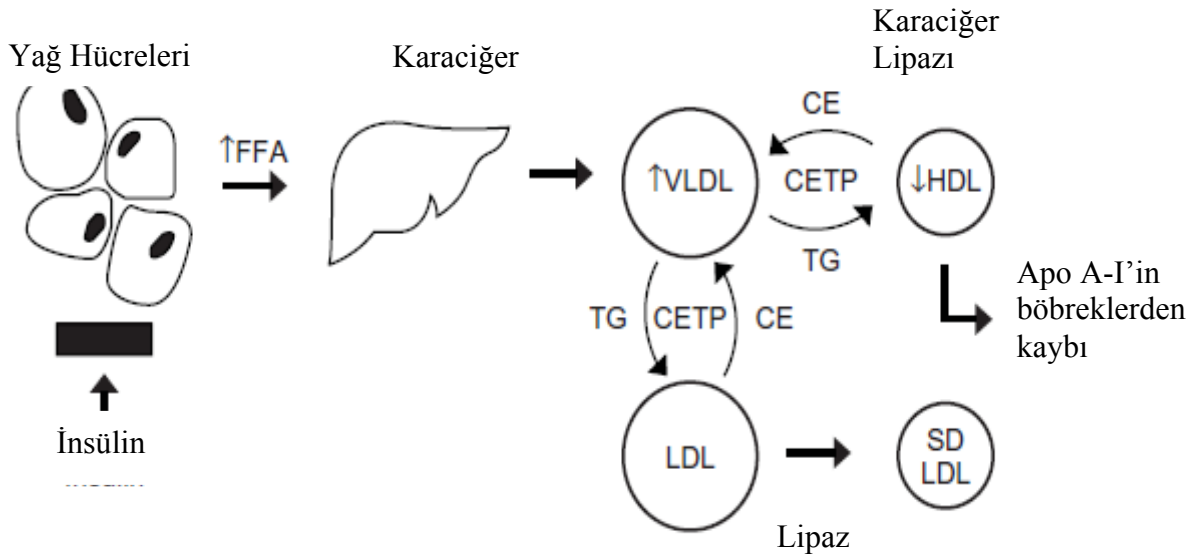
Yağ hücrelerinin metabolizması ve gelişmesi için glukokortikoidler önemlidir (28). Omental yağ dokusunda glukokortikoid reseptörlerin varlığı daha fazladır (31). Kortizol yağ dokusunda glukokortikoid reseptörler vasıtası ile lipoprotein lipaz aktivitesini uyararak trigliserid depolanmasına yol açar (32). CRH'a ve fiziksel-mental stres testlerine karşı abdominal obezitesi olan bireylerde kortizol cevabı yüksektir. Abdominal obezitesi olan bireylerde hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın duyarlılığı artmıştır. PAI-1 ekspresyonu omental yağ dokusunda daha fazladır. Mekanizmalar tam olarak açık olmamasına rağmen, hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın aktivitesinin artışı, 11 β -HSD₁'in doku regülasyonu, glukokortikoid reseptör aktivitesinin artışı da potansiyel olarak abdominal obezite nedeni olabilir (28).

2.3.3. Dislipidemi

Dislipidemi insülin direnci ile ilişkili olup, yağ hücrelerinin insülin etkilerine direnci ile ortaya çıktığı düşünülüyor (6). Metabolik sendromda aterogenik lipid profili mevcuttur.

- 1- Apolipoprotein B seviyesinde artma,
- 2- Plazma trigliserid ve IDL düzeyinde artma,
- 3- Küçük ve yoğun LDL-kolesterol düzeyinde artma,
- 4- HDL-K seviyesinde azalma

Dislipidemi ile insülin direnci arasındaki ilişki şekil 3'te gösterilmiştir. Yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin artışı ve karaciğerde trigliserid sentezinin artışı metabolik sendromdaki lipid anormalliklerinin başında gelir (7,30,33).



Şekil 3. Dislipidemi ve İnsülin Direnci (7)

Yağ dokusundaki yağ hücrelerinden dolaşıma salınan serbest yağ asitleri, karaciğer ve kas dokusuna gönderilir. Serbest yağ asitleri karaciğerde sınırlı miktarda oksidasyona uğrarken, çoğu trigliseridleri oluşturmak için reesterifiye olur. Böylece yağ asitleri ve trigliseridler karaciğer ve yağ dokusu arasında sürekli taşınmaya başlar. Eğer adipoz dokuya doğru taşınma yeterli derecede değilse, o zaman trigliseridler karaciğerde birikir. Bu durum genel olarak yağlı karaciğer olarak bilinir. Trigliseridler yetersiz oksidasyon ve serbest yağ asitlerinin kasa transportunun artışından dolayı kas hücresinde de birikirler (7,34).

İnsülin direncinin varlığında yağ dokusunda lipoliz artar, plazma serbest yağ asitlerinin miktarı artar, daha fazla serbest yağ asidi karaciğer ve kasa taşınır. Aynı zamanda insülin karaciğerde direkt olarak lipogeneze neden olur. Yükselen plazma glukoz miktarı gliserolden karbon iskeletini sağlayarak karaciğer trigliserid sentezini artırır. Karaciğerde artan trigliserid düzeyi VLDL sekresyonunun artışında ana rolü oynar. TNF- α artışı ve adiponektin azalması da hepatik VLDL artışına ve periferik temizlenmesinin azalmasına neden olur (35).

VLDL-trigliserid kolesterol ester transfer protein (CETP)'nin etkisi ile HDL ve LDL kolesterol esteri ile değişime uğrar. Ateroskleroz için bu değişimin sonucu kompleksdir. VLDL TG lipoprotein lipaz ile hidrolize olduktan sonra, VLDL'ye dağıtılmış kolesterol esterinin çoğu remnant partiküller olarak karaciğere döner. Bu tersine kolesterol yolunun bir kısmıdır. Remnant partiküllerdeki ester kolesterolün bir kısmı da arter duvarında sonlanır.

Metabolik sendromda CETP aktivitesinin diğer ana sonucu HDL ve IDL'nin trigliseridden zenginleşmesiyle ilişkilidir. Trigliseridden zengin bu lipoproteinler hepatik lipaz ile lipolize uğrar. Lipoliz sonucu HDL ve LDL küçülür. Lipolize uğramış HDL hızla dolaşımdan temizlenir ve HDL-kolesterol ve apo A-1 miktarında azalmayla sonuçlanır. Böylece VLDL trigliseridin artışı ile başlayan bu metabolik bozukluk HDL azalması ile aterogenik özelliğe dönüşür (7). Trigliseridden zengin VLDL'nin lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz aracılığı ile lipolizi ve trigliseridden zengin IDL ve LDL'nin hepatik lipaz aracılığı ile lipolizinden sonra küçük ve yoğun LDL'ler oluşur. CETP'nin genetik defekti olan hastalarda küçük ve yoğun LDL gösterilmiştir. Bu LDL'ler kolay okside olur, okside LDL vasküler scavenger LDL reseptörleri ile temizlenir ve vasküler damar duvarında uzun zaman kalır. Bunun sonucu damar duvarı lipid kompozisyonu değişir. Okside LDL endotel hücreleri için toksik olup nitrik oksit salınımında azalma, sitokin ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunda değişikliklerle sonuçlanır. Bunlar vasküler inflamasyona yol açarlar. Arter duvarında oluşan inflamatuvar ve hücrel proliferasyon ateroskleroz için başlangıçtır (16,36). HDL, metabolik sendromlu bireylerde normalden küçük ve yoğundur. Bunun metabolik sendromun sonucu mu yoksa miktarının azalmasının sonucu mu olduğu bilinmiyor. Bununla beraber HDL partikülünün büyüklüğü plazma trigliserid konsantrasyonu ile ters orantılıdır (37).

Kinetik çalışmalar metabolik sendromlu bireylerde düşük HDL düzeyinin katabolizmasındaki hızın artmasından (38,39) veya trigliseridden zengin partiküllerin artışına sekonder olduğunu düşündürüyor. Metabolik sendromda HDL'nin trigliserid içeriğinin artışı CETP aktivitesinin artışının göstergesidir.

MS'da HDL'nin konsantrasyonunun azalması ile makrofajlarda kolesterol birikimi, küçük ve yoğun LDL'nin oksidasyondan korunamaması, aterogenik endotel adezyon proteinlerinin ve stokinlerin ekspresyonunun baskılanmasında azalma aterogenik zemini hazırlar ve kardiyovasküler hastalıkların gelişmesine neden olur (40).

2.3.4. Hipertansiyon

Metabolik sendromun birçok tanımlanmasında yer alan kan basıncı yüksekliğinin sendromla ilişkisi karmaşıktır (7,41). Yükselmiş kan basıncı lipid ve lipidlerle ilgili olmayan kriterlerle yakından ilişkilidir (42). Kan basıncının kontrolünde böbrekler ana role sahiptir.

Obezitenin eşlik ettiği metabolik sendromda ortaya çıkan hipertansiyonun önemli bir nedeni renin anjiotensin aldosteron sisteminin aktivitesindeki artıştır (28).

Yapılan çalışmalarda hipertansif hastaların yaklaşık %55'i obezdir ve morbid obezlerin yaklaşık % 55'i hipertansiftir (43). Ayrıca hipertansif hastaların %50'sinden daha fazlasında insülin bağımlı glukoz kullanımındaki dirence bağlı olarak insülin direnci ve bunun sonucu olarak kompansatuar hiperinsülinemi, sempatik sinir sistemini uyarak kardiyak debi artışı ve böbreklerden sodyum reabsorbsiyonunda artışa neden olur (44).

Sonuç olarak metabolik sendromda hipertansiyona neden olan mekanizmaları sıralayacak olursak ;

1. Böbreklerden sodyum tutulması (45,46)
2. Damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu (47)
3. Sempatik sinir sisteminin aktivitesinde artış (48)
4. Endotel fonksiyon bozuklukları ve nitrik oksit üretiminin ve salınımının azalması (7,46)
5. Hücre membranında iyon transferinin değişmesi (49)
6. Plazma renin-anjiotensin sisteminde artış (28,50)
7. Koagülasyon sisteminde oluşan değişiklikler.

Özellikle fibrinolitik aktivitenin azalması ve trombotik aktivitenin artışı sonucu oluşan damar değişiklikleri direnci arttırır ve hipertansiyonun patogenezinde rol alabilir. Renin anjiotensin sistemi aktivite artışı metabolik sendromda obezite ilişkili hipertansiyonda önemli rolü vardır (28).

2.4. Metabolik Sendrom ve Mikroalbüminüri

İdrarda normalin üzerinde albumin atılımı mikroalbüminüri olarak tanımlanıp, 30-300 mg/gün'dür. Renal glomerul vasküler endoteli içerdiği için, glomeruler fonksiyonun endotel fonksiyonuna ışık tutabileceği ve vasküler hastalıkların belirlenmesinde rol oynayabileceği hipotezi ortaya atılmıştır.

Diyabetli hastalarda görülen mikroalbüminüri ilerleyici renal hastalık ve koroner arter hastalığı için risk faktörüdür. İnsülin direnci olan bireylerde mikroalbüminüri nadir olarak görülürken, mikroalbüminürisi olan bireylerde insülin direnci sıklıkla görülür.

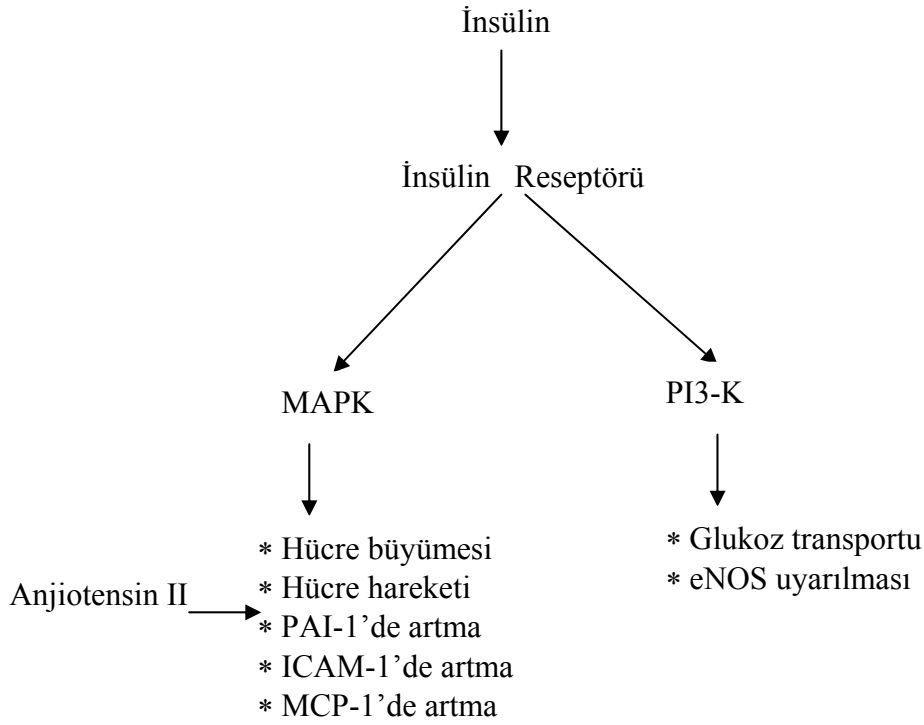
Mikroalbuminürinin diyabeti olmayan normal tansiyonlu bireylerde koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğu veya metabolik sendromun önemli bileşenlerinden olduğu yeterince desteklenmemiştir (7). Yapılan bazı çalışmalarda ise mikroalbuminüri ile metabolik sendrom arasında önemli bir iliki olduğu öne sürülmüştür(51).

2.5. Metabolik Sendromda İnflamasyon, Koagülasyon ve Damar Değişiklikleri

Son yıllarda sistemik inflamasyon markörleri ve hemostatik sistemin bileşenleri aterosklerotik risk faktörü olarak düşünülmektedir (52). Bu faktörlerin bazıları insülin direnci ve metabolik sendromun diğer bileşenleri ile ilişkilidir. CRP, HDL-kolesterol oranının tahmin edilen gücü ile kıyaslandığında güçlü bir aterosklerotik risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır. Multi-etnik insülin dirençli ateroskleroz çalışmasında CRP'nin BKI, insülin direnci ve sistolik kan basıncı ile bağımsız ilişkili olduğu bulunmuştur (7).

Tromboza neden olan faktörlerin artışı ve engelleyen faktörlerin azalması metabolik sendromlu hastalarda protrombik durum olarak adlandırılmıştır (53,54). Metabolik sendromdaki diğer risk faktörleri ile protrombik durum arasındaki ilişki tam olarak anlaşılmamakla beraber insüline dirençli hastalarda karaciğerin lipid ile yüklenmesinin birçok koagülasyon faktörünün sentezini uyarmakta olduğu düşünülmektedir (55).

Normal şartlar altında insülin damarda vazodilatasyon ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir. İnsülinin hücresel cevabından MAP kinaz yolu metabolik sendromda korunmuştur. Mitojenik etkilerden sorumlu olan Map kinaz yolu, hücre büyümesine ve proliferasyona neden olur. Böylelikle adezyon moleküllerinin ekspresyonu artar. Nitrik oksit sentezi ve antiinflamatuvar etkiye aracı olan PI3 kinaz yolunun etkinliği azalmıştır. Bu yolun etkinliğinin azalması vazodilatasyon etkinliğini de bozar.



Şekil 4. Vasküler Düz Kas ve Endotelde MAP Kinaz Yolunun Etkileri

Metabolik sendromda damarlarda görülen değişiklikleri şöyle özetleyebiliriz (36,56,57):

1. Koagülasyon faktörlerinden faktör VII, IX, X ve protrombin aktivasyonu ,
2. Trombositlerin agregasyonunda artma,
3. Arter düz kas hücreleri ve makrofajlarda LDL reseptör aktivitesinde artma,
4. Arteriyal düz kas hücreleri ve makrofajların migrasyonu ve proliferasyonunda artma,
5. Endotel hücrelerin aktivasyonu sonucu fibrin ve trombin üretiminde artış,
6. Plazminojen aktivatör inhibitör 1'in (PAI-1) artışı,
7. Arteriyal lipid bileşiminde değişiklikler, LDL oksidasyonunda artma,
8. Bağ dokusu matriksinin sentezinde artma,
9. Artmış serbest yağ asitleri NO biyosentezinin kaybına bağlı olarak endotel-bağımlı relaksasyonu sağlar.

2.6. Metabolik Sendrom ve Çeşitli Stokinlerle İlişkisi

2.6.1. İnterlökin 6

Akut faz cevabının majör sitokin mediyatörü olan IL-6, makrofaj ve lenfositlerden salgılanır. Bunun yanı sıra dolaşımdaki IL-6 düzeylerinin üçte biri yağ dokusundan kaynaklanır (28). Visseral yağ dokusunda IL-6 ekspresyonu, subkutanöz yağ dokusundan daha fazladır. Metabolik sendromlu hastalarda IL-6 düzeylerinin artışı, kraciğerde CRP artışına neden olur (58). Metabolik sendromda IL-6'nın rolü tam olarak açıklanamamıştır. IL-6; Hipotalamo-adrenal aksı direkt uyararak (59), CRH sekresyonunu, ACTH ve kortizol üretimini artırarak (60), açlık kan glukoz ve plazma glukagon düzeylerini arttırarak (61), lipolizi indirekt olarak uyarması sonucu insülin direncini arttırarak metabolik sendroma katkıda bulunur (62).

2.6.2. Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1

Plazminojen aktivatör inhibitör 1'in fibrinolitik sistem ve trombüs oluşumunda düzenleyici role sahip olup, vasküler hastalıkların oluşumundan sorumludur (63,64). PAI-1 düzeylerinin artışı trombüsün oluşumuna yol açar (36). Karaciğer, yağ ve endotel hücrelerinden PAI-1 salınımı insülin artışı ile uyarılır. Doymamış yağ asitlerinin artışı da endotel hücrelerinden PAI-1 üretimini arttırır. Anjiotensin 2 ve 4 PAI-1 ekspresyonunu arttırır. Ayrıca TNF- α , TGF- β 'da PAI-1'in ekspresyonunu arttırmaktadır (65). Metabolik sendrom ile PAI-1 düzeyleri arasındaki ilişki, hastalığın parametreleri ile genelde pozitif yöndedir (36).

2.6.3. Adiponektin

Antiaterogenik özellik gösteren adiponektin, yağ dokusundan salgılanan kollajen ailesinden bir moleküldür. Adiponektin, endotele monosit adezyonunu ve makrofajların köpük hücrelere transformasyonunu inhibe eder (66). Düz kas hücre proliferasyonunu, lipid birikimini ve TNF- α salınımını engeller ve böylece ateroskleroz oluşumundan korur.

İnsülin artışı ve glukokortikoidler adiponektini regüle eden gen üzerinde bozukluğa neden olur. Metabolik sendromlu bireylerde serum adiponektin düzeyi azalır (57).

2.6.4. Tümör Nekroz Faktör- α

Tümör nekroz faktör- α adiposit farklılaşması için önemli transkripsiyon faktörlerini down regülasyon ile inhibe eder (28,67). TNF- α ; lipoprotein lipaz, gliserol 3 fosfat dehidrogenaz ve GLUT4 içeren yağ dokusuna spesifik genleri inhibe ederek glukoz ve lipid metabolizmasını etkilemektedir. Metabolik sendromda TNF- α 'nın arttığı gösterilmiştir (68). TNF- α insülin sinyalini direkt etkileyerek insülin direncini de uyarır. IRS-1'in serin fosforilasyonunu uyararak, insülin reseptör tirozin kinazın inhibisyonuna neden olur (69). Ayrıca indirekt olarak lipolizi uyararak, plazma serbest yağ asidi miktarını arttırır (28,57). Kasta glikojen sentazın aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Artmış TNF- α üretimi obezite ile ilişkilidir (70).

TNF- α 'nın mRNA'sı obez bireylerde fazla eksprese edilir. TNF- α yağ dokusunda insülin sinyalinde defekte neden olurken, iskelet kasında bunu yapmamaktadır.

TNF- α 'nın insülin direncindeki rolü tam olarak bilinmemekle beraber hiçbir etkisinin olmadığını düşündüren çalışmalarda vardır. Yapılan çalışmalarda, hücre kültürlerinde TNF- α lipid ve glukoz metabolizmasını etkilerken, plazma düzeylerinin gerçek endokrin fonksiyonlarını göstermesi için düşük olduğu bulunmuştur.

TNF- α düzeyleri HDL-kolesterol düzeyi ile negatif ilişkiliyken, glukoz tolerans bozukluğu, hiperleptinemi, obezite, insülin direnci ve hipertrigliseridemi ile pozitif ilişkilidir (28).

2.7. Lipidler ve Lipoproteinler

Lipidler, suda çözünmeyen kloroform ve eter gibi organik çözücülerde çözünün hidrofobik yapılardır. Kanda taşınmaları için protein yapılara ihtiyaç duyarlar. Vücut lipidleri lipoprotein adı verilen kompleks yapılar tarafından taşınırlar (71).

Elektroforetik hareketliliklerine, yoğunluklarına ve içerdikleri apolipoproteinlere başlıca altı farklı lipoprotein sınıfı lipid taşınmasında çeşitli roller üstlenir. Bunlar şilomikronlar (ŞM), çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), orta dansiteli lipoproteinler (IDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL), yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) ve lipoprotein(a) 'dır (72).

2.7.1. Şilomikronlar

Plazma lipoproteinlerinin en büyük olanıdır. Elektroforezde hareket etmezler ve başlangıç bölgesinde kalırlar. Bileşiminin % 88'i trigliserid, % 8'i fosfolipid, % 4'ü kolesterol ve % 1-2'i proteindir. Yoğunluğu <0.96g/mL'dir. En belirgin apolipoproteini apo B-48'dir. Bunun dışında diğer apolipoproteinleri apo A-I, A-II, C-II, C-III ve E'dir (73).

2.7.2. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler

Bileşiminin % 56'sı trigliserid, % 20'si fosfolipid, % 23'ü kolesterol ve % 7'si proteindir. Yoğunluğu 0.95-1.006 g/mL dir. Başlıca apolipoproteinleri arasında apo B-100, C-I, C-II, C-III ve E'dir. VLDL, endojen trigliseridlerin taşınmasından sorumludur ve karaciğere gelen yağ asidi miktarındaki artışa VLDL sentezide eşlik eder (74).

2.7.3. Ara Yoğunluklu Lipoproteinler

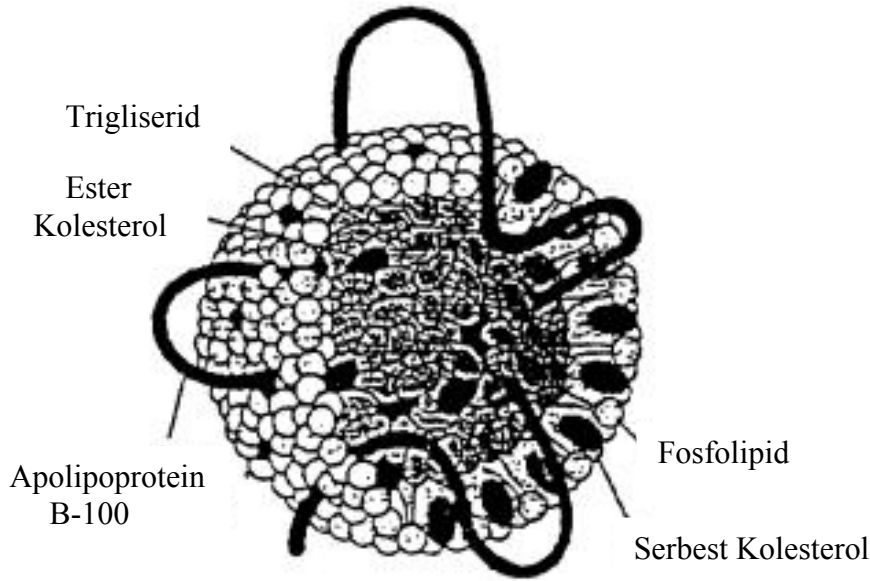
Büyüklik ve kompozisyon bakımından VLDL ve LDL arasında yer almaktadır. Başlıca protein yapıtaşları apo B-100 ve apo E'dir. Bileşiminin % 29'u trigliserid, % 26'sı fosfolipid, % 43'ü kolesterol ve % 11'i proteindir. Yoğunluğu 1.006-1.019 g/ml'dir. IDL, lipazların etkisiyle plazmada meydana gelen VLDL katabolizmasının ürünlerini temsil eder ve LDL'nin yapı taşıdır (74).

2.7.4. Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler

LDL moleküler ağırlığı, partikül boyu, dansitesi gibi fiziksel özellikleri ile ve lipit alt sınıfları, içerdiği yağ asitleri, proteinler, elektriksel yüzey ve hidrodinamik özellikler gibi kimyasal özellikleri bakımından heterojen olan bir moleküldür (75,76).

Plazma kolesterolünün yaklaşık % 70'ini taşıyan LDL, kolesterolce zengin ana lipoproteindir. Yoğunluğu 1.019-1.063 g/ml'dir. Küreye benzer yapıda hidrofobik bölgede az miktarda trigliseridler ile kolesterol esterlerini içeren çoklu kompleks moleküldür. Polar yüzeyde fosfolipidler, serbest kolesterol ve tek bir geniş protein olan apolipoprotein B-100 yer alır. Bileşiminin % 10'u trigliserid, % 20'si fosfolipid, % 45'i kolesterol ve % 25'i proteindir. Apolipoprotein B-100 4536 amino asit içerir ve LDL'nin ana yapısını oluşturur.

LDL küçük miktarda günlük antioksidan olarak rol oynayabilen maddeler içerir. Bunlar α -tokoferol, karotenoidler, ubiqlinol-10 ve diğler lipofilik antioksidanlardır (75,76).



Şekil 5. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Yapısı

2.7.5. Yüksek yoğunluklu Lipoproteinler

Yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin temel fonksiyonu kolesterolü periferik hücrelerden karaciğere taşımaktır. Diğler lipoproteinlere apoprotein kaynağıdır. En küçük ve en yoğun lipoproteindir. Bileşiminin %50'si protein, %25'i fosfolipid, %20'si kolesterol ve %5'i trigliseriddir. Apo A-I ve A-II başta olmak üzere C,D,E ve J apoproteinlerini içerir. Yapısında bulunan proteinlerin antioksidan özelliğı vardır. Dokuların yanı sıra makrofajlardan kolesterol alınımına katkıda bulunması, endotelial hücrelerde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu inhibe etmesi, endotelde nitrik oksit salınımını uyarması, doku faktörlerini inhibe etmesi, antiinflamatuvar ve antitrombik etki göstermesi ile antiaterogenik özellik etki gösterir (40). Düşük HDL-K seviyesi kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli rol oynar (77).

2.7.6. Lipoprotein(a)

Yapısında apo B-100 ve apo(a) taşıyan lipoprotein(a) karaciğer tarafından sentezlenir. Lipid bileşimi LDL'ye benzeyen bir lipoproteindir. Diğer lipoproteinlerden farklı olarak içerdiği apo(a), plazminojen ile yapısal benzerlik gösterir. Aterosklerotik, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için, lipoprotein(a)'nın artan plazma seviyeleri bağımsız bir risk faktörüdür (78).

2.8. Oksidatif Stres

Oksidatif stres diyetle alınan antioksidan kaynakların eksikliği ve oksijen konsantrasyonunun artması sonucu serbest radikal aşırı üretimi ve serbest radikal üretmek üzere metabolize edilen toksinlerin varlığından kaynaklanır. Antioksidan savunma ve serbest radikal üretimi iyi bir şekilde dengelenir. Bu dengenin serbest radikaller ve oksidatif stres durumunun yaratılması lehine bozulması çok kolaydır.

Son zamanlarda gelişen kanıtlar oksidatif stresin metabolik sendromun etyopatogenezinde rol oynadığıdır. Vücut hücrelerinde ve sıvılarında antioksidatif savunma ve oksidatif işlemler arasındaki dengesizlik bir çok yönden metabolik sendromun kriterleri ile ilişkilidir (79).

Hoşver metabolik sendromla ilgili çalışmasında oksidatif stresin dolayısıyla lipid oksidasyonunun arttığını, buna karşılık antioksidan sistemin zayıfladığını göstermiştir (11). Normal metabolik koşullarda vücutta üretilen süperoksit miktarı 0.15 mol/gün'dür. Serbest radikaller vücutta bir şekilde oluşurken, ilave olarak vücut hava kirliliği, sigara dumanı, egzoz v.b. oksidanlara maruz kalır. Enzim içeren antioksidan koruyucuların bir çoğu ROS'a karşı korumada kullanılır, fakat bu korunma yeterince etkili değildir. Bu yüzden DNA, lipid ve proteinlerde oksidatif hasar devam eder (79).

2.9. Antioksidanlar

Hücrelerde oksidatif hasarı önleyen, yok eden veya kısmen azaltan bazı mekanizmalar bulunmaktadır. Oksidanları direkt olarak inaktif hale getiren maddelere antioksidanlar denilmektedir. Antioksidanların etki mekanizmaları başlıca dört şekilde gerçekleşmektedir.

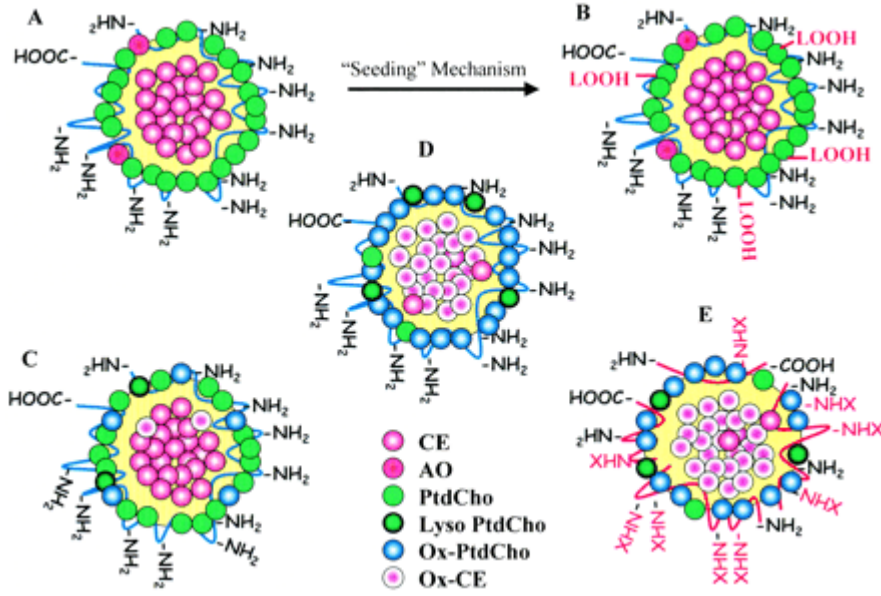
Vitaminler ve flavanoidler gibi bileşikler, oksidanlara bir hidrojen aktararak etkisiz hale getirebilmektedir. Enzimler ise oksidanları tutarak daha zayıf bir moleküle dönüştürmektedirler. Katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon redüktaz ve peroksidaz antioksidan özellik gösteren enzimlerden bazılarıdır.

Oksidanların oluşturduğu hasarı onaran antioksidanlar bulunmaktadır. Ağır metaller, hemoglobin, seruloplazmin, E vitamini oksidanları bağlayarak fonksiyonlarını engellemektedirler. Antioksidan sistemin enzimatik olmayan kısmı ise E, C, A gibi bazı vitaminler, karotenoid ve fenolik yapılar, transferin, ferritin ve haptoglobin gibi spesifik proteinler oluşturur (80).

2.10. LDL Oksidasyonu

Lipoproteinlerin yapı ve fonksiyonlarını etkileyebilen çeşitli modifikasyonlara maruz kaldıkları bildirilmiştir. Modifiye proteinlerden okside LDL en yaygın incelenmiş olanıdır. İnsanlardaki aterosklerotik lezyonlarda bulunan LDL fizikokimyasal özellikleri ve makrofajlar tarafından alınıp yıkılması bakımından kimyasal olarak modifiye edilmiş okside LDL'ye benzer. Bu bulgu LDL değişikliğinin ateroskleroz ile ilgili olabileceğini gösterir.

Steinberg ve arkadaşları LDL'nin endotel veya düz kas hücre kültürüyle inkübe edildiğinde veya bakır gibi ağır metal iyonu ile inkübe edildiğinde modifiye olduğunu ve bu şekilde makrofajlar tarafından daha hızlı alındığını göstermişlerdir. LDL'deki modifikasyonlar şunlardır (75) ; Asetilasyon, malondialdehit ilavesi, asetoasetilasyon, karbamilasyon, LDL-dekstran sülfat kompleks oluşumu, oksidasyon, glikasyon, desialilasyon.



Şekil 6. Okside LDL şekilleri (EK: Ester kolesterol, AO: Antioksidan, FK: Fosfatidil kolin, LFK: Lizofosfatidil kolin, oFK: Okside Fosfatidil kolin, oEK: Okside Ester kolesterol)

Oksidatif olarak modifiye olmuş hücre tipleri ise;

Endotel hücreleri, düz kas hücreleri, monositler, makrofaj içeren köpük hücreleri, fibroblastlar, U937 gibi monosit hücre tipi.

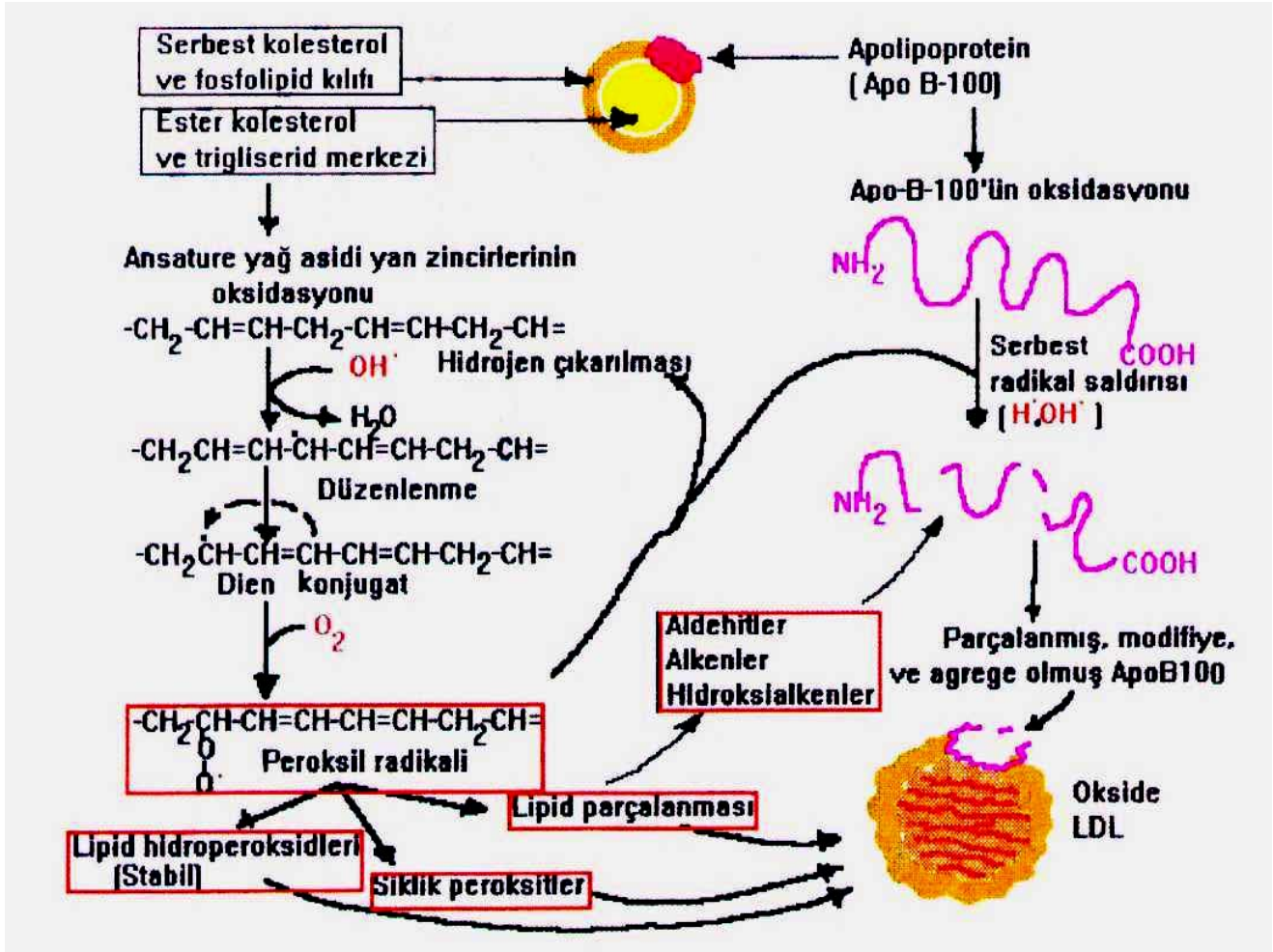
Steinbrecher 1984'te bu hücrelerin LDL'de lipid peroksidasyonunu başlatma yetenekleri olduğunu, bunun sonucunda da LDL'nin modifiye olarak makrofajlardan alındığını belirtmiştir. Lipid peroksidasyonu herhangi bir serbest radikal ile başlatılabilir. Serbest radikal doymamış bir yağ asidinin reaktif bir metilen grubundan bir hidrojen atomu çekme yeteneğindedir. Ortamdaki bakır iyonları gibi çift değerlikli metallerin de etkisiyle peroksil radikalleri oluşur ve bu durum zincirleme reaksiyonlara neden olarak ortamda çok fazla miktarda lipid peroksitlerin oluşmasına neden olur (Şekil 6).

Ardından bağ düzenlemesi gerçekleşir ve konjuge dien oluşumu gözlenir. Proksi radikalleri birbiriyle birleşebilir, proteinlere etki edebilir veya bir başka yağ asidinden hidrojen çekerek lipid peroksidasyonunu ilerletebilir. Lipid peroksidasyonunun başlıca ürünleri lipid hidroperoksitlerdir. Lipid hidroperoksitleri oldukça stabil moleküllerdir. Plazma lipid hidroperoksitlerinin ana taşıyıcısı düşük dansiteli lipoproteinlerdir. In vitro olarak yapılan çalışmalarda LDL fraksiyonunda hidroperoksit miktarı tayin edilmiştir (75).

Tablo 3. LDL Oksidasyon Ürünleri

Hedef	Oksidasyon ürünleri	Örnekler
Kolesterol (serbest ve EK)	Oksisterol	7-hidroksi kolesterol 7-ketosterol 7-hidroksi kolesterol
Yağ asitleri	Hidroperoksitler Hidroksitler Keton F2-İzoprostan Aldehitler	Linoleil Hidroperoksit Linoleil hidroksit Okzo-detadekadienoat 8-Epi-Prostoglandin F 2 α 9-okzonanonoat
Apo B	Parçalanma Çapraz Bağlanma Amimoasit Oksidasyonu Aminoasit türevlendirilmesi	3-klorotrozin Ditrozin Hidroksiknolin

Holvoet ve arkadaşlarının metabolik sendromlu hastalarda yaptıkları çalışmada ox-LDL düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (81). V. Sığurdardottir ve arkadaşları tarafından yalpan bir çalışmada 58 yaş üzeri metabolik sendromlu erkeklerde sirkülasyondaki okside LDL düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (82). Jeppesen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise LDL-K düzeyi kontrol grubuna göre oldukça yüksek bulunmuştur (83).



Şekil 7. LDL' nin oksidasyon mekanizması

LDL oksidasyonu çeşitli yöntemlerle ölçülebilir. Bunlar;

1. Konjuge dienler
2. Lipid hidropersitler için spektrofotometrik tayin
3. Tiobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS)'in tayini
4. Rölatif Elektroforetik Mobilite
5. Apo B₁₀₀ Fluoresansı
6. Yağ Asit İçeriği
7. Aldehitler
8. Oksisteroller
9. F₂-Izoprostanlar

Bunlardan en sık kullanılanlar, bakır iyonlarıyla LDL'nin inkübasyonu sırasında oluşan tiyobarbitürik asitle reaksiyona giren maddeler (TBARS)'in miktarının ölçümü; diğeri ise bu sırada konjuge dien oluşumunun 234 nm'de izlenmesidir (75).

2.10.1. LDL Oksidasyonunu Etkileyen Faktörler

Yağ asidi bileşimi, LDL'nin antioksidan içeriği, fosfolipaz A₂ aktivitesi, LDL partikül büyüklüğü ve yoğunluğu intrinsik faktörler arasında sayılabilir. Küçük, yoğun LDL subfraksiyonları oksidasyona daha duyarlıdır. Obezite, trigliserid yüksekliği konsantrasyonunun ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) konsantrasyonunun düşük olması küçük ve yoğun LDL varlığıyla beraberdir (75).

Hücrel prooksidan aktivitedeki potansiyel değişiklikler, plazma ve hücre dışı sıvıdaki bazı metallerin konsantrasyonu veya bu metalleri bağlayan proteinlerin konsantrasyonu, plazma ve hücre dışı sıvıdaki antioksidanların konsantrasyonu, HDL konsantrasyonu, LDL'nin intimada bulunma süresi ekstrinsik faktörler arasında sayılabilir (75).

2.10.2. in vivo Okside LDL Varlığını Gösteren Bulgular

Aterosklerozun patogenezinde LDL oksidasyonunun önemli olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır. Bazı mekanizmalar in vivo oksitlenmiş LDL'nin varlığını desteklemektedirler. LDL'nin modifiye olmuş şekli arter lezyonlarında görülen ox-LDL'nin pek çok fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerine sahiptir. Örneğin oksidatif olarak modifiye ve fragmente edilmiş apo B aterosklerozlu hastaların ve normal hastaların plazmasında izole edilmiştir. Daima okside LDL üzerinde epitoplara karşı antikorlar aterosklerotik lezyonlarda tanınırken, normal arterlerde gözlenmemiştir. Dolaşımda okside LDL'nin epitoplarına karşı antikorlar insanlarda gösterilmiştir. Ox-LDL'ye karşı otoantikorların varlığı aterosklerozun ilerlemesiyle pozitif olarak ilişkilidir.

Besinlerle alınan antioksidan miktarı veya plazma antioksidan düzeyleri ile koroner arter hastalığı gelişim riski arasında ters ilişki vardır. Bunun başka tekli doymamış yağ asiti tüketiminin fazla olduğu yerlerde koroner arter hastalığı daha az görülmektedir. Bu yağ asitleri PUFA'ya göre oksidatif modifikasyona dirençlidirler (75).

Bu ox-LDL scavenger reseptör yoluyla kolesterol ester birikimine yol açar. Ox-LDL makrofaj hareketi için güçlü bir inhibitör durumundadır, ve arter duvarında makrofajların tutulmasını sağlar.

P selektinin MM-LDL vasıtasıyla hücre içinde miktarı artar ve yüksek miktarda ox-LDL içeren çeşitli maddeler salgılanmasına neden olur. İn vivo çalışmalarda, P selektinin hücrelerden salgılanan ox-LDL tarafından uyarıldığı ve insan lezyonlarında arttığı gösterilmiştir. Vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) diğer bir adezyon molekülü olup tavşanlarda yağ çizgilerinde geliştiği gösterilmiştir. M-CSF ve MCP-I suda çözünebilen moleküller olup, endotelial hücre yüzeyinde heparin benzeri molekül olan GRO (Growth-regulated oncogene) bulunmuştur (75).

Tüm bu moleküllerin ateroskleroz oluşumunda rol oynadığı kanıtlanmıştır. Rajavahisth ve arkadaşları M-CSF'yi tavşan aterosklerotik lezyonlardan, Cushing ve Fogelman farklılaşan monositlerde MCP-I üretiminin, Neiken ve arkadaşları, monositlerin yoğun olduğu bölgelerde MCP-I'nın eksprese edildiğini göstermişlerdir. Parhami ve arkadaşları MM-IDL'nin G protein aracılıklı mekanizmayla siklik adenosin monofosfat (cAMP)'ın artan seviyelerini indüklediğini cAMP'nin bu yüksek seviyelerinin endotel adezyon molekül-1 (ELAM-1) ekspresyonunu azaltarak bu adezyon moleküllerinin arttığını belirlemişlerdir. MM-LDL'nin gen transkripsiyonunun artmış hızını indüklemeye yoluyla ve diğer genler için mesenger ribonükleik asitin stabilizasyonunu sağlayarak inflamatuvar molekülleri indüklediği açıklanmıştır. Bu durum inflamasyonla ilgili hastalıklarla direkt ilişkili olmaktadır.

MCSF etkisiyle monositlerin makrofajlara dönüşümü indüklenir ve oluşan makrofajlar MM-LDL'nin ox-LDL'ye dönüşümünü hızlandırırlar. Ox-LDL scavenger reseptörler aracılığıyla, down regülasyona uğramaksızın makrofajlarca alınabilir ve böylece köpük hücreleri oluşur. LDL'nin oksidasyon ürünleri sitotoksiktir ve bu sitotoksikite endotelial hücreler için tehlikelidir. Bu hücrelerin kan elemanlarıyla teması büyümesi faktörlerinin olaya karışmasına yol açar ve bu da düz kas hücrelerinin migrasyonuna ve proliferasyonuna neden olur ve böylece yağlı çizgiler daha kompleks lezyonlara dönerler. Ox-LDL makrofajlardan interlökin-1 salınımını uyarır. İnterlökin-1 düz kas hücre proliferasyonuna ve lökositlerin endotele adezyonuna yol açar. Ox-LDL doku faktörü ve PAI-1 sentezini indükleyerek pıhtılaşma sistemini etkiler.

Ayrıca ox-LDL ürünleri tümör nekroz faktör ve trombositten türeyen gelişim faktörü gibi indüklenebilir genlerin ekspresyonunu bozabilir. MM-LDL yağlı çizgilerin oluşumuyla ilgiliyken okside LDL ise progresyonda etkin görülmektedir.

LDL'nin oksidatif modifikasyonu sırasında çok sayıda farklı ürünler oluşur ve bunların her biri değişik biyolojik etkiler gösterebilir (75).

Yapılan çalışmalarda ox-LDL miktarı koroner kalp hastalığı olan kişilerde anlamlı yüksek bulunmuştur(87,88).

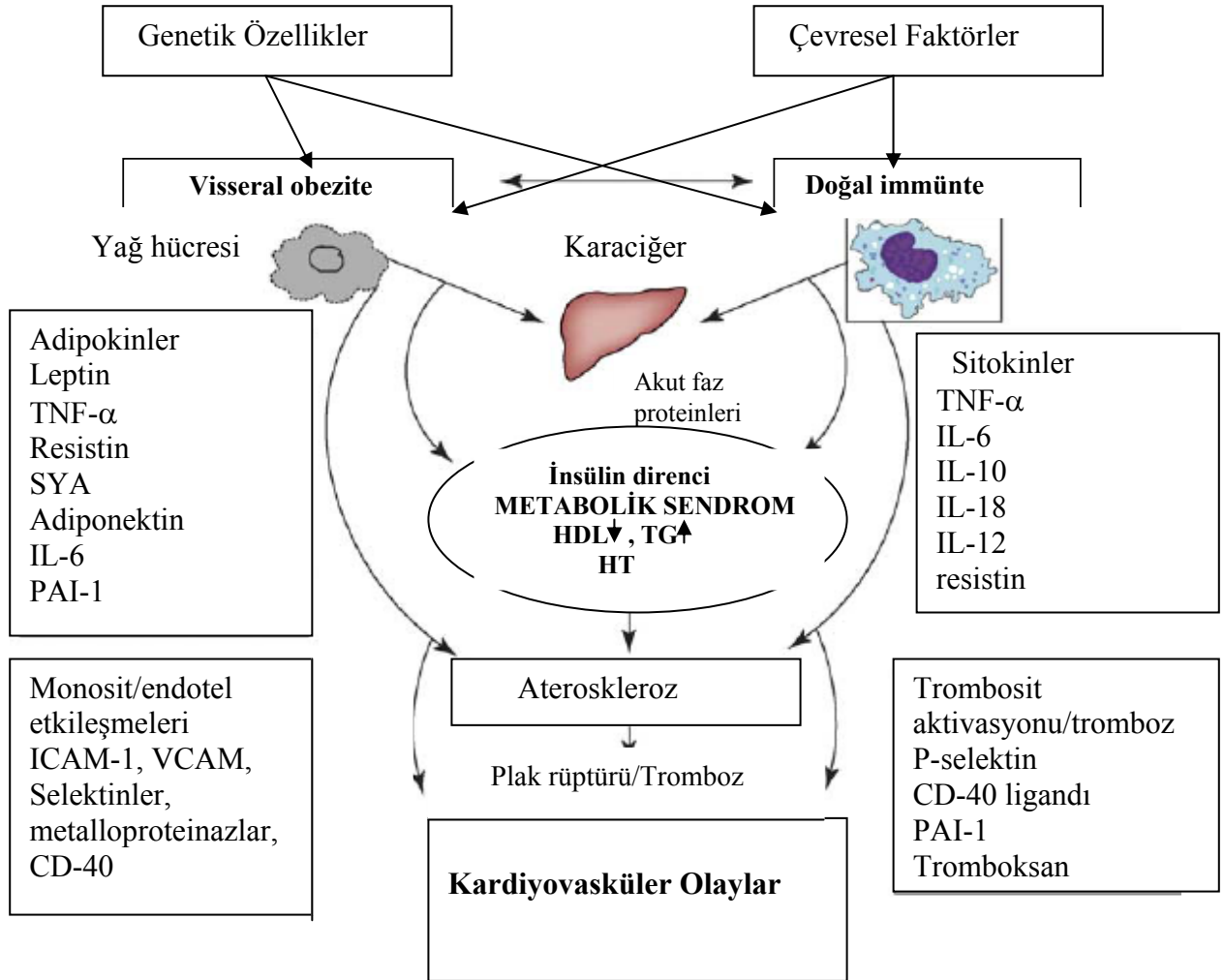
2.10.4. Okside LDL Antikoru

Hayvan ve insan aterosklerotik lezyonlarında ox-LDL'nin varlığına ilişkin veriler çoktur. LDL'nin nonenzimatik glikozilasyon, metilasyon gibi modifikasyonlar ona immunojenik özellik verir. Böylece arter duvarının intimasına girdiği zaman, uzun süre modifikasyona maruz kalması LDL'nin protein, kolesterol ve fosfolipidlerinde immünojenik modifikasyonlarla sonuçlanan bir çok değişikliğe neden olur. Örneğin poliansature yağ asitleri uzun süre oksidasyona uğradığı zaman MDA gibi yüksek reaktif yıkım ürünleri oluşur ve bunlar apo B'nin lizin rezidüleri ile birleşerek yeni bileşikler oluşturur. Bunlar oksidasyona özel yeni entijenler olarak adlandırılır ve uğradığı modifikasyona özel humoral cevaba yol açar. İnsan ve hayvanlarda dolaşımda MDA-LDL'ye karşı otoantikorlar gösterilmiştir, aterosklerotik lezyonda ox-LDL ile immün kompleks olarak bulunmuştur (89).

2.10.5. Ateroskleroz ve Metabolik Sendrom

Metabolik sendromda şekil 7'de görüldüğü gibi santral yağ birikimi ve doğal immünite insülin direncinde, kronik inflamasyonda ve diğer metabolik özelliklerin gelişiminde anahtar rol oynar (90). Bunu karaciğer, iskelet kası ve immün hücreler üzerinde adipositlerden salgılanan leptin, adiponektin, resistin ve stokinlerden salgılanan TNF- α , IL-6 yolu ile yapar. İlave olarak monosit/makrofajlar ve adipositlerden salınan faktörler direkt aterotrombotik etkilerle aterosklerotik kardiyovasküler olayların gelişmesine katkıda bulunur. Genel genetik özellikler ve çevresel faktörlerde santral yağ birikimini, doğal immüniteyi, vasküler fonksiyonu, glukoz ve lipid metabolizmasını da etkileyerek aterosklerozun gelişmesine katkıda bulunur (91). Metabolik sendromda görülen, arter duvarına kolayca diffüze olan küçük ve yoğun LDL duvar içinde tutulma ve kolay okside olma özelliğine sahiptir. Ox-LDL aterosklerotik lezyonların gelişimine yağlı hücre formasyonu ve bir çok proinflamatuvar yolların modülasyonu ile, HDL düzeyinin azalması antioksidan dengenin

bozulması ile katkıda bulunur (92). Ateroskleroz ve metabolik sendrom arasındaki ilişki aşağıdaki şekilde özetlenmiştir (70).



Şekil 9. Metabolik Sendromda Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıkların Patofizyolojisi (70)

3.MATERYAL ve METOD

3.1. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

Buzdolabı (Arçelik)

Cam Malzemeler

Deiyonize Su Cihazı (Barnstead)

Derin dondurucu (-85 C⁰ Ultra/sw Freezer, Naire)

Ependorf tüpleri (0.6, 1.5 mL Oxygene)

ELISA Yıkayıcısı (Diagnostik, Pasteur, LP35)

ELISA okuyucusu (Anthos Labtech Instruments)

Karıştırıcı (Autovortex Mixer SA2)

Otoanalizörler (Roche Hitachi Modular Sistem, IMMULITE 1000)

Santriüj (Heraus)

Yarı otomatik pipetler (Finn pipet, Scorex)

3.2 Deneyin Planlanması ve Numunelerin Toplanması

Metabolik sendromlu hastalarda LDL oksidasyonunu incelemek amacıyla planlanmış olan bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Biyokimya ABD ve İç Hastalıkları ABD, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı tarafından yürütüldü. Çalışmaya alınan metabolik sendromlu bireyler KTÜ Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları Bilim Dalı tarafından yürütülen “Trabzon İlinde Metabolik Sendrom Prevalansı ve Prevalansı Etkileyen Risk Faktörleri” adlı epidemiyolojik çalışmadan seçildi.

Metabolik Sendrom için beklenen prevalans $p = \% 30$ olduğunda, $\% 95$ güven aralığında $\% 2$ sapma ile çalışmaya dahil edilmesi gereken birey sayısı 2017 olarak hesaplandı. Bu 2017 örneklem büyüklüğü Trabzon il merkezinde 10 sağlık ocağı bölgesindeki ve ilçelerdeki kayıtlar kullanılarak yaşa ve cinsiyete göre grublandırıldı. Yaş grupları 20 yaştan itibaren 69 yaşına kadar 10 yıllık gruplar halinde sınıflandırıldı. Basit rastgele örnekleme yöntemi ile her evden bir kişi alınacak şekilde kişiler seçildi. Bu şekilde taranan 2017 kişiden metabolik sendromlu tespit edilen 20-69 yaş arasındaki 150 kişi (104 kadın, 96 erkek) çalışmaya dahil edildi. Metabolik sendrom tanısı; Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) 2001 Erişkin Tedavi Paneli (ATP) III raporuna göre olan 5 metabolik tanı kriterlerinden en az üçünün mevcut olması ile konuldu (9). Metabolik sendrom grubu 3 kriter ($n=53$), 4 kriter ($n=51$), 5 kriter ($n=46$) olanlar şeklinde 3 alt gruba ayrıldı.

Kontrol grubu 86 kişiden (45 kadın, 41 erkek) oluturuldu. Metabolik sendrom kriterlerini taşımayan ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan sağlıklı kişiler örneklem grubu içinden seçildi.

Bütün bireylere çalışma hakkında bilgi verilerek izinleri alındı.

Taranan kişiler anketörler tarafından ev ev dolaşarak yapılan anketi takiben bir gün sonra aç karnına bulunduğu bölgeye dahil olan sağlık ocağına davet edildi.

Kan örnekleri 12 saatlik açlık dönemini takiben sabah saat 8^{00} - 10^{00} arasında, brakıyal venden venopunktur yöntemi ile alındı. Serum elde etmek için antikoagülsüz vakuteinerli tüpler kullanıldı. Serum örnekleri 3000 rpm’de 15 dk’lık santrifüjü takiben elde edildi. Günlük analizler dışında kullanılacak numuneler ependorf tüplere pipetlenerek -80°C ’de saklandı.

Bu kişilerde açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserid, HDL-K, LDL-K çalışıldı. Metabolik sendrom tespit edilen kişilerde ek olarak okside LDL çalışıldı.

3.3. Otoanalizörlerde Çalışılan Parametreler

Total kolesterol, trigliserid, HDL-K, LDL-K, glukoz tayinleri Roche Modular otoanalizöründe, orijinal Roche kitleri kullanılarak yapıldı. Total kolesterol; kolesterol oksidaz metodu ile enzimatik-kolorimetrik, trigliserid; gliserol fosfat oksidaz metodu ile enzimatik-kolorimetrik ve glukoz; glukoz oksidaz metodu ile enzimatik-kolorimetrik yöntemler kullanılarak ölçüldü. HDL-K tayini polianyon ve divalan katyonların kullanımı ile serumdaki apoprotein B içeren lipoproteinlerin suda erir kompleks oluşturmaları sağlanarak, nispeten HDL kolesterole spesifik polietilen glikol ile modifiye edilmiş kolesterol oksidaz ve esteraz kuanılarak enzimatik-kolorimetrik olarak yapıldı. LDL-K tayini ise LDL kolesterol haricindeki kolesterolün noniyonik deterjan ve şeker bileşenlerinin etkisiyle enzimatik reaksiyonu azaltılarak, LDL-kolesterolün kolesterol oksidaz ve esteraz ile reaksiyona girmesi sağlanarak, enzimatik-kolorimetrik olarak yapıldı. Tüm analizler günlük kalite kontrol çalışmalarını takiben yapıldı.

3.4. ELISA İle Çalışılan Parametreler

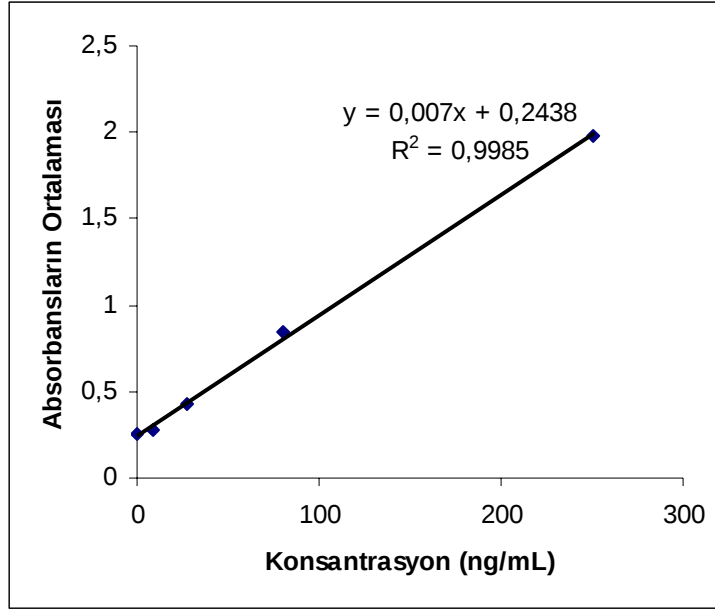
3.4.1. Okside LDL

Okside LDL tayininde ELISA prensibi ile çalışan ox-LDL ELISA Kit kullanıldı (Immun Diagnostik, Cat. No: 7810). Bu yöntem EDTA'lı plasma ve serumda direkt okside LDL' yi ölçen sandwich ELISA yöntemidir. Standart, kontrol ve ox-LDL içeren örnekler yüksek affiniteli antikorla kaplanmış mikropate'in kuyucuklarına ilave edildi. Birinci inkübasyon peryodu sırasında kuyucukların duvarına yapışan antikorlar hasta örneklerindeki antiijenleri yakalar. Hasta örneklerindeki bağlanmayan bileşenler yıkama yoluyla uzaklaştırıldıktan sonra, peroksidaz konjuge antikorlar her bir kuyucuğa ilave edildi. Tetrametil benzidin (TMB) peroksidaz substratı olarak kullanılır. Son olarak asidik sonlandırma solüsyonu reaksiyonu sonlandırmak için eklendi. Sarı rengin şiddeti hasta örneklerindeki ox-LDL miktarıyla doğru orantılıdır.

Test uygulanırken aşağıdaki işlemler sırasıyla yapıldı:

- 1- Bütün hasta örnekleri ve reaktifler oda sıcaklığına getirildi ve iyice karıştırıldı.
- 2- Standart, kontrol ve örnekler işaretlendi. Standart, kontrol ve örnekler dublike çalışıldı.
- 3- Plate'nin her bir kuyucuğu dilüe yıkama tamponuyla 5 kez yıkandı.
- 4- Standart, kontrol ve örnek seyreltme tamponuyla 1:10 seyreltilen örneklerden 100'er μL ilgili kuyucuğa ilave edildi.
- 5- Horizontal karıştırıcıda oda sıcaklığında 4 saat inkübasyona bırakıldı.
- 6- Her bir kuyucuk aspire edildi. Sonra yıkama tamponuyla 5 kez yıkandı.
- 7- Her bir kuyucuğa 100'er μL peroksidaz konjuge antikor ilave edildi.
- 8- Horizontal karıştırıcıda oda sıcaklığında 1 saat inkübasyona bırakıldı.
- 9- Her bir kuyucuk aspire edildi. Sonra yıkama tamponuyla 5 kez yıkandı.
- 10- Her bir kuyucuğa substrat olarak tetrametil benzidin ilave edildi.
- 11- Oda sıcaklığında ve karanlıkta 15-25 dakika inkübasyona bırakıldı
- 12- Reaksiyonu sonlandırmak için her bir kuyucuğa asidik reksiyonu durdurma solüsyonu ilave edildi.
- 13- ELISA okuyucusunda 620 nm referans alınarak 450 nm'de okuma yapıldı ve sonuçlar hesaplandı.

5 farklı standarttan elde edilen ox-LDL absorbanslarının ortalaması Y eksen, konsantrasyonları X eksen olacak şekilde oluşturulan standart grafik yardımı ile değerler hesaplandı ve grafiğe geçirildi.



3.5. İstatistik Analizler

Elde edilen veriler SPSS paket istatistik programına girilerek, metabolik sendromu olayan kişilerden elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldı. Elde edilen değerler aritmetik ortalama ve standart sapma olarak ifade edilmiştir. Her iki gruptaki parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildikten sonra parametrik ya da nonparametrik karşılaştırma testleri kullanıldı. Varyans analizi (parametrik olanlar için ANOVA ve müteakiben post-hoc Tukey testi, parametrik olmayanlar için Kruskal-Wallis ve müteakiben Mann-Whitney U testi) yapıldı. İki grup arasındaki fark için t testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca parametreler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile incelendi (93).

4. BULGULAR

Metabolik sendrom tanısı alan 150 hasta çalışmamıza alındı. Bu hastalar Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) 2001 Erişkin Tedavi Paneli (ATP) III raporu (12) göz önüne alınarak 3, 4 ve 5 kritere uymasına göre üç gruba ayrıldı. Metabolik sendromu olan üç kriterli 53, dört kriterli 51 ve beş kriterli 46 hasta tespit edildi. Tablo 4'deki bu kriterlere ek olarak toplam hasta ve kontrol (n=86) grubunda ölçmüş olduğumuz parametrelerin aritmetik ortalamaları ve $\pm$ standart sapmaları verilmiştir. Standart sapmalar parantez içinde gösterilmiştir. 3, 4, 5 kritere sahip olan hastalar ve kontrol grubunun verilerinin Kolmogorov-Simirnov testi ile normal dağılıma uygunluğu tespit edildikten sonra normal dağılıma uyanlara ANOVA parametrik varyans analizinin arkasından PostHoc Tukey testi uygulandı. Normal dağılıma uymayanlara ise Kruskal-Wallis nonparametrik varyans analizinin arkasından Mann-Whitney U uygulandı. Tablo 4'de ayrıca 3, 4, 5 kritere sahip olan metabolik sendromlu hastalar ve kontrol grubunun F ve p Anova değerleri ile Kruskal-Wallis kıkare ve p değerleri de gösterilmiştir. Kontrol grubu ve metabolik sendrom kriterlerini taşıyan hastalar arasındaki anlamlılıklara bakıldı. Ayrıca toplam hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı a şeklinde gösterilmiştir. Ox-LDL, trigliserid, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, glukoz, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve bel çevresi 3, 4 ve 5 kritere sahip olan hastalarda kontrol grubundan anlamlı farklı bulundu. Sistolik kan basıncında ise bütün kriterler hem kendi arasında, hem de kontrol grubundan anlamlı farklı bulundu. Trigliserid, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı 3 kritere sahip olan hastalarda 4 ve 5 kriterli hasta grubundan anlamlı yüksek bulunurken glukoz ve bel çevresi ise 5 kritere sahip olan hasta grubundan anlamlı yüksek bulundu. Ox-LDL'de ise 3, 4, ve 5 kritere sahip hasta grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Trigliserid, glukoz, sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı 5 kritere sahip hasta grubunda 3 kriter hasta grubundan anlamlı farklı bulundu. Sistolik ve diastolik kan basıncı 4 kritere sahip hasta grubunda 3 kritere sahip hasta grubundan anlamlı yüksek bulundu.

Bütün parametreler toplam hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklı bulundu.

Tablo 4. Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Parametrelerin Karşılaştırılması [X($\pm$ SD)]

Grup	N	ox-LDL ng/mL	Trigliserid mg/dL	Total Kolesterol mg/dL	HDL-K mg/dL	LDL-K mg/dL	Glukoz mg/dL	Sistolik Kan Basıncı mmHg	Diastolik Kan Basıncı mmHg	Bel Çevresi cm
3 kriter	53	1465.3 (1313.3) a	219.19 (148.84) a,c,d	201.26 (51.31) a	40.89 (8.97) a	137.25 (45.90) a	90.55 (19.33) d	132.92 (15.14) a, c, d	87.74 (13.25) a, c, d	103.57 (10.55) a, d
4 kriter	51	1547.9 (1407.9) a	231.35 (112.78) a, b	214.98 (48.53) a	39.02 (7.34) a	151.53 (39.00) a, d	103.23 (51.99) a, d	141.76 (19.33) a, b, d	95.59 (17.39) a, b	106.18 (10.48) a, d
5 kriter	46	1586.3 (1224.7) a	303.11 (221.23) a, b	207.24 (38.79) a	38.76 (5.38) a	131.87 (29.26) a, c	146.63 (46.22) a, b, c	152.52 (19.97) a, b, c	95.91 (18.83) a, b	112.65 (9.17) a, b, c
Toplam	150	1604 (1433.6) a	249.06 (167.65) a	207.76 (46.87) a	39.60 (7.47) a	140.45 (39.66) a	112.06 (47.36) a	149.87 (98.18) a	92.91 (16.87) a	107.24 (10.74) a
Kontrol	86	558.3 (512)	79.37 (33.80)	170.83 (20.66)	65.69 (16.18)	101.26 (22.85)	82.84 (8.81)	119.36 (9.93)	75.94 (7.88)	87.69 (14.01)
Anova F				17.14	94.98	27.12				56.02
Anova P				0.001	0.001	0.001				0.001
Kruskal-Wallis X²		59.53	144.14				88.89	105.18	96.08	
Kruskal-Wallis P		0.001	0.001				0.001	0.001	0.001	

a kontrol grubundan anlamlı farklı (p<0.05) b 3 kriter grubundan anlamlı farklı (p<0.05)

c 4 kriter grubundan anlamlı farklı (p<0.05) d 5 kriter grubundan anlamlı farklı (p<0.05)

Metabolik sendromlu hastaların kriterlerine göre ayrımından sonra, yaş grubuna göre parametrelerin dağılımına bakıldı. Gerek hasta grubu gerekse kontrol grubu 5 alt gruba ayrıldı.

Tablo 5. Hastaların Yaş Gruplarına Göre Sınıflandırılması

Yaş Grubu	Metabolik	Kontrol
	Sendrom'lu N	
20-29 yaş (1. grup)	20	23
30-39 yaş (2. grup)	31	23
40-49 yaş (3. grup)	36	18
50-59 yaş (4. grup)	31	20
60-69 yaş (5. grup)	32	2

Her iki grup kendi arasında değerlendirildi. Tablo 6 ve 7'de yaş gruplarına göre metabolik sendromlu ve kontrol grubunda ölçmüş olduğumuz parametrelerin aritmetik ortalamaları ve $\pm$ standart sapmaları verilmiştir. Standart sapmalar parantez içinde gösterilmiştir.

Buna göre hasta grubunda 1. ve 2. grupta glukoz, diastolik kan basıncı 4. gruptan anlamlı farklı bulundu. 2, 3, 4 ve 5. gruplarda bel çevresi 1. gruptan anlamlı farklı bulundu. 5. grupta HDL-K 3. gruptan anlamlı farklı bulundu. Glukoz ve bel çevresi 1. grupta 2, 3, 4 ve 5. gruptan anlamlı farklı bulunurken, sistolik ve diastolik kan basıncı 4 ve 5. gruptan anlamlı farklı bulundu. Diastolik kan basıncı ise 3 ve 4. gruptan anlamlı farklı bulundu.

Kontrol grubunda ise total kolesterol, LDL-K, bel çevresi 4. grupta 1 ve 2. gruptan anlamlı farklı bulunurken trigliserid 1. gruptan anlamlı farklı bulundu. LDL-K ve bel çevresi 3. grupta 1. gruptan anlamlı farklı bulundu. LDL-K ve bel çevresi 1. grupta 2 ve 3. gruptan anlamlı farklı bulunurken, 1. grupta trigliserid ve total kolesterol 4. gruptan anlamlı farklı bulundu.

Tablo 6. Metabolik Sendromlularda Yaş grubuna Göre Parametrelerin Dağılımı [X($\pm$ SD)]

Yaş Grubu	N	ox-LDL ng/mL	Trigliserid mg/dL	Total Kolesterol mg/dL	HDL-K mg/dL	LDL-K mg/dL	Glukoz mg/dL	Sistolik Kan Basıncı mmHg	Diastolik Kan Basıncı mmHg	Bel Çevresi cm
20-29	20	1389.8 (1309.4)	235 (176.69)	185.7 (34.7)	38.85 (4.74)	119.8 (34.52)	86 (15.49) b, c, d, e	133 (14.90) d, e	87 (13.8) c, d	98.5 (8.63) b, c, d, e
30-39	31	1644.5 (1369.5)	259.5 (145.03)	213.81 (43.7)	38.77 (6.85)	141.58 (42.26)	106.39 (54.66) d	137.9 (16.72)	89.03 (11.29) d	107.48 (13.16) a
40-49	36	1502.1 (1080)	228.61 (153.83)	198.2 (48.14)	37.47 (6.88) e	141.31 (34.13)	110.83 (44.02)	140.28 (16.56)	92.81 (11.21)	106.89 (8.47) a
50-59	31	1400.5 (1163.3)	298.81 (231.58)	213.94 (55.33)	39.77 (7.94)	143.06 (44.91)	123.03 (36.08)	147.29 (20.95)	100.65 (25.58)	107.65 (9.59) a
60-69	32	1665.7 (1651)	222.53 (114.3)	220.47 (41.60)	43.09 (8.69) c	148.78 (38.45)	124.59 (59.49)	185.31 (208.45)	93.00 (15.98)	112.47 (9.64) a
Anova F		0.893		2.424	2.753	1.790				5.925
Anova P		0.275		0.051	0.03	0.134				0.001
Kruskal-Wallis X²			3.481				21.78	10.301	8.391	
Kruskal-Wallis P			0.481				0.001	0.036	0.078	

a 20-29 grubundan anlamlı farklı (p<0.05) b 30-39 grubundan anlamlı farklı (p<0.05) e 60-69 yaş grubundan anlamlı farklı (p<0.05)

c 40-49 grubundan anlamlı farklı (p<0.05) d 50-59 grubundan anlamlı farklı (p<0.05)

Tablo 7. Kontrol Yaş Grubuna Göre Parametrelerin Dağılımı [X±(SD)]

Yaş Grubu	N	ox-LDL ng/mL	Trigliserid mg/dL	Total Kolesterol mg/dL	HDL-K mg/dL	LDL-K mg/dL	Glukoz mg/dL	Sistolik Kan Basıncı mmHg	Diastolik Kan Basıncı mmHg	Bel Çevresi cm
20-29	23	501.35 (427.47)	67.78 (42.51) d	158.87 (20.87) d	70.69 (11.47)	87.96 (23.59) c, d	83.22 (10.39)	118.48 (12.19)	76.35 (8.61)	78.13 (10.48) c, d
30-39	23	675.13 (631.67)	76.22 (27.58)	166.69 (18.78) d	70.17 (23.47)	95.04 (20.95) d	83.91 (8.49)	119.57 (9.88)	75 (8.53)	83.61 (11.81) d
40-49	18	665 (585.34)	78 (26.11)	174.56 (18.89)	60.67 (10.61)	107.61 (17.44) a	79.61 (7.71)	118.06 (8.25)	77.22 (7.71)	90.44 (9.94) a
50-59	20	377.7 (322)	97.3 (30.09) a	185.4 (15.44) a, b	59.7 (11.15)	117.65 (17.31) a, b	83.85 (7.99)	120.75 (9.22)	76.00 (6.81)	100.75 (13.41) a, b
60-69	2	714 (672.5)	82 (45.25)	176.5 (10.61)	62 (26.87)	104.5 (23.33)	85 (12.73)	125 (7.07)	70 (0.000)	89.5 (7.78)
Anova F		1.249	2.271	5.95	2.265	6.734	0.788	0.373		11.491
Anova P		0.297	0.069	0.001	0.069	0.001	0.536	0.827		0.001
Kruskal-Wallis X ²									2.943	
Kruskal-Wallis P									0.567	

a 20-29 grubundan anlamlı farklı (p<0.05) b 30-39 grubundan anlamlı farklı (p<0.05) e 60-69 yaş grubundan anlamlı farklı (p<0.05)

c 40-49 grubundan anlamlı farklı (p<0.05) d 50-59 grubundan anlamlı farklı (p<0.05)

Daha sonra hastalar cinsiyete göre sınıflandırıldı. Her iki grup kendi arasında ve her iki cinsiyette kendi arasında değerlendirildi. Tablo 8’de cinsiyet gruplarına göre metabolik sendromlu ve kontrol grubunda ölçmüş olduğumuz parametrelerin aritmetik ortalamaları ve $\pm$ standart sapmaları verilmiştir. Standart sapmalar parantez içinde gösterilmiştir. Cinsiyete göre ayrılmış hasta ve kontrol grubu verilerine student t testi ve Mann-Whitney U testi uygulandı. Tablo 8’de anlamlı farklılık $p<0.05$ olarak değerlendirilmiştir.

Metabolik sendromlu olanlarda trigliserid ve HDL-K her iki grupta anlamlı farklı bulundu. Kontrol grubunda ise yalnızca HDL-K anlamlı farklı bulundu.

Kadınlarda hasta ve kontrol grubu arasında tüm parametrelerde anlamlı farklılık gözlemlendi. Erkeklerde hasta ve kontrol grubu arasında tüm parametrelerde anlamlı farklılık gözlemlendi.

Tablo 8. Metabolik Sendromlularda Cinsiyete Göre Parametrelerin Dağılımı [X(±SD)]

Cinsiyet	Metabolik Sendrom'lu			Kontrol			Metabolik Sendrom-Kontrol	Metabolik Sendrom-Kontrol
	Kadın	Erkek	P	Kadın	Erkek	p	Kadın-Kadın p	Erkek-Erkek p
n	74	76		45	41		74-45	76-41
ox-LDL ng/ml	1585.7 (1452.6)	1548.2 (1472.5)	0.555	470 (437.66)	655.11 (572.73)	0.167	0.001	0.001
Trigliserid mg/dL	214.7 (131.51)	282.51 (191.59)	0.04	79.02 (30.65)	79.76 (37.34)	0.921	0.001	0.001
Total kolesterol mg/dL	208.78 (40.19)	206.76 (52.82)	0.793	171.98 (20.94)	169.56 (20.54)	0.591	0.001	0.001
HDL-K mg/dL	42.84 (7.06)	36.45 (6.48)	0.001	69.22 (13.59)	61.83 (17.99)	0.033	0.001	0.001
LDL-K mg/dL	138.86 (35.62)	142 (43.42)	0.63	99.09 (20.61)	103.63 (25.13)	0.36	0.001	0.001
Glukoz mg/dL	110.73 (41.86)	113.36 (52.41)	0.511	83.62 (8.71)	81.97 (8.95)	0.390	0.001	0.001
Sistolik Kan Basıncı mmHg	142.65 (20.24)	156.91 (136.56)	0.843	118.56 (10.15)	120.24 (9.74)	0.464	0.001	0.001
Diastolik Kan Basıncı mmHg	94.62 (18.7)	91.25 (14.81)	0.238	74.78 (7.46)	77.22 (8.17)	0.221	0.001	0.001
Bel Çevresi Cm	108.12 (12.57)	106.38 (8.59)	0.323	87.80 (17.40)	87.59 (9.16)	0.944	0.001	0.001

Metabolik sendromlu hastalarda ve kontrol grubunda parametreler arasındaki ilişkiler tablo 9 ve 10'da verilmiştir. Metabolik sendromlularda total kolesterol ile trigliserid, HDL-K ve LDL-K arasında pozitif korelasyon gözlemlendi. Aynı zamanda HDL-K ve LDL-K arasındada pozitif korelasyon, bel çevresi ile glukoz ve sistolik kan basıncı arasında da pozitif korelasyon gözlemlendi. Kontrol grubunda trigliserid ile HDL-K arasında negatif bir korelasyon bulunurken, trigliserid ile LDL-K, total kolesterol, bel çevresi ve sistolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon bulundu. HDL-K ve LDL-K arasında negatif korelasyon bulundu. Diastolik kan basıncı ile sistolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon bulundu.

Tablo 9. Metabolik Sendromlularda Parametrelerin Birbiriyle Korelasyonu [r(p)]

	Ox-LDL ng/mL	Trigliserid mg/dL	Total Kolesterol mg/dL	HDL-K mg/dL	LDL-K mg/dL	Glukoz mg/dL	Sistolik Kan Basıncı mmHg	Diastolik Kan Basıncı mmHg
Trigliserid mg/dL	-0.103 (0.211)							
Total kolesterol mg/dL	-0.048 (0.557)	0.277 (0.001)						
HDL-K mg/dL	0.041 (0.614)	-0.119 (0.148)	0.195 (0.017)					
LDL-K mg/dL	-0.034 (0.678)	-0.214 (0.009)	0.745 (0.001)	0.173 (0.034)				
Glukoz mg/dL	0.119 (0.146)	0.157 (0.055)	-0.024 (0.769)	0.157 (0.054)	-0.051 (0.539)			
Sistolik Kan Basıncı mmHg	0.052 (0.524)	0.065 (0.426)	0.029 (0.725)	-0.048 (0.558)	-0.030 (0.716)	-0.024 (0.775)		
Diastolik Kan Basıncı mmHg	-0.121 (0.140)	-0.016 (0.849)	0.058 (0.478)	0.071 (0.390)	0.022 (0.790)	0.053 (0.516)	-0.008 (0.919)	
Bel Çevresi cm	0.073 (0.377)	-0.008 (0.927)	0.109 (0.183)	0.154 (0.060)	0.127 (0.121)	0.184 (0.024)	0.030 (0.024)	0.094 (0.253)

Tablo 10. Kontrol Grubunda Parametrelerin Birbiriyle Korelasyonu [r(p)]

	Ox-LDL ng/mL	Trigliserid mg/dL	Total Kolesterol mg/dL	HDL-K mg/dL	LDL-K mg/dL	Glukoz mg/dL	Sistolik Kan Basıncı mmHg	Diastolik Kan Basıncı mmHg
Trigliserid mg/dL	-0.74 (0.497)							
Total kolesterol mg/dL	0.009 (0.933)	0.361 (0.001)						
HDL-K mg/dL	-0.104 (0.340)	-0.429 (0.001)	-0.159 (0.143)					
LDL-K mg/dL	0.078 (0.478)	0.372 (0.001)	0.843 (0.001)	-0.334 (0.002)				
Glukoz mg/dL	0.072 (0.508)	0.143 (0.188)	0.220 (0.042)	-0.013 (0.904)	0.178 (0.101)			
Sistolik Kan Basıncı mmHg	0.015 (0.888)	0.219 (0.043)	0.086 (0.433)	0.060 (0.586)	0.003 (0.980)	-0.101 (0.353)		
Diastolik Kan Basıncı mmHg	0.067 (0.542)	0.019 (0.862)	-0.010 (0.929)	-0.109 (0.320)	-0.080 (0.464)	-0.100 (0.357)	0.575 (0.001)	
Bel Çevresi Cm	-0.097 (0.373)	0.304 (0.004)	0.415 (0.001)	-0.181 (0.096)	0.364 (0.001)	0.138 (0.206)	0.167 (0.124)	0.041 (0.707)

5. TARTIŞMA

Metabolik sendrom birçok metabolik anormalliklerin bir arada olduğu bir hastalık olup, tip 2 diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıkların riskinde artış ile ilişkilidir. Sendromun tek bir tanımı olmayıp abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve glukoz metabolizmasının bozukluğu genel özelliklerini oluşturur. Son yüzyılda gittikçe artan sedanter yaşam tarzı ve beslenme artışı gibi yaşam tarzı ve davranış değişiklikleri hastalığın prevalansında artışa neden olmuştur.

Metabolik sendrom tip 2 diyabetes mellitus gelişimi için öncül kabul edilir. Bu da kardiyovasküler hastalıklarda risk artışı ile ilişkilidir (94). Bunun yanında metabolik sendromun sadece kendisinde güçlü bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Yapılan çalışmalar metabolik sendromun kardiyovasküler hastalık riskini ve bunun yüzünden mortalitenin arttığını göstermiştir (95).

Lipoproteinlerin yapı ve fonksiyonlarını etkileyebilen çeşitli modifikasyonlara maruz kaldıkları bildirilmiştir. Modifiye proteinlerden ox-LDL en yaygın incelenmiş olanıdır. İnsanlardaki aterosklerotik lezyonlarda bulunan LDL fizikokimyasal özellikleri ve makrofajlar tarafından alınıp yıkılması bakımından kimyasal olarak modifiye edilmiş ox-LDL'ye benzer. Bu bulgu LDL değişikliğinin ateroskleroz ile ilgili olabileceğini gösterir (75).

Hacıhasanoğlu metabolik sendrom prevalansı ile ilgili çalışmasında Trabzon ilinde metabolik sendrom prevalansını % 26.9 olarak bulmuştur. Bu oran kadınlarda % 31.3 iken erkeklerde % 21.7'dir (10).

Hoşver Trabzon ilinde metabolik sendromla ilgili çalışmasında oksidatif stresin dolayısıyla lipid oksidasyonunun arttığını, buna karşılık antioksidan sistemin zayıfladığını göstermiştir (11).

Bu çalışmadaki temel nokta lipid oksidasyonu statüsünün önemli bir parametresi olan ve Hoşver' in yaptığı çalışmada eksik kalan okside LDL düzeylerinin belirlenmesidir.

Ox-LDL, trigliserid, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, glukoz, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve bel çevresi 3, 4 ve 5 kritere sahip olan hastalarda kontrol grubundan anlamlı farklı bulundu. Sistolik kan basıncında ise bütün kriterler hem kendi arasında, hem de kontrol grubundan anlamlı farklı bulundu. Trigliserid, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı 3 kritere sahip olan hastalarda 4 ve 5 kriterli hasta grubundan anlamlı yüksek bulunurken glukoz ve bel çevresi ise 5 kritere sahip olan hasta grubundan anlamlı yüksek

bulundu. Ox-LDL'de ise 3, 4, ve 5 kritere sahip hasta grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Trigliserid, glukoz, sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı 5 kritere sahip hasta grubunda 3 kriter hasta grubundan anlamlı farklı bulundu. Sistolik ve diastolik kan basıncı 4 kritere sahip hasta grubunda 3 kritere sahip hasta grubundan anlamlı yüksek bulundu. Bütün parametreler toplam hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklı bulundu. Ox-LDL'de ise 3, 4, ve 5 kritere sahip hasta grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Buna göre hasta grubunda 1. ve 2. grupta glukoz, diastolik kan basıncı 4. gruptan anlamlı farklı bulundu. 2, 3, 4 ve 5. gruplarda bel çevresi 1. gruptan anlamlı farklı bulundu. 5. grupta HDL-K 3. gruptan anlamlı farklı bulundu. Glukoz ve bel çevresi 1. grupta 2, 3, 4 ve 5. gruptan anlamlı farklı bulunurken, sistolik ve diastolik kan basıncı 4 ve 5. gruptan anlamlı farklı bulundu. Diastolik kan basıncı ise 3 ve 4. gruptan anlamlı farklı bulundu.

Kontrol grubunda ise total kolesterol, LDL-K, bel çevresi 4. grupta 1 ve 2. gruptan anlamlı farklı bulunurken trigliserid 1. gruptan anlamlı farklı bulundu. LDL-K ve bel çevresi 3. grupta 1. gruptan anlamlı farklı bulundu. LDL-K ve bel çevresi 1. grupta 2 ve 3. gruptan anlamlı farklı bulunurken, 1. grupta trigliserid ve total kolesterol 4. gruptan anlamlı farklı bulundu.

Cinsiyete göre sınıflama yapıldığında metabolik sendromlu olanlarda trigliserid ve HDL-K her iki grupta anlamlı farklı bulundu. Kontrol grubunda ise yalnızca HDL-K anlamlı farklı bulundu.

Kadınlarda hasta ve kontrol grubu arasında tüm parametrelerde anlamlı farklılık gözlemlendi. Erkeklerde hasta ve kontrol grubu arasında tüm parametrelerde anlamlı farklılık gözlemlendi.

Holvoet ve arkadaşlarının metabolik sendromlu hastalarda yaptıkları çalışmada ox-LDL düzeyi kontrol grubundan anlamlı farklı bulunmuştur. Okside LDL'nin koroner kalp hastalığı riskinin bağımsız bir belirteci olmadığı, ancak yüksek okside LDL düzeylerine sahip olanların miyokard infarktüsüne daha yatkın oldukları sonucuna varılmıştır(81). Sığurdardottir ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada 58 yaş üzeri metabolik sendromlu erkeklerde sirkülasyondaki ox-LDL düzeyleri kontrol grubundan anlamlı farklı bulunmuştur. Okside LDL düzeyleri trigliserid, LDL-K, apoB-100, insülin, BKİ ve bel/kalça oranı ile pozitif korele bulunurken, HDL-K ve apoA-I ile negatif korelasyon göstermiştir. Bu çalışmada ox-LDL düzeyleri ile özellikle küçük, yoğun LDL partikül büyüklüğü arasında ilişki saptanmıştır (82).

Hoşver uzmanlık tezinde oksidatif stres dolayısıyla lipid oksidasyonunun arttığı, buna karşılık antioksidan sistemin zayıfladığını göstermiştir. Okside LDL antikoru metabolik

sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca metabolik sendromlu hastalarda ox-LDL antikorları ile HDL-K düzeyleri ile pozitif korelasyon bulunurken, kontrol grubunda peroksid kapasitesi ile pozitif, total antioksidan kapasite ile negatif korelasyon bulunmuştur. Total antioksidan kapasite ise metabolik sendromlu hastalarda anlamlı düşük bulunmuştur ve 3, 4, 5 kriterler arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (11). Bizim yaptığımız çalışmada Hoşver'in kullandığı serum örneklerinden kullanılmıştır. Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde metabolik sendromlu hastalarda antioksidan kapasitenin düşük olmasından dolayı okside LDL düzeylerinin yüksek olduğu düşünülebilir. Yaptığımız bu çalışma ile diğer literatürlerle benzer şekilde metabolik sendromlularda LDL oksidasyonunun fazla olduğu ve okside LDL'nin metabolik sendromu oluşturan risk faktörlerini etkilediği sonucuna vardık.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. 20-69 yaş arasında 150 metabolik sendromlu ve 86 sağlıklı kişide dolaşımdaki okside LDL düzeyleri çalışıldı.
2. Metabolik sendromlu kişilerde sağlıklı kişilere göre okside LDL miktarı anlamlı yüksek bulundu.
3. Metabolik sendrom kriterlerinden (yüksek trigliserid düzeyi, düşük HDL düzeyi, hipertansiyon, abdominal obezite ve hiperglisemi) 3, 4 ve 5 kriter taşıyanlar alt gruba ayrıldığında parametreler yönünden kontrol grubundan anlamlı farklı bulundu.
4. Dolaşımdaki okside LDL düzeyinin çalışılmasının metabolik sendromlularda lipid statüsünün daha iyi anlaşılmasını sağlayarak ve aterosklerotik risk faktörlerinin azaltılması yönünde yardımcı olacaktır.
5. Ox-LDL metabolik sendrom ve sendromu oluşturan risk faktörleriyle yakından ilişkilidir.
6. Bu çalışmada okside LDL ve metabolik sendrom arasındaki ilişki pozitif bulunduğu için bu testin rutin olarak kullanılabilirliğini tartışmaya açacaktır.

7. TÜRKÇE ÖZET

Metabolik sendrom obezite (özellikle abdominal obezite), dislipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci gibi kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörlerini içeren kriterlerin bir araya gelmesi ile tanımlanmıştır. Metabolik sendromun prevalansı obezite ve sedanter yaşam yüzünden tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de giderek artmaktadır. Daha önce metabolik sendromun lipid profilini tespit etmek amacıyla Trabzon ilinde 2017 kişi tarandı. Taranan kişilerde metabolik sendrom tespit edilen 20-69 arasında 150 kişi (74 erkek, 76 kadın) çalışmaya dahil edildi. Metabolik sendrom tanısı NCEP 2001 ATP III raporuna göre beş metabolik sendrom tanı kriterinden en az üçünün olması ile konuldu. Kontrol grubu aynı örneklem grubu içinden 86 kişiden (45 kadın, 41 erkek) oluşturuldu. Metabolik sendrom tespit edilen 150 kişiden , 53’ü üç kritere, 51’i dört kritere, 46’sı beş kritere sahipti. Bu çalışmada ox-LDL düzeyleri her üç alt grupta kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu. Metabolik sendromlu hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla total kolesterol, trigliserid, glukoz, diyastolik kan basıncı, sistolik kan basıncı ve bel çevresi anlamlı yüksek bulundu. Cinsiyete göre değerlendirildiği zaman bu parametreler hem erkeklerde hem kadınlarda, kontrol grubuna göre anlamlı farklı bulundu. Metabolik sendromlu kişilerde plazma ox-LDL düzeylerinin sağlıklı kişilerden anlamlı yüksek olduğu sonucuna varıldı.

8. SUMMARY

OXIDIZED LDL LEVELS IN METABOLIC SYNDROME

Metabolic syndrome is defined by criteria including risk factors for cardiovascular diseases, such as obesity (especially abdominal), dyslipidemia, hypertension and insulin resistance. Prevalance of the metabolic syndrome is being continuously increased in Turkey as well as in the world due to obesity and sedentary life style. Before in the present study, to determine lipid oxidation status of the metabolic syndrome, 2017 subjects were screened in Trabzon city of Turkey. 150 subjects between 20-69 years old (76 females, 74 males) among those screened subjects were included to the study. Diagnosis of metabolic syndrome was made by having at least three criteria of five metabolic syndrome criteria according to NCEP 2001 ATP III report. Control group was consisted of 86 subjects (45 females, 41 males) within same sampling group of the 150 subjects with metabolic syndrome, 53 had three criteria, 51 had four and 46 had five (subgroups). Oxidized LDL levels were found to be significantly increased for three subgroups than those of control group. In addition, total cholesterol, triglycerides, glucose, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, waist circumference, the levels of systolic and diastolic blood pressure were found to be significantly higher in subjects with metabolic syndrome than those of control subjects. The parameters were found to be significantly different for both males and females in metabolic syndrome group than those in control group. It was concluded that levels of oxidized LDL concentration in metabolic syndrome subjects are higher than those of control subjects.

9. KAYNAKLAR

1. Grundy MS, MD, Phd: Metabolic Syndrome: Part I. Endocrinol Metab Clin N Am. 33, 2004.
2. Kylin E: Studien Ueber Das Hypertonie-Hyperglykamie-Hyperurikamiesyndrom. Zentralblatt Fuer Innere Medizin. 44: 105-127, 1923.
3. Reaven GM: Banting Lecture 1988: Role of Insulin Resistance in Human Disease. Diabetes. 37:1595-1607, 1988
4. Kaplan NM: The Deadly Quartet. Upper-body Obesity, Glucose Intolerance, Hypertriglyceridemia and Hypertension. Arch Intern Med. 149:1514, 1989.
5. Hanefeld M, Leonhardt W: Das Metabolische Syndrom. Dt Gesundh-Wesen. 36:545-551, 1981.
6. Tabel Y, Mir S: Obez ve Hipertansiyonlu Çocukları Bekleyen Önemli Bir Sorun. Nefroloji Dergisi. 13(3) : 140-143, 2004.
7. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR : Metabolic Syndrome: Definition, Pathophysiology, and Mechanism. Am Heart J. 149, 33-45, 2005.
8. Onat a, Sansoy V: Halkımızda Koroner Hastalığın Başsüçlusu Metabolik Sendrom: Sıklığı, Unsurları, Koroner Risk ile İlişkisi ve Yüksek Risk Kriterleri. Türk Kardiyol Dern Arş. 30: 8-15, 2002.
9. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (Adult Treatment Panel III). Final Report. Circulation. 106 :3143-3421,2002.
10. Hacıhasanoğlu A, Trabzon İlinde Metabolik Sendrom Prevalansı ve Prevalansı Etkileyen Risk Faktörleri, Yan Dal Uzmanlık Tezi, KTÜ Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, 2006, Trabzon
11. Hoşver I, Metabolik Sendromda Oksidatif Durumun Labaratuar İncelenmesi, Uzmanlık Tezi, KTÜ Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Trabzon.
12. Cameron JA, Shaw EJ, Zimmet PZ: The Metabolic Syndrome: Prevalance in Worldwide Populations. Endocrinol metab Clin N Am. 33:351-375, 2004.
13. Alberti KG, Zimmet PZ : Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Part I. Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of WHO Concultation. Diabet Med. 15:539-553,1998.
14. British Nutrition Foundation Task Force Report: cardiovascular disease: Diet, Nutrition and Emerging risk Factors. Blackwell Publishing, London.2004.

15. Işıldak M, Güven GS, Gürlek A: Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci. Hacettepe Tıp Dergisi. 35: 433-438, 2004.
16. Ayyobi FA, Phd and Brunzell JD: Lipoprotein Distribution in The Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes Mellitus, and Familial Combined Hyperlipidemia. Am J Cardiol. 92: 273-333, 2003.
17. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, et al: Prevalance of Insulin Resistance in Metabolic Disorders. The Bruneck Study. Diabetes. 47:1643-1649, 1998.
18. Roith LR, Zick Y: Recent Advances in Our Understanding of Insulin Action and Insulin Resistance. Diabetes Care. 24: 588-597, 2001.
19. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, DeFronzo RA, Kahn CR, Mandarino LJ: Insulin Resistance Differentially Affects The PI 3-kinase and MAP Kinase-Mediated Signaling in Human Muscle. J Clin Invest. 105: 311-320, 2000.
20. Lee Y, Hirose H, Zhou YT, Eser V, McGarry JD, Unger RH: Increased Lipogenic Capacity of The Islets of Obese Rats: A Role in The Pathogenesis of NIDDM. Diabetes. 46: 408-413, 1997.
21. Zhou YP, Berggren PO, Gril V: Fatty Acid-Induced Decrease in Pyruvate Dehydrogenase Activity Is An Important Determinant of Beta-Cell Dysfunction in The Obese Diabetic db/db Mouse. Diabetes. 45: 580-586, 1996.
22. Bollheimer LC, Skelly RH, Cheste MW, McGarry JD, Rhodes CJ: Chronic Exposure to Free Fatty Acid Reduces Pancreatic Beta Cell Insulin Content By Increasing Basal Insulin Secretion That Is not Compensated for by A Corresponding Increase in Proinsulin Biosynthesis Translation. J Clin Invest. 101: 1094-1101, 1998.
23. Boden G: Role of Fatty Acid in The Pathogenesis of Insulin Resistance and NIDDM. Diabetes. 46: 3-10, 1997.
24. Hawkins M, Barzilai n, Liu R, Hu M, Chen W, Rosetti L: Role of Glucoseamine Pathway in Fat-Induced Insulin Resistance. J Clin Invest. 99: 2173-2182, 1997.
25. Jucker BM, Rennings AJ, Cline GW, Shulman GI: ¹³C And ³¹P NMR Studies on The Effects of Increased Plasma Free Fatty Acids on Intramuscular Glucose Metabolism in The Awake Rat. J Biol Chem. 272: 10464-10473, 1997.
26. Unger RH: Lipid Overload and Overflow: Metabolic Trauma and The Metabolic Syndrome. TRENDS in Endocrinology and Metab. 14:9, 2003.
27. Roden M, Stingl H, Chandramouli V, Schumann WC, Hofer A, Landau BR, Nowotny P, Waldhausl W, Shulman GI: Effects of Free Acid Elevation on Post-Absorptive Endogenous Glucose Production and Gluconeogenesis in Humans. Diabetes. 49(5): 701-707, 2000.

28. Stears AJ, Byrne CD: Adipocyte Metabolism and The Metabolic Syndrome. Diabetes, Obesity and Metabolism. 3:129-142, 2001.
29. Hsueh WA, Law RE: Insulin Signaling in The Arterial Wall. Am J Cardiol. 84: 21J-24J, 1999.
30. Nugent AD: The Metabolic Syndrome. British Nutrition Foundation. 29: 36-43, 2004.
31. Rebuffe-Scrive M, Bronnegard M, Nilsson A, Eldh J, Gustafsson JA, Bjorntorp P: Steroid Hormone Receptors in Human Adipose Tissues. J Clin Endocrinol Metab. 71: 1215-1219, 1990.
32. Ottosson M, Marin P, Karason K, Elander A, Bjorntorp P: Blockade of The Glucocorticoid Receptor With RU 486: Effects In Vivo on Human Adipose Tissue Lipoprotein Lipase Activity. Obes Res. 3: 233-240, 1995.
33. Grundy MS: Hypertriglyceridemia, Insulin Resistance, and The Metabolic Syndrome. Am J Cardiol. 83: 25F-29F, 1999.
34. Tkac I: Metabolic Syndrome in Relationship to Type 2 Diabetes and Atherosclerosis. Diabetes Research and Clin Pract. 68:1: 2-9, 2005.
35. Krauss RM, Siri PW: Metabolic Abnormalities: Triglyceride and Low-Density Lipoprotein. Endocrinol Metab Clin N Am. 33: 405-415, 2004.
36. Reusch JEB: Current Concepts in Insulin Resistance, Type 2 Diabetes Mellitus, and Metabolic Syndrome. Am J Cardiol. 90: 19G-26G, 2002.
37. Chang LBF, Hopkins GJ, Barter PJ: Particle Size Distribution of High Density Lipoproteins as a Function of Plasma Triglyceride Concentration in Human Subjects. Atherosclerosis. 56: 61-70, 1985.
38. Duvillard L, Pont F, Florentin E, Gambert P, Verges B: Inefficiency of Insulin Therapy to Correct Apolipoprotein A-I Metabolic Abnormalities in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus. Atherosclerosis. 152: 229-237, 2000.
39. Pietzsch J, Julius U, Nitzsche S, Hanefeld M: In Vivo Evidence for Increased Apolipoprotein A-I Catabolism in Subjects With Impaired Glucose Tolerance. Diabetes. 47: 1928-1934, 1998.
40. Barter P: Metabolic Abnormalities : High-Density Lipoprotein. Endocrinol Metab Clin N Am. 33: 393-403, 2004.
41. Reaven GM: Role of Insulin Resistance in Human Disease. An Expanded Definition. Annu Rev Med. 44: 121-131, 1993.
42. Scott M, Grundy MD: Hypertriglyceridemia, Atherogenic Dislipidemia, and The Metabolic Syndrome. Am J Cardiol. 81: 18B-25B, 1998.

43. Sharma AM, Moeller T, Engeli S: Hypertension in Obesity: Its Epidemiology, Physiopathology and Treatment Efforts. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 124: 1337-1341, 1999.
44. Scott CL: Diagnosis, Prevention and Intervention for The Metabolic Syndrome. *Am J Cardiol*. 92(suppl): 35i-42i, 2003.
45. DeFronzo RA: İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi: NIDDM, Koroner Kalp Hastalığı, Hipertansiyon ve Dislipidemi Arasındaki Bağlantı. Schwartz CJ(Ed): *Diabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Hastalıklarda Yeni Ufuklar*. Lippincott Williams & Wilkins, Bonus Ltd. Şti., 1994, s.12-28.
46. Natali A, Ferrannini E: Hypertension, Insulin Resistance, and The Metabolic Syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 33: 417-429, 2004.
47. Lever AF: Slow Pressor Mechanism in Hypertension: A Role for Hypertrophy of Resistance Vessels? *J hypertens*. 4: 515-524, 1986.
48. Rowe J, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta J, Landsberg L: Effect of Insulin and Glucose Infusion on Sympathetic Nervous System Activity in Normal Man. *Diabetes*. 30: 219-225, 1981.
49. Solini A, DeFronzo RA: Insulin Resistance, Hypertension and Cellular Ion Transport Systems. *Acta Diabetol Lat*. 29: 196-200, 1992.
50. Egan BM, Grene EL, Goodfriend TL: Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens*. 14: 116S-125S, 2001.
51. Palniappan L, Carnethon M, Fortmann SP: Association Microalbuminüri and The Metabolic Syndrome: NHANES III. *Am J of Hypertens*. 16: 952-958, 2003.
52. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP: Hyperinsulinemia: The Key Feature of a Cardiovascular and Metabolic Syndrome. *Diabetologia*. 34: 416-422, 1991.
53. Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P: Increased Plasma Plasminogen Activator Inhibitor 1 Levels: A Possible Link Between Insulin Resistance and Atherothrombosis. *Diabetologia*. 34: 457, 1991.
54. Juhan-Vague I, Thompson SG, Jespersen J: On Behalf of The ECAT Angina Pectoris Study Group: Involment of The Hemostatic System in The Insulin Resistance Syndrome. *Arterioscler Thromb*. 13: 1865, 1993.
55. Scott M, Grundy MD: Hypertriglyceridemia, Atherogenic Dislipidemia, and The Metabolic Syndrome. *Am J Cardiol*. 81: 18B-23B, 1998.
56. Miller GJ: Lipoproteins and The Hemostatic System in Atherothrombic Disorders. *Baillieres Clin Haematol*. 7: 713-732, 1994.

57. Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I: Metabolic Syndrome: An Appraisal of The Pro-Inflammtory and Procoagulant Status. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 33: 431-453, 2004.
58. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Farba R, Trullenque R, Heinrich PC: Acute-Phase Response of Human Hepatocytes: Regulation of Acute-Phase Protein Synthesis By Interleukin -6. *Hepatology.* 12: 1179-1186, 1990.
59. Yudkin JS, Jumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V: Inflammation, Obesity, Stres and Coronary Heart Disease. Is Interleukin-6 the Link? *Atherosclerosis.* 148: 209-214, 2000.
60. Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS: Recombinant Intereukin-6 Activates The Hypotalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 77: 1690-1694, 1993.
61. Tsigos C, Papanicolaou DA, Kyrou I, Defensor R, Mitsiadis CS, Chrousos GP: Dose-Dependent Effects of Recombinant Human Interleukin-6 on Glucose Regulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 82: 4167-4170, 1997.
62. Van Snick J: Interleukin-6: An Overview. *Annu Rev Immunol.* 8: 253-278, 1990.
63. Matsuzawa, Y., Funahashi, T., Nakamura, T.: Molecular Mechanism of Vascular Disease in Metabolic Syndrome X. *Journal of Diabetes and Its Complications.* 16: 17-18, 2002.
64. Festa A, Agostino RD, Mykkanen L, Tracy R, Howard BV, Haffner SM: Low-Density Lipoprotein Particle Size Is Inversely Related to Plasminogen Activator Inhibitor-1 Levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 19: 605-610, 1999.
65. Bastrad JP, Pieroni L, Hainque B: Relationship Between Plasma Plasminogen Activator Inhibitor 1 and Insulin Resistance. *Diabetes Metab Res Rev .* 16: 192-201, 2000.
66. Hallux CM, Takahashi M, Delporte ML, Detry R, Funahashi T, Matsuzawa Y, Brichard SM: Secretion of Adiponectin and Regulation of apM1 Gene Expression in Human Visceral Adipose Tissue. *Biochem Biophys Res Commun.* 288(5): 1102-1107, 2001.
67. Sethi JK, Hotamisligil GS: The Role of TNF Alpha in Adipocyte Metabolism. *Semin Cell Dev Biol.* 10: 19-29, 1999.
68. Hube F, Hauner H: The Role of TNF Alpha In Human Adipose Tissue: Prevention of Weigth Gain At The Expense of Insulin Resistance? *Horm Metab Res.* 31: 626-631, 1999.
69. Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM: Reduced Tyrosine Kinase Activity of The Insulin Rceptor in Obesity Diabetes: Central Role of Tumor Necrosis Factor Alpha. *J Clin Invest.* 94: 1543-1549, 1994.

70. Mehta NN, Reilly MP: Mechanism of The Metabolic Syndrome. Drug Discovery Today: Disease Mechanism, 1:2, 2004.
71. Bagavan NV: Medical Biochemistry. Jones and Bartlett Publisher, Boston, London, 1992, pp. 447-467.
72. Beisiegel U: Lipoprotein Metabolism. European Heart J. 19 (Suppl A): 20A-23A, 1998.
73. Stryer L: Biochemistry, Third Edition, W.H. Freeman and Company, New York, 1998, pp. 270-280.
74. Mahley WR: Aterogenezin Hücresel ve Moleküler Biyolojisi. Editör Gökdemir O, Palaoğlu E. Amerikan Hastanesi Lipid Kliniği, İstanbul, 1993, s.45-58.
75. Özekin A, Değer O: LDL Oksidasyonu ve Etkileri. İbni Sina Tıp Dergisi. 6:125-132, 2001.
76. Hevonoja T, Pentikainen MO, Hyvonen MT, Kovanen PT, Ala-Korpela M: Structure of Low-Density Lipoprotein (LDL) Particles: Basis for Understanding Molecular Changes in Modified LDL. Biochimica et Biophysica Acta. 1488: 189-200, 2000.
77. Yamashita S, Sakai N, Tsujii K, Nakamura T, Matsuzawa Y: Prevalance Of Low HDL-Cholesterol and The Metabolic Syndrome. International Congress Series. 1262: 273-276, 2004.
78. Rader DJ, Brewer B: Lpoprotein(a): Clinical Approach to a Unique Atherogenic Lipoprotein. JAMA. 267: 1109-1112, 1992.
79. Leonhardt W, Hanefeld M: Dysbalance of The Oxidative State and The Metabolic Syndrome. Hanefeld M, Leonhardt W(Ed): The Metabolic Syndrome. Gustav Fischer Verlag Jena, Germany, 1997, pp. 120-132..
80. Onat T, Emerk K, Sözmen EY (Ed): İnsan Biyokimyası. Palme Yayıncılık, Ankara, 2002, s.671-673.
81. Holvoet P, Kritchevsky SB, Tracy RP, Mertens A, Rubin SM, Butler J, Goodpaster B, Marris TB: The metabolic Syndrome, Circulating Oxidized LDL, and Risk of Miyocardial Infarction in Well-Cohort. Diabetes. 53: 1068-1073, 2004.
82. Sıgurdardottir V, Fagerberg B, Hulthe J: Circulating Oxidized Low-density Lipoprotein (LDL) is Asssociated with Risk Factors of The Metabolic Syndrome and LDL Size in Clinically Healthy 58-years-old Men (AIR study). J Intern Med. 252(5): 440-447, 2002.
83. Jeppesen J, Hansen TW, Rasussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C: Metabolic Syndrome, Low-Density Lipoprotein Cholesterol, and Remnant Lipoproteins in Plasma. Clinica Chimica Acta (Article in Press), 2006.

84. Steinberg d, Witztum JL: Lipoproteins and Atherogenesis. Current Concepts. J Am Med Assoc. 264: 3047-3052, 1990.
85. Morin RJ, Peng S: The Role of Cholesterol Oxidation Products in The Pathogenesis of Atherosclerosis. An Clin Lab Sci. 19(4): 225-237, 1989.
86. Halliwell B: Free Radicals, Reactive Oxygen Species and Human Disease: A critical Evaluation with Special Reference to Atherosclerosis. Br J Exp. 78, 737-757, 1989.
87. Toshima S, Hasegawa A, Kurabayashi M, Itabe H, Takano T, Sugano J, Shimamura K, Kimura J, Michishita I, Suzuki T, Nagai R: Circulating Oxidized Low Density Lipoprotein Levels. Atheroscler Thromb Vasc Biol. 20: 2243-2247,2000.
88. Wallenfeldt K, Fagerberg B, Wikstrand J, Hulthe J: Oxidized Low-Density Lipoprotein in Plasma is a Prognostic Marker of Subclinical Atherosclerosis Development in Clinically Healthy Men. Journal of Internal Medicine. 256: 413-420,2004.
89. Witztum JL, Palinski W: Are Immunological Mechanisms Relevant For The Development of Atherosclerosis? Clinical Immunology. 90: 153-156,1999.
90. Isomaa B: A Major Health Hazard: The Metabolic Syndrome. Life Sciences. 73: 2395-2411, 2003.
91. Muredach P, Reilly MB, Daniel J, Rader MD: The Metabolic Syndrome More Than The Sum of Its Part? Circulation. 108: 1546-1551, 2003.
92. Robert S, Rosenson MD: New Approaches in The Intensive Management of Cardiovascular Risk in The Metabolic Syndrome. Curr Probl Cardiol. 30: 241-280, 2005.
93. Akgül A: Tıbbi Araştırmalarda İstatistiksel Analiz Teknikleri”SPSS Uygulamaları”. Yükseköğretim Kurulu Matbaası, Ankara,1997, s.209-237.
94. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L: Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated with The Metabolic Syndrome. Diabetes Care. 24: 683-689, 2001.
95. Andreava-Gateva P, Popova D, Orbetsova V: Antioxidant Parameters in Metabolic Syndrome- A Dynamic Evaluation During Oral Glucose Tolerance Test. Vutr Boles. 33(2-3): 48-53, 2001.

ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Antalya’da doğdu. İlk, Orta ve Lise öğrenimini Gazipaşa ilçesinde tamamladı. 1999 yılında KTÜ Rize Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü kazandı ve 2003 yılında mezun oldu. Aynı yıl KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü’nde yüksek lisansa başladı. 11 Kasım 2005 tarihinde Rize Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü’ ne okutman olarak atandı. Halen görevini sürdürmektedir.

