



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTER HASTALIĞI OLAN VE OLMAYAN
METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA PARAOKSONAZ
ENZİM AKTİVİTESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Enver YÜCEL

UZMANLIK TEZİ

Bursa - 2008



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTER HASTALIĞI OLAN VE OLMAYAN
METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA PARAOKSONAZ
ENZİM AKTİVİTESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Enver YÜCEL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ali AYDINLAR

Bursa - 2008

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TÜRKÇE ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iv
GİRİŞ.....	1
GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
BULGULAR.....	32
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	39
KAYNAKLAR.....	46
TEŞEKKÜR.....	53
ÖZGEÇMİŞ.....	54

ÖZET

Çok sayıda aterosklerotik risk faktörünü bir arada barındıran metabolik sendrom (MS), oksidatif stresin ve kardiyovasküler mortalitenin arttığı bir hastalıktır. Karaciğerde sentezlenen ve plazmada yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) üzerinde taşınan paraoksonaz 1 (PON1) enzimi, düşük dansiteli lipoprotein kolesterolün (LDL-K) oksidasyonunu engelleyerek ateroskleroza karşı koruyucu etki göstermektedir. Bu çalışmanın amacı; koroner arter hastalığı (KAH) olan ve olmayan metabolik sendromlu hastalarda paraoksonaz 1 enzim aktivitelerini karşılaştırmak, ayrıca KAH olan MS olgularında Gensini skoru ile değerlendirilen KAH yaygınlığı ile PON1 aktivitesi arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Hemodinami Laboratuvarında koroner anjiyografileri yapılan toplam 80 hasta alındı. Hastalar 3 gruba ayrıldı. 'Adult Treatment Panel III' (ATP III) 2001 kriterlerine göre MS tanısı konan ve koroner anjiyografide sol ön inen, sirkumfleks, sağ koroner arter ya da bunların ana dallarında, lümeni $\geq$ %50 daraltan aterosklerotik lezyon olan 30 hasta grup 1'i (MS+ KAH+) oluşturdu. MS olup koroner arterlerinde darlık saptanmayan 30 hasta grup 2 (MS+ KAH-), MS kriterlerini karşılamayan ve koroner arterlerinde darlık olmayan 20 hasta grup 3 (kontrol grubu, MS- KAH-) olarak sınıflandırıldı. Gruplar PON1 aktiviteleri açısından karşılaştırıldı. MS ve KAH olan olgularda (grup 1), KAH yaygınlığı ve ciddiyeti Gensini skoru kullanılarak belirlendi ve bu grupta KAH yaygınlığı ile PON1 aktivitesi arasındaki ilişki değerlendirildi.

PON1 enzim aktivitesi MS+ KAH- olan grupta, kontrol grubundan daha düşüktü ($p=0,004$). MS+ KAH+ olan grupta hem kontrol grubundan ($p<001$) hem de MS+ KAH- olan gruptan ($p=0,004$) daha düşük PON1 aktivitesi izlendi. MS+ KAH+ olan grupta Gensini skoru ile değerlendirilen KAH yaygınlığı ile PON1 aktivitesi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,14$).

Bu alışmada; MS hastalarında, antioksidan olan ve ateroskleroza karşı koruyucu etki gösteren PON1 enzim aktivitesinin, kontrol grubuna göre azalmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca koroner anjiyografi ile anlamlı KAH saptanan MS hastalarında, KAH olmayan MS hastalarına göre PON1 aktivitesinin düşük olduğu ortaya konmuştur.

Anahtar kelimeler: Paraoksonaz 1 enzim aktivitesi, metabolik sendrom, koroner arter hastalığı.

SUMMARY

COMPARISON OF PARAOXONASE ENZYME ACTIVITY IN METABOLIC SYNDROME PATIENTS WITH AND WITHOUT CORONARY ARTERY DISEASE

Metabolic syndrome (MS) involving lots of atherosclerotic risk factors together is a disease of increased oxidative stress and cardiovascular mortality. Paraoxonase 1 (PON1) which is synthesized in the liver and carried on high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in plasma shows protective effect against atherosclerosis via preventing oxidation of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C). The aim of this study is to confront PON1 enzyme activity in MS patients with and without coronary artery disease (CAD) and also to investigate the relationship between PON1 activity and extent of CAD determined by Gensini score in patients with MS and CAD.

A total of 80 patients whose coronary angiographies were done in our haemodynamics laboratory (Cardiology Department, Uludag University Faculty of Medicine, Bursa, Turkey) were recruited in the study. Patients were separated to 3 groups. Group 1 was involved by 30 patients with MS diagnosed by Adult treatment Panel III (ATP III) 2001 criterias and the atherosclerotic lesion leading to $\geq 50\%$ luminal narrowing in left anterior descending, circumflex, right coronary artery and their major branches obtained coronary angiography (MS+ CAD+). Thirty patients with MS and without CAD was classified as group 2 (MS+ CAD-) and 20 patients with neither MS nor CAD (control group, MS- CAD-) was classified as group 3. Groups were compared according to their PON1 activity. In cases with MS and CAD (group1) extent and severity of CAD was established by use of Gensini score, and the relationship between CAD extent and PON1 activity was evaluated in this group.

Paraoxonase 1 enzyme activity was lower in MS+ CAD- group than in controls ($p=0,004$). It was lower in MS+ CAD+ group than both controls ($p<0,001$) and MS+ CAD- group ($p=0,004$). There were no significant correlation between PON1 activity and CAD extent determined by Gensini score in MS+ CAD+ group ($p=0,14$).

This study has shown that PON1 enzyme activity which is antioxidant and protective against atherosclerosis is decreased in patients with MS compared to controls. Moreover, PON1 activity has been exhibited to be decreased in patients with MS and significant CAD determined by coronary angiography compared to MS patients without CAD.

Key words: Paraoxonase 1 enzyme activity, metabolic syndrome, coronary artery disease.

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) tüm dünyada ve ülkemizde başta gelen mortalite sebebidir (1, 2). Abdominal obezite, kan basıncı yüksekliği, dislipidemi, glukoz tolerans bozukluğu veya hiperglisemi ile karakterize bir tablo olan metabolik sendromda (MS) kardiyovasküler morbidite ve mortalite belirgin biçimde artmıştır (3). Ülkemizde TEKHARF çalışması verilerine göre metabolik sendromun koroner arter hastalığı (KAH) gelişiminin %53'ünden sorumlu olduğu bulunmuş ve aynı çalışmaya göre metabolik sendrom sıklığının 40 yaşından sonra %40-45 dolayında olduğu saptanmıştır (4). Metabolik sendromu oluşturan hastalıkların (dislipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon, obezite) hepsinin temelinde insülin direncinin rolü bulunmaktadır. Bu hastalıklar ve insülin direnci, endotel fonksiyon bozukluğu ve ateroskleroz sürecini hızlandırarak klinikte koroner arter hastalığı, inme ve periferik damar hastalığı gibi yüksek mortalite ile seyreden tablolara neden olmaktadır (5). Ateroskleroz, oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı kompleks bir hastalıktır (6). Okside düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K), endotel hasarı ve köpük hücre oluşumuna neden olarak aterosklerozun başlamasında ve ilerlemesinde etkin bir rol almaktadır (7).

Paraoksonaz (PON1) 354 aminoasitten oluşan bir proteindir ve molekül ağırlığı 43 kDa'dur (8). Karaciğerde sentez edilir ve serumda yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) üzerinde bulunur. Serum HDL konsantrasyonu ateroskleroz riskiyle ters orantılıdır (9). HDL, ateroskleroz gelişiminde merkezi rol oynadığı düşünülen LDL-K'nin oksidatif modifikasyonuna karşı koruma sağlamaktadır (10-12). HDL'nin antioksidan aktivitesi özellikle PON1 ve lesitin-kolesterol açıl transferaz (LCAT) enzimlerine bağlıdır. Bu enzimler LDL'de hem in vitro hem de in vivo ortamda lipid peroksid birikimini önlemektedir (13).

Metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı oksidatif stresin arttığı ve endotel fonksiyonunun bozulduğu hastalıklardır (14). Bu hastalarda lipid peroksit konsantrasyonunun arttığı ve paraoksonaz enzim aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (15,16).

Metabolik Sendrom:

Tanım:

Metabolik sendrom gerek bir bütün olarak, gerekse kendisini oluşturan öğelerin her biri açısından kardiyovasküler komplikasyonlar için yüksek risk teşkil eder (17). İlk kez 1988 yılında tanımlanan bu sendromu günümüze kadar birçok organizasyon farklı şekilde tanımlamıştır (18). İnsülin direnç sendromu olarak da bilinen metabolik sendromda insülin direnci ile birlikte, abdominal obezite, aterojenik dislipidemi (düşük HDL-K, yüksek trigliserit ve küçük yoğun LDL düzeyi), kan basıncı yüksekliği, yüksek kan şekeri değerleri bulunabilir. Metabolik sendromda aynı zamanda tromboz ve inflamasyon eğilimi artmıştır. Kilo alımı metabolik sendromun iki bileşeni olan obezite ve insülin direncinin artışına neden olur. Bu nedenle metabolik sendromun yüksek prevalansı, obezitenin tüm dünyada endişe verici bir hızla artan prevalansı ile yüksek oranda ilişkilidir (19).

Epidemiyoloji:

Metabolik sendrom Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ortalama olarak popülasyonun %24'ünü kapsamaktadır. 'Third National Health and Nutrition Survey' (NHANES III) kriterlerine göre ABD'de 47 milyon metabolik sendromlu olgu olduğu öngörülmekte (19) ve bu kişilerin %44'ünün 50 yaş ve üstünde olduğu tahmin edilmektedir (20). 1988'den 1994'e kadar obeziteye bağlı rahatsızlıklar nedeni ile yapılan doktor vizitleri ABD'de %90 oranında artmıştır (21). ABD'de MS prevalansının artma sebebi, genç erişkinlerde obezitenin gittikçe artması, birey sayısının ve yaşam beklentisinin artması ve

bireylerin kas kitlesinin azalıp, yağ dokusunun artmasıdır (22). Yüksek kalorili besin maddelerinin tüketiminin hızla artması gibi beslenme alışkanlıklarındaki değişimler ve sedanter hayat şeklinin yaygınlaşması MS sıklığını arttırmaktadır. 'Scandinavian Simvastatin Survival Study' (4S) ve 'Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study' (AFCAPS/TexCAPS) çalışmalarının yapılan alt grup incelemelerinde MS olan olgularda, MS bulunmayan olgulara kıyasla KAH sıklığının ortalama 1.5 kat arttığı saptanmıştır (22). NHANES III çalışmasındaki kişilerin 50 yaş ve üzeri olanlarında, yaşa göre düzeltilmiş KAH riskinin, en fazla Tip 2 diyabetes mellitus (DM) ve MS olan grupta artış gösterdiği ve %19.2 oranında olduğu gözlenmiştir (20). Metabolik sendrom bir bütün olarak KAH riskini arttırdığı gibi, tek tek komponentleri de bu riski yükseltmektedir. 'Prospective Cardiovascular Munster' (PROCAM) çalışmasında, 40-65 yaş grubu erkeklerde 4 yıllık miyokard enfarktüsü riski, hipertansiyon veya Tip 2 diyabet varlığında 2.5 kez artmış bulunurken, ikisinin birlikte olduğu hastalarda bu riskin 8 kat arttığı ve bu tabloya anormal bir lipid profili eklenmesi durumunda 19 katına çıktığı bildirilmektedir (23, 24).

Ülkemizde MS prevalansı ile ilgili iki çalışma yapılmıştır. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur ve KAH gelişen bireylerin %53'ü aynı zamanda MS hastasıdır. Türkiyede MS görülme sıklığı, erkeklerde 40-49 yaş grubunda %44, kadınlarda ise 60-69 yaş grubunda %56 gibi oldukça yüksek değerlere ulaşır. 1990 yılından bu yana yürütülmekte olan TEK HARF çalışmasında MS komponentlerinin ayrı ayrı sıklıkları ve artış oranları ile birlikte sendromun sıklığı da değerlendirilmektedir. TEK HARF çalışmasının verilerine göre toplumumuzda erişkinlerde 1990 yılında hipertansiyon sıklığı %33.7 bulunmuş ve takipte 1998 yılında bu sıklığın %10 dolaylarında arttığı görülmüştür. Bu çalışmada obezite sıklığı 1990 yılında kadınlarda %28, erkeklerde %9 bulunmuş ve bu sıklığın erkeklerde giderek arttığı gözlenmiştir. Bu çalışmanın verilerine göre HDL kolesterol ortalama düzeyleri

erkeklerde 37 ± 12 mg/dL, kadında ise 45 ± 13 mg/dl bulunmuştur. Diyabetes mellitus sıklığının 1990 yılında erkeklerde %4.5, kadında %7.3 bulunduğu, takipte sıklığın yılda %6'lık bir artış gösterdiği saptanmıştır. TEKHARF çalışması 2000 yılı takibine ilişkin veritabanı incelendiğinde metabolik sendrom, 30 yaş ve üzerindeki erkeklerin %28'inde, kadınların %45'inde tespit edilmiştir. Metabolik sendromun öğeleri olarak her iki cinsiyette HDL-K düşüklüğü ile hipertansiyon, kadınlarda da abdominal obezite (bel çevresi >88 cm) yaklaşık %90 sıklıkla bulunmuştur. Hipertrigliseridemi (>150 mg/dl) olguların çoğunda, glukoz intoleransı her 5 olgunun birinde gözlemlenmiştir. Metabolik sendromda açlık serum insülin düzeyleri diyabeti olmayan bireylerde bile ortalama %40-50 civarında yüksek bulunmuştur. Metabolik sendromlu her 5 kişinin ikisinde hiperinsülinemi (10^3 µIU/L) saptanmıştır. Metabolik sendromlu erkeklerin %15.5'i, kadınların %11.3'ü koroner kalp hastalığı tanısı almıştır. Buna göre, ülkemizde tüm koroner kalp hastaları arasında, metabolik sendromdan kaynaklananların payı %53 oranında bulunmuştur (4).

Türkiye'de MS sıklığını saptamak üzere planlanan bir başka çalışma olan Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması (METSAR) çalışmasına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı erkeklerde %28.8, kadınlarda %41.1 olarak saptanmıştır (25).

Metabolik sendrom tanı kriterleri:

Metabolik sendromun tanısı için çeşitli kuruluşlar, basit kriterler geliştirme girişiminde bulunmuşlardır. İlk öneriyi 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO, World Health Organization) yapmıştır (26). WHO insülin direncinin altta yatan başlıca risk faktörü olduğunu vurgulamış ve tanı için insülin direnci bulgusunu şart koşmuştur. WHO kriterleri ile metabolik sendrom tanısı, insülin direncine ilişkin bir bulgu ve buna ek iki risk faktörü ile konulmaktadır. Her ne kadar insülin direncini klinik koşullarda doğrudan ölçmek zor olsa da, dolaylı kanıtlar ile (örn. bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu, tip 2 DM

ya da hiperinsülinemik öglisemik olgularda bozulmuş glukoz kullanımı) ölçüm yapılabilir. Tanı için kullanılan diğer risk faktörleri arasında obezite, hipertansiyon, trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü ve mikroalbuminüri yer almıştır. WHO'ya göre metabolik sendrom tanı kriterleri tablo 1'de verilmektedir.

Tablo 1. Metabolik sendrom için WHO-1999 tanı kriterleri:

Aşağıdakilerden en az biri:

- İnsülin direnci
- Bozulmuş glukoz toleransı
- Aşikar diyabetes mellitus

Asağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (140/90 mmHg üzeri veya ilaç kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (TG>150 mg/dl veya HDL erkekte<35 mg/dl, kadında<39 mg/dl)
- Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte>0.90, kadında> 0.85)
- Mikroalbuminüri (İdrar albumin atılımı > 20 mg/dk veya albumin/ kreatinin > 30 mg/g)

2001'de Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP, National Cholesterol Education Programme) Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III, Adult Treatment Panel III) metabolik sendromun tanımlanması için alternatif klinik kriterler sunmuştur (27). ATP III kriterleri, insülin direncinin gösterilmesini gerektirmemiştir. Her ne kadar ATP III metabolik risk faktörlerinin gruplanmasını benimsemişse de, patogeneze hakkında sonuçlar çıkarmamıştır. Bu nedenle ATP III kriterleri tanı için tek bir faktörü değil, bunun yerine tanı konması için 3 ile 5 faktörün varlığını temel almıştır. Bunlar abdominal obezite, trigliserid yüksekliği, HDL-K düşüklüğü, kan basıncı yüksekliği ve yükselmiş açlık glukozudur (bozulmuş açlık glukozu veya tip 2 DM).

Tablo 2. ATP III- 2001 Metabolik sendrom tanı kriterleri:*

- Abdominal obezite (bel çevresi)
Erkek için >102 cm
Kadın için >88 cm
- Trigliserid ≥ 150 mg/dL
- HDL-kolesterol
Erkek için < 40 mg/dL
Kadın için < 50 mg/dL
- Kan basıncı $\geq 130 / 85$ mmHg
- Açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dL

*Tanı için bu beş kriterden üçünün olması yeterlidir.

ATP III herhangi bir risk faktörünü (örn. abdominal obezite) tek başına, tanı için bulunması zorunlu kriter olarak görmemektedir. Abdominal obezite için sınır kabul edilen değerler, 1998'deki Ulusal Sağlık Enstitüleri obezite klinik çalışma raporunda tanımlanmıştır. Bunlar bel çevresinin erkekler için ≥ 102 cm ve kadınlar için ≥ 88 cm olmasıdır. ATP III, bu eşik noktalarda abdominal obezitenin sıklıkla diğer ATP III kriterleri ile birliktelik göstermesinden dolayı, abdominal obeziteyi tanı için zorunlu bir kriter olarak görmemiştir. Bu durum bel çevresinin toplumlar arasında farklı değerler alabilmesi nedeniyle önem taşımaktadır. Asyalılar, özellikle Güney Asyalılar, ATP III eşik noktaları altında bel çevrelerinde metabolik sendrom gelişimine duyarlı görünmektedirler. Bu nedenle ATP III, başka iki metabolik sendrom kriteri taşıyan bazı kişilerin, bel çevreleri sınırda genişlediğinde bile (örn. erkeklerde 94-101 cm ve kadınlarda 80-87 cm) insüline dirençli olabileceğini kaydetmiştir. Eğer böyle ise, bu kişiler, erkeklerde ≥ 102 cm ve kadınlarda ≥ 88 cm olan bireylere benzer şekilde klinik girişimlerden yarar görmelidirler. Tip 2 DM varlığında, birlikte bulunan risk faktörleri, bunlarla ilgili girişimlerin aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini önemli ölçüde azaltabilmesi nedeni ile gözden kaçırılmamalıdır. 2005'te Uluslararası Diyabet vakfı (IDF, International Diabetes Foundation) ATP III tanımını değiştiren yeni kriterler yayınlamıştır (28) (tablo 3).

Tablo 3. IDF-2005 metabolik sendrom tanı kriterleri:

Santral obezite (bel çevresi erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm)

İlave olarak aşağıdaki 4 faktörden ikisinin varlığı:

1. TG yüksekliği (≥ 150 mg/dl, veya TG düşürücü tedavi alıyor olmak)
2. HDL kolesterol düşüklüğü (erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl veya HDL yükseltici özel tedavi alıyor olmak)
3. Kan basıncı yüksekliği (sistolik ≥ 130 mmHg veya diyastolik ≥ 85 mmHg veya ilaç kullanıyor olmak)
4. AKŞ ≥ 100 mg/dl veya önceden tip 2 diyabetes mellitus tanısı almış olmak.
(kan şekeri ≥ 100 mg/dl ise OGTT önemle önerilir, fakat sendrom tanısı için gerekli değildir.)

ATP III tanımlamasına göre, abdominal obezitenin insülin direnci ile çok iyi korelasyon gösterdiği ve bu nedenle zahmetli insülin direnci ölçümlerinin gerekli olmadığı belirtilmiştir. IDF tanımlaması abdominal obezite varlığını tanı için gerekli kılmaktadır. Bu olduğunda, ATP III tanımında daha önce sıralanmış olan ek iki faktör tanı için yeterli olmaktadır. IDF, abdominal obezite ile diğer metabolik sendrom risk faktörleri arasındaki korelasyonda, etnik farklar bulunduğunu vurgulamıştır. Bu nedenle, abdominal obezite kriterleri eldeki en iyi populasyon tahminlerine dayanarak ulusal ve etnik olarak belirlenmiştir. Avrupa kökenli kişiler için IDF, abdominal obezite eşik değerlerini erkeklerde ≥ 94 cm ve kadınlarda ≥ 80 cm bel çevresi olarak belirlemiştir. Asyalı populasyonlarda, Japonlar dışında eşik değerleri erkeklerde ≥ 90 cm ve kadınlarda ≥ 80 cm dir. Japonlar için bu değerler erkeklerde ≥ 85 cm ve kadınlarda ≥ 90 cm dir. IDF ayrıca bozulmuş açlık glukozu eşik değerini 110 mg/dL'den 100 mg/dL'ye düşürmektedir. Bu değişiklik yakın zamanda değiştirilmiş olan bozulmuş açlık glukozu için Amerikan Diyabet Topluluğu (ADA) kriterlerine karşılık gelmektedir (29). ATP III kriterlerinin klinik koşullarda kullanımı kolaydır. Ayrıca metabolik sendrom için ATP III kriterlerini değerlendirmek üzere çok sayıda çalışma yapılmıştır. Aksi yönde yeni kanıtlar olmadığından orijinal ATP III tanımı metabolik

sendrom tanısı için geçerliliğini korumaktadır (27). ATP III güncellemesine göre açlık kan şekeri değeri 100 mg/dl üzeri kabul edilmektedir. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) tarafından ortaya konan insulin direnç sendromu tanı kriterleri ATP III ve WHO tanı kriterlerinin bir kombinasyonu şeklinde olup metabolik sendrom tanısı için gerekli kriterlerin sayısını vermeyip klinisyenin yorumuna bırakmaktadır (30) (Tablo 4).

Tablo 4. AACE-2003 insülin direnç sendromu için tanı kriterleri:

• Obezite (VKİ ≥ 25 kg/m²) • TG ≥ 150 mg/dl • Düşük HDL (erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl) • Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg • Diğer risk faktörleri: 1. Ailede tip 2 diyabet, hipertansiyon öyküsü 2. Kardiyovasküler hastalık öyküsü 3. Polikistik over sendromu 4. Sedanter hayat tarzı 5. İleri yaş 6. Tip 2 diyabet veya kardiyovasküler hastalık için yüksek riskli etnik gruba dahil olmak.
--

Metabolik Sendrom Etiyopatogenezi:

Genetik Faktörler:

Metabolik sendromda ailesel geçiş Framingham Kalp Çalışması'nda gösterilmiştir. Metabolik sendrom ile ilişkili bazı genler saptanmıştır. Metabolik sendromun dislipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci bileşenlerini açıklayabilecek çok sayıda aday genler mevcuttur. Fakat bunların güvenilirliği hala kısıtlıdır. Metabolik sendromun artan prevalansından, genetik faktörlerden çok çevresel faktörler sorumludur (31).

İnsülin Direnci:

Metabolik sendromda başlıca defektin kas dokusunda insülin aracılı glukoz tüketimine direnç olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci kardiyak komplikasyonlar ile ilişkili olabilir (32). Normal ağırlıklı, genç, diyabetik olmayan esansiyel hipertansiyonlu hastalarda da insülin direnci ve hiperinsülinemi bulunmuştur (33). İnsulin direnci, distal nefronda su ve sodyum retansiyonuna yol açabilir, bu da dolaşım hacminin önemli ölçüde artmasına neden olarak hipertansiyona yol açar (33). Tip 2 DM gelişme sürecinde öncelikle dokularda insülin etkisine karşı direnç ortaya çıkar. Hiperglisemi daha sonra belirir. Dokuların insülin duyarlılıkları birbirinden farklı olduğundan, insülin direnci başladığında öncelikle kas dokusunda glukoz yıkımı azalır ve bu postprandiyal hiperglisemiye yol açar. Bu durumu belirgin bir insülin etkisizliği izler ve karaciğerden glukoz çıkışı artar. Böylece açlık hiperglisemisi ve tüm gün hiperglisemisi saptanır duruma gelir. İnsülin direnci preresseptör, reseptör ya da postreseptör düzeyde kas dokusu, karaciğer ve yağ dokusunda ortaya çıkar. İnsülin reseptör antikorları, antiinsülinler hormonlar, dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin artması, kas liflerinde kapiller akımın yeterli olmaması preresseptör düzeyde insülin direncine neden olmaktadır. Reseptör düzeyinde insülin direncinin kanıtları ise şunlardır: Tip 2 diyabette insülin reseptör sayısı azalmıştır. Ayrıca insülinin, reseptörde otofosforilasyonu ve tirozin kinaz aktivitesini uyarması bozulmuştur. Bu bozulma, kilo verme ve diğer tedavilerle düzelebilmektedir. Reseptör fonksiyonlarındaki bu defektin, insülin direncinin nedeninden çok bir sonucu olabileceği düşünülmektedir. Postreseptör düzeydeki insülin direnci mekanizması tam bilinmemektedir. İnsülinin, postreseptör insülin sinyalleri aracılığıyla glukozun hedef hücre membranına naklini uyarma işlevi bozulmuştur. Spesifik glukoz taşıyıcı sayısı azalmıştır. İnsülinin glukoz taşıyıcıları üzerindeki aktivasyon yapıcı etkisi bozulmuştur. İnsülin direncini bazı faktörler etkilemektedir. Yaşlanma ile, insülinin stimule ettiği glukoz alımı azalmaktadır. Obezite ile serbest yağ asitlerinin portal dolaşıma geçen

miktarının artması insülinin pankreatik salınımını azaltır. Bu durum obez olgularda, pankreatik insülin üretiminde artmaya neden olur. Bu iki faktör obezitede hiperinsülineminin oluşmasından sorumludur (34,35).

Santral Obezite:

Periton içi yağ dokusunun fazla olması olarak tanımlanabilir. Androyid veya visseral obezite olarak da isimlendirilir. Visseral doku diğer yağ dokularına göre aktif metabolik bir yağ kitlesidir. Yağ dokusundaki lipoliz insüline çok hassastır. Tip 2 DM ve şişmanlıkta ise insülinin antilipolitik etkisine karşı direnç gelişmektedir (36). Erkek ve kadınlarda yağ dokusunun farklı dağılımı erkeklerde obezitenin daha aterojenik olmasını açıklamakta yardımcı olabilir. Postmortem bir çalışma olan 'Pathological Determinants Atherosclerosis in Youth'da (PDAY) bu konu incelenmiştir (37). Erkeklerde daha sık gözlenen abdominal yağ birikimi, kadınlarda daha sık gözlenen gluteofemoral yağ birikimine göre kardiyovasküler açıdan daha yüksek risk ile ilişkili bulunmuştur (38). Abdominal adipozite, göbek çukurunun 2 cm üzerinden ölçülen bel çevresinin, en geniş yerinden ölçülen kalça çevresine oranı (BKO) ile değerlendirilir. Metabolik sendromda androyid tipte obezite mevcuttur. Obezlerde koroner kalp hastalığı riski, vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkilidir. VKİ 29-33 olanlarda normal bireylere göre koroner arter hastalığı görülme riski 3 kat fazladır (39-41).

Hipertansiyon:

Hipertansiyonlu hastaların yaklaşık %50sine insülin direnci ve hiperinsülinemi eşlik etmektedir (42, 43). Hipertansif normoglisemik hastalarda insülin direnci ile ilişkili hiperinsülinemi 1966 yılında tanımlanmıştır (44). Arteriyel hipertansiyon, diyabetes mellitus ve dislipideminin birlikteliği uzun yıllardır bilinmesine karşın 1968 yılında Mehnert ve Kuhlmann ortak bir kökenden kaynaklanmış olabileceğini, yaklaşık 20 yıl sonra Ferrannini ve arkadaşları ise insülin direnci ve hiperinsülineminin arteriyel hipertansiyon patogeneğinde

rol aldığını belirtmişlerdir (32, 45). 'Insulin Resistance Atherosclerosis' (IRAS) çalışmasında; Hispanik olmayan beyazlarda, Hispaniklerde ve Afrika kökenli Amerikalılarda, insülin direnci saptananlarda, hipertansiyon prevalansı sırasıyla %32.5, %49.4 ve %32.3 olarak bildirilmiştir (44). İnsülin enjeksiyonunun artmış santral sinir sistemi (SSS) aktivitesine neden olduğuna dair kanıtlar vardır. Hipertansiyonlu kişilerde kas dokusunda insülin direncine bağlı olarak kompensatuar hiperinsülinemi meydana gelir. Bu durum ve SSS aktivite artışı, kalp hızını artırarak hipertansiyon gelişimine zemin hazırlar. İnsülin infüzyonu hem normal hem de yüksek kan basıncı kişilerde renal sodyum tutulumunu artırır. Bu nedenle insülin direnci bulunan kişiler tuza hassastırlar. Fazla tuz alımına bağlı tuz ve su tutulumu, hiperinsülinemisi olan hipertansiyonlu hastalarda daha fazla artmıştır. Yüksek kan basıncı hastaların birinci derece akrabaları, ailede hipertansiyon öyküsü olmayan normotansif kişilere göre daha hiperinsülinemik olup, insülin direnci daha fazladır. Prospektif çalışmalarda hiperinsülineminin, hipertansiyon gelişiminin öncüsü olduğu saptanmıştır. Bununla beraber tüm insülin dirençli kişilerde Tip 2 DM gelişmediği gibi insülin dirençli kişilerin hepsinde hipertansiyon mevcut değildir (42, 45).

Dislipidemi:

Metabolik sendromlu hastalarda lipid metabolizmasındaki en önemli değişiklik hipertrigliseridemi'dir. Bu kişilerde plazma trigliserid artışı olmadan diğer anormallikler nadir görülür. İnsülin direnci ne kadar fazla ise hepatik çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve TG sentez ve sekresyonu, dolayısıyla plazma TG konsantrasyonu o kadar yüksektir. Metabolik sendromdaki hepatik VLDL-TG sekresyonu artışı, kısmen kronik insülin konsantrasyonunun artışına bağlıdır. Hiperinsülinemi, karaciğer serbest yağ asitlerinin (SYA) TG'e dönüşümünü ve yağ dokusu düzeyinde insülinin antilipolitik etkisine direnç sonucu, karaciğer SYA akışını artırır (46, 47). Açlık TG konsantrasyonu ne kadar yüksekse TG'den zengin lipoproteinlerin postprandiyal birikimi de o kadar fazladır. Diyabetik olmayan kişilerde insülin

direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemi hem henüz bilinmeyen mekanizmalarla doğrudan, hem de hepatik VLDL-TG sekresyonunu uyararak açlık TG havuz büyüklüğünü arttırarak, postprandiyal lipemiye neden olur (48). Düşük HDL kolesterol konsantrasyonları sıklıkla hipertrigliseridemi ile birlikte (49). VLDL havuz büyüklüğü ne kadar fazlaysa kolesterol esterlerinin HDL'den VLDL'ye transferi o kadar fazladır ve HDL kolesterol konsantrasyonu da o kadar düşüktür. Ayrıca HDL'nin major apoproteini olan apoprotein A1'in (apo A1) fraksiyonel katabolik hızı arttıkça HDL kolesterol konsantrasyonu düşer. Apoprotein A1'in fraksiyonel katabolik hızının insülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemi durumlarında arttığına dair kanıtlar vardır. Buna göre insülin direnci ve hiperinsülinemi direkt olarak apoA1 fraksiyonel katabolik hızını arttırarak ve indirekt olarak VLDL havuz büyüklüğünü arttırarak düşük HDL konsantrasyonuna katkıda bulunmaktadır (48, 50). LDL kolesterol düzeyi yüksek olmasa bile, artan küçük yoğun LDL partikülleri ateroskleroz riskini arttırmaktadır. LDL partikülleri çaplarına göre iki farklı tipte bulunmaktadır. Çapı 25.5 nm'den büyük olanlar tip A, küçük olanlar ise tip B olarak tanımlanmaktadır. Tip B LDL partiküllerinin KAH riskini üç kat arttırdığı bilinmektedir. Bunun nedeni, küçük yoğun LDL partiküllerinin normal LDL partiküllerine göre damar duvarını kolaylıkla geçmesi, okside olması ve LDL reseptörlerine bağlanma afinitesinin düşük olmasıdır (51- 53).

İnflamasyon:

Metabolik sendromda subklinik inflamasyon bulunur. Subklinik inflamasyonun hem insülin direnci hem de aterosklerozun gelişiminde rol oynadığına dair güçlü kanıtlar vardır (54). Yapılan bazı çalışmalarda obez ve insülin direnci olan bireylerin plazmalarında tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) düzeylerinde ve aktivitesinde birkaç kat artış saptanmıştır. VKİ ve hiperinsülinemi ile pozitif korelasyon gösteren TNF- α , insülin reseptör substrat-1'in (IRS-1) serin fosforilasyonunu arttırarak insülin sinyalizasyonunu bozar (55). TNF- α ve adiponektin, nükleer transkripsiyon faktör-kappa B (NF- κ B) uyarılmasında birbirleri ile ters etki yaparlar. TNF- α , NF- κ B uyarılması yoluyla oksidatif

strese neden olur. Böylece, okside olmuş LDL artışı, dislipidemi, glukoz intoleransı, insülin direnci, HT, endotel disfonksiyonu ve aterogenez ile sonuçlanan mekanizmaları tetikler. Yüksek düzeydeki serbest yağ asitleri, insülin ve glukoz konsantrasyonunun da NF- κ B aktivasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (56). Santral adipozitlerin sentezlediği TNF- α , interlökin-6'yı (IL-6) uyarır. IL-6 ise hepatositlerde C-reaktif protein ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının temel düzenleyicisidir. C-reaktif protein düzeylerinin endotel disfonksiyonu ve insülin direncinin derecesi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (55).

Hiperkoagülabilité:

Metabolik sendrom artmış pıhtılaşma faktör düzeyleri [doku faktörü (DF), faktörVII (FVII) ve fibrinojen] ve fibrinolitik yolların inhibisyonu [artmış plazminojen inhibitörü-1 (PAI-1) ve azalmış doku plazminojen aktivatörü (t-PA) aktivitesi] ile karakterizedir. Aynı zamanda, endotel disfonksiyonu ve dislipideminin varlığı trombosit agregasyonunu tetiklemekte, dolayısıyla hem arteriyel hem de venöz sistemde trombotik olay riski daha da artmaktadır (57). Fibrinolizis t-PA ve PAI-1 arasındaki denge sonucu sıkı bir şekilde kontrol edilir. Yapılan çalışmalarda yüksek PAI-1 düzeyleri ve artmış kardiyovasküler hastalık riski arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Kronik inflamasyonun PAI-1 artışına katkıda bulunduğu ve abdominal yağ dokusu miktarı ile PAI-1 düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. Artmış fibrinojen düzeyleri metabolik sendromda kronik inflamasyon ve insülin direnci ile ilişkilidir. Fibrinojen, trombinin etkinliğinin düzenlenmesinde ve trombüs oluşumu için son substrat sağlamada büyük öneme sahiptir ve kardiyovasküler hastalık için de prediktif değeri vardır (55, 57).

Endotel Fonksiyon Bozukluğu:

Abdominal obezite; yağ dokusu kökenli metabolik ürünler, hormonlar ve sitokinler aracılığı ile bazı uygunsuz kardiyovasküler, renal, metabolik,

protrombotik ve inflamatuvar yanıtları tetikleyebilir. Bu yanıtlar (hiperinsülinemi, hiperglisemi, dislipidemi, hiperleptinemi, hiperkortizolemi, değişmiş vasküler yapı ve fonksiyon ile renin anjiyotensin sistemi aktivitesi, hiperkoagülabilité, değişmiş kallikrein-kinin sistemi) tek başlarına ve kombine olarak insülin direnci ve endotel fonksiyon bozukluğuna yol açarak KVV riskini arttırlar (58). Endotel fonksiyon bozukluğu, vazokonstriktörler ve vazodilatatörler, büyümeyi uyaran ve baskılayan faktörler, proaterojenik ve antiaterojenik faktörler, prokoagülan ve antikoagülan faktörler arasındaki dengenin kısmi veya tam kaybı olarak tanımlanabilir. KVV risk faktörlerine sahip bireylerde hastalık başlamadan önce endotel fonksiyon bozukluğu bulunduğu ve bunun da ateroskleroz gelişiminde önemli bir erken safha olduğu kabul edilmektedir (55).

Endotel hücrelerinde nitrik oksit (NO) üretilmektedir. Daha sonra NO vasküler düz kas hücrelerine yayılıp guanyilat siklaz enziminin aktivasyonu ile siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretimini uyarır ve cGMP'deki artış vazodilatasyonu indükler (57). Hücresel düzeyde, insülin ile uyarılmış glukoz alımı ve NO üretimi fosfatidilinositol-3 kinaz (PI-3k) yolağı üzerinden gerçekleşir, ve bu yolak vasküler endotelde NO sentazın aktivitesini arttırır. İnsülin direnci ve tip 2 DM olan kişilerin iskelet kasında PI-3k yolağının baskılandığı gösterilmiştir (57). Endotelin-1 insülin ve diğer agonistlere yanıt olarak endotel hücreleri tarafından salgılanan potent vazokonstriktör bir peptittir. Hiperinsülineminin endotel hücrelerinde endotelin-1 üretimini uyarıp PI-3k yolağını baskılayarak insülin direncini daha da arttırdığını, NO ile yarışarak ve süperoksit üretimini arttırarak endotel fonksiyon bozukluğunu tetiklediğini düşündüren çalışmalar vardır (57).

Koroner Arter Hastalığı:

Miyokard hücrelerinin beslenmesini sağlayan koroner arterlerin direkt veya dolaylı olarak etkileyen nedenler sonucu ortaya çıkan kardiyovasküler sistem hastalıklarına koroner arter hastalığı denir. Kalbi besleyen koroner arterler

çıkan aortun dalları olan sol ana koroner arter ile sağ koroner arterdir. Sol ana koroner arterde sol ön inen dal ve sirkumfleks dal olmak üzere iki dala ayrılır. Koroner arterler musküler arter yapısında olup çapları genellikle 0,5-10 mm arasındadır. Kalp dakika hacminin %5'i koronerlerden geçmektedir. KAH tüm ölüm nedenleri arasında tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ön sırada gelmektedir. KAH görülme sıklığı yaşla beraber artmaktadır. KAH'larının en önemli nedenlerinin başında %99 gibi oranda ateroskleroz gelmektedir. Bu nedenle koroner arter hastalıklarının yerine aterosklerotik kalp hastalıkları, iskemik kalp hastalıkları gibi terimler de kullanılmaktadır (59).

Ateroskleroz:

Aterosklerozda görülen temel lezyon, vasküler lümene doğru genişleyen, altındaki medyayı zayıflatan, tromboza zemin hazırlayan ve aterom denilen intimada yerleşmiş oluşumlardır. Koroner arterlerde aterosklerotik plakların oluşumu ile vasküler lümende daralma ve bu daralmanın sonucunda da kan akımında azalmaya bağlı olarak, ilgili dokuda iskemik olaylar gelişmekte ve koroner kalp hastalığı meydana gelmektedir. Aterosklerozis en sık olarak, koroner ve serebral arterler ile aorta da görülmektedir (60). Aterosklerotik plak oluşmasında esas olan vasküler endotel hasarıdır. Endotelde hasar olduğu zaman, endotelin LDL kolesterole karşı permeabilitesi artmaktadır. Bu arada hasara uğrayan endotel antioksidan özelliğini de kaybetmektedir. İntimaya geçen LDL kolesterol, burada kolayca okside olarak bir takım aterojenik sitokinlerin sekresyonuna neden olmaktadır. Böylece, endotelde monositler ve lenfositler için kemotaktik adezyon molekülleri oluşmakta ve bu hücreler de intimaya çekilmektedir. Burada, koloni stimüle eden faktör (CSF) ile monositler prolifer olmakta, makrofajlara dönüşmekte ve okside LDL kolesterolü de içlerine alarak yağlı köpük hücrelerini meydana getirmektedirler. Kontrolsüz bir şekilde LDL kolesterolü içine alarak çok büyüyen köpük hücrelerinin parçalanması sonucu intimada ekstraselüler lipid birikimi de başlamaktadır. Bu arada endotelden, trombositlerden,

makrofajlardan salgılanan sitokinler ve büyüme faktörleri aracılığı ile medyadaki düz kas hücreleri de intimaya göç etmekte, burada proliferasyon olmaktadır ve bunlar da okside LDL kolesterolü içlerine alarak köpük hücrelerine dönüşmektedirler. Düz kas hücreleri ayrıca, salgılayıcı bir özellik de kazanarak kollajen ve kondroitin sülfat gibi bağ dokusu elemanlarını ve proteoglikanları sentez etmeye ve salgılamaya başlamaktadır. Bu bağ dokusu elemanları, lümeneye doğru büyüme gösteren köpük hücreleri ve ekstraselüler lipidden oluşan “lipid havuzu”nun üzerinde fibröz bir kılıf oluştururlar (60). Kişide kan kolesterol düzeyi ne kadar fazla ise lipid havuzu o kadar büyük ve plaktaki monosit ve lenfosit hücre sayısı o kadar fazladır. Monositler salgıladıkları matriks metalloproteinazlar ile (kollajenaz gibi) fibröz kılıfın zayıflamasına yol açarken, lenfositler de salgıladıkları IFN- γ ile fibröz kılıfın sentezini bozmaktadır. Lokal ve sistemik faktörlerin etkisi ile fibröz kılıfın yırtılması sonucu oluşan trombüs koroner arterleri tıkayarak ani ölüm, akut miyokard infarktüsü ve kararsız angina pectoris gibi akut koroner olaylara neden olmaktadır (61).

Ateroskleroz için risk faktörleri:

Sağlıklı kişilerde gerçekleştirilen vaka-kontrol veya kohort tipi çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda ileride koroner arter hastalığı gelişmesine yol açan faktörler saptanmıştır. Bu risk faktörlerine her geçen gün yenileri eklenmesine rağmen en çok benimsenen risk faktörleri aşağıdakilerdir (62).

Düzeltilbilir majör risk faktörleri:

Hipertansiyon

LDL-K yüksekliği ve HDL-K düşüklüğü

Diyabetes Mellitus

Sigara

Uygunsuz diyet

Obezite

Fiziksel inaktivite ve sedanter yaşam tarzı
Stres

Düzeltililebilir diğer risk faktörleri (Düzeltilmesinin faydası net olarak kanıtlanmamış):

Hemostatik faktörler (Fibrinojen, Faktör VII)
İnflamasyon markerları (PAI-1, CRP)
Apolipoprotein
Homosistein
Çeşitli enfeksiyonlar (K.Pneumonia, C. Pneumonia ve H.Pylori gibi)
Trigliserid artışı
Mikroalbüminüri

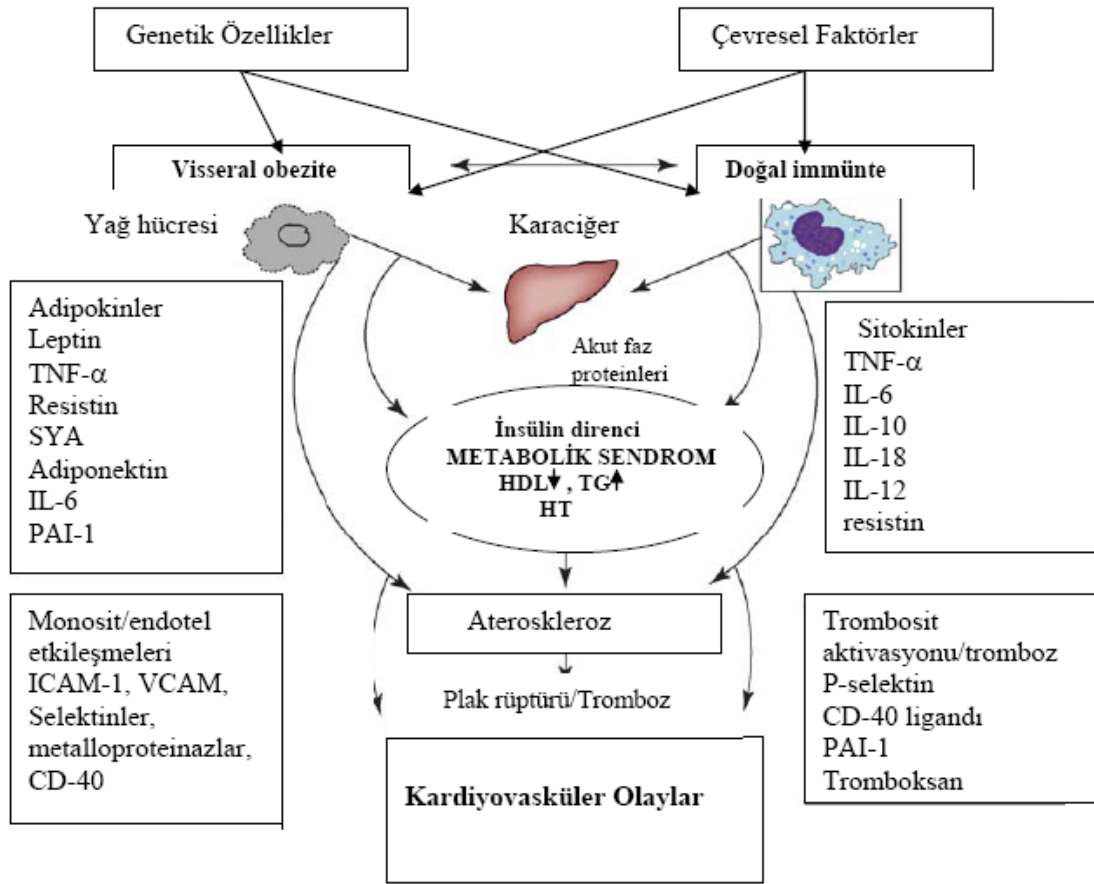
Düzeltilemeyen risk faktörleri:

Koroner arter hastalığı aile anamnezi
Koroner arter hastalığı bireysel anamnezi
İlerlemiş yaş
Erkek cinsiyet
Etnik köken
Ailesel hiperlipidemi
A tipi kişilik
Psikososyal çevre ve sosyal sınıf
Düşük doğum ağırlığı

Koroner arter hastalığına yol açan risk faktörlerinin ortak noktası vasküler endotel yapısında hasara yol açarak ateroskleroza giden süreci başlatmalarıdır (62).

Ateroskleroz ve Metabolik Sendrom:

Metabolik sendromda şekil 1’de görüldüğü gibi santral yağ birikimi ve doğal immünite insülin direncinde, kronik inflamasyonda ve diğer metabolik özelliklerin gelişiminde anahtar rol oynar (63). Bunu karaciğer, iskelet kası ve immün hücreler üzerinde adipositlerden salgılanan leptin, adiponektin, rezistin ve sitokinlerden 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 faktörler de santral yağ birikimini, doğal immüniteyi, vasküler fonksiyonu, glukoz ve lipid metabolizmasını da etkileyerek aterosklerozun gelişmesine katkıda bulunur (64). Metabolik sendromda görülen, arter duvarına kolayca diffüze olan küçük ve yoğun LDL duvar içinde tutulma ve kolay okside olma özelliğine sahiptir. Okside-LDL aterosklerotik lezyonların gelişimine yağlı hücre formasyonu ve bir çok proinflamatuvar yolların modülasyonu ile, HDL düzeyinin azalması antioksidan dengenin bozulması ile katkıda bulunur (65). Ateroskleroz ve metabolik sendrom arasındaki ilişki aşağıdaki şekilde özetlenmiştir (66).



Şekil 1. Metabolik Sendromda Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıkların Patofizyolojisi (66).

Ateroskleroz araştırmalarında önemli gelişmelerden biri aterosklerotik plak oluşumunda, okside-LDL'nin (ox-LDL) önemli bir basamak oluşturduğunun anlaşılmasıdır. Erken aterosklerotik lezyonlarda, makrofajlardan köpük hücrelerinin oluşması doğal LDL'den değil, LDL'nin çeşitli kimyasal reaksiyonlar ile oksidasyonundan sonra meydana gelir (67). Yapılan bir çok çalışmada ox-LDL düzeyleri, koroner arter hastalığı olan kişilerde (68) ve metabolik sendromlularda (69) yüksek bulunmuştur.

Son yıllarda yapılmış olan çalışmalar, HDL'ye bağlı bir enzim olan PON1'in okside olmuş lipidlerin metabolizmasında ve aterosklerozdan korunmada önemli fizyolojik rolü olduğu yönündedir (70, 71).

PARAOKSONAZ ENZİMİ:

PON1 kolinesterazların güçlü inhibitörü olan paraoksonu hidrolize edebilen bir enzimdir. İnsan serumunda paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesini birlikte içeren tek enzim bulunur. Saf arilesteraz/paraoksonaz yaklaşık 43-45 kDa moleküler ağırlıkta, aktivitesi ve stabilitesi için Ca^{+2} 'a ihtiyaç duyan bir glikoproteindir (72). Serum PON1 aktivitesi 192. amino asit olan glutamin yerine arjinin (Q→R) ve 55. amino asit olan lösin yerine metiyonin (L→M) şeklinde iki amino asit yer değişmesi ile ilişkili polimorfik dağılıma sahiptir. PON1'in LDL oksidasyonu ve aterosklerozda koruyucu role sahip antioksidan etkili bir enzim olduğu belirlenmiştir (73).

Paraoksonaz, Aldridge sınıflama sistemine göre A grubu Arildialkilfosfataz sınıfı bir ester hidrolaz enzimidir. Önceleri organofosfat bileşiklerini hidrolize etme özelliği nedeniyle toksikoloji alanında üzerinde çalışılan PON1, son yıllarda antioksidan etkileri nedeniyle güncellik kazanmıştır. Paraoksonaz insan serumunda ilk olarak 1961'de Uriel tarafından elektroforezden sonra HDL immunopresipitatlarında saptanmıştır (72). Ardından özellikle saflaştırılmış sığır serum paraoksonazının lipidlerle ilişkili olduğu ve HDL kompleksi ile aynı moleküler kütlesinin olduğu ileri sürülmüştür (74). Koyunlarda enzim aktivitesinin çoğu Apo AI içeren partiküllerde HDL ile birlikte bulunmuştur. İnsan serumunun ultrasantrifüjlenmesi ile birlikte Mackness ve arkadaşları PON1'in kanda HDL yapısında taşındığını ortaya koymuştur (75). Son immunoaffinite kromatografi çalışmaları, insan serum paraoksonazının gerçekte apo AI ve apo J içeren HDL tipleri ile ilişkili olduğunu ve paraoksonaz içeren HDL'nin total HDL'nin çok küçük bir bölümünü oluşturduğunu göstermiştir (76).

Kimyasal Yapısı:

PON1; 43-45 kDa molekül ağırlığında glikozile bir protein olarak saflaştırılmıştır. Her molekül total ağırlığın %15.8'ini oluşturan üç

karbonhidrat zinciri içermektedir. İzoelektrik noktası 5.1'dir. Enzim bir glikoproteindir ve 3 şeker bağı içermektedir. Protein kısmı ise sistein kalıntısı içeren 354 aminoasitten oluşmuştur (72). PON1 polimorfizm gösteren bir enzimdir. Enzim aktivitesi yüksek ve düşük aktiviteli iki allelin genetik kontrolü altındadır. Enzim polimorfizmine ait bu değişikliğin molekülün 192. aminoasit farklılığından kaynaklandığı bildirilmiştir (77, 78). Enzim aktivitesi kalsiyuma bağımlıdır. Bu özellik, paraoksonazı Ca^{+2} , Mn^{+2} , Mg^{+2} kullanan diğer A esteraz tipi enzimlerden ayırır. Kalsiyum direkt katalitik reaksiyonda yer alarak veya aktif alanın uygun konformasyonda tutulmasını sağlayarak aktif alanın korunmasında görev alır. Ayrıca paraoksonun P=O bağı polarize ederek fosforun nükleofilik saldırıya yatkınlığını sağlar ve dietilfosfatın aktif alandan ayrılmasını kolaylaştırır (76).

Substratları:

A esteraz aktivitesini belirlemek için en sık kullanılan substrat "paraokson" (O, O-dietil-O-p-nitrofenil fosfat) olduğu için enzim böyle isimlendirilir. B allozim paraoksonu A allozime göre daha hızlı hidroliz ederken fenilasetata karşı her ikisi de benzer aktiviteye sahiptir. Okside fosfolipidler ile kolesterol esterlerinin ana substratlar olduğu düşünülmesine karşın fizyolojik substrat tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. İnsan arter duvarı hücre kültürlerinde her iki allozimin okside 1-palmitil-2-araşidonoil-sn-gliserol-3-fosforilkolin üzerine etkisi incelendiğinde paraoksonu hidroliz yeteneği çok farklı olmasına rağmen her ikisinin de aynı miktarda okside fosfolipid türlerini indirgediği ve böylece HDL'nin, LDL'yi oksidasyondan koruyucu etkisinin paraokson hidroliz kapasitesinden bağımsız olduğu görülmüştür (72).

Sentez ve Sekresyonu:

HDL kolesterol düzeyinde cinsler arasında açık fark bulunmasına rağmen insan serum paraoksonazı cinsiyete bağlı aktivite değişikliği göstermez.

Serum düzeyleri zaman içinde stabil iken, enzimatik aktivite bireyler arasında 10-40 kat değişkenlik gösterir. Serum aktivitesi yenidoğan ve prematür yeni doğanlarda erişkin düzeyin yarısı kadardır. Erişkin düzeyine doğumdan bir yıl sonra ulaşılır ve yaşam boyunca aynı kalır. İnsanlarda karaciğerde sentezlenir ve salınır. Enzim aktivitesi fetüs karaciğeri, dalağı ve erişkin karaciğerinde gösterilmiştir. Akciğer, beyin, pankreas ve plasentada bulunduğu yolunda kanıtlar varsa da henüz izole edilememiştir. Hayvanlarda özellikle karaciğer, böbrek, ince barsak ve plazmada bulunur (72, 76).

Diyet ve Çevresel Faktörlerin Etkisi:

Apo E eksikliği gösteren farelerde kırmızı şarap ve polifenollerin (kuersetin, kateşin) PON1 aktivitesini artırdığı, sigaranın ise doz ve zamana bağımlı olarak PON1 aktivitesini inhibe ettiği ortaya konmuştur. Lipid oksidasyonu ürünlerinden zengin diyetin serum PON1 aktivitesini ve LDL oksidasyonuna yatkınlığı değiştirip değiştirmeyeceği insanlarda henüz tam aydınlatılmamıştır; ancak kullanılmış yağdan zengin diyetin, tokluk serum PON1/arilesteraz aktivitesini azalttığı ve kullanılmamış yağ içeren diyetin ise ters etki yaptığı bildirilmiştir (72). Koroner Kalp hastalığı (KKH) riski düşük olan sağlıklı orta yaşlı erkeklerde ılımlı alkol alımının PON1 aktivitesini arttırdığı bildirilmiştir. Bu artış, HDL düzeylerindeki ılımlı artış ile açıklanmaktadır (79).

Genetik Polimorfizm:

PON enzim aktivitesindeki polimorfizm substrat bağımlıdır ve farklı etnik kökenli populasyonlara göre değişkenlik gösterir. İlk olarak 1973'te Geldmacher ve ark. (80) enzimin genetik polimorfizm sergilediğine ve enzim aktivitelerinin trimodal dağılım gösterdiğine dikkatleri çekmiştir, 1976'da Playfer ve ark. (81) tarafından detaylı bulgular açıklanmıştır. 1996'da tanımlanan PON ile ilgili insan geni (HUMPONA), en az üç ilişkili gen içeren (PON1, PON2, PON3) multigen ailesinin bir üyesidir. Hibridizasyon

alışmaları ile kromozom 7'nin uzun kolunda q21.3-22.1 bölgesinde PON1 geni haritalanmıştır. PON2 ve PON3 genine bitişik yerleşimlidir. PON2 ve PON3'n 105. pozisyonunda lizin rezidüsü bulunmadığından paraoksonu hidroliz edemedikleri ne sürülmüştür. Ayrıca PON2 ve PON3 plazmada bulunmamaktadır (72).

PON1 aktivitesi genetik olarak belirlenmektedir. PON1'de biri 55. pozisyonunda (metiyonin/lösin) diğeri ise 192. pozisyonunda (arjinin/glutamin) olmak üzere iki aminoasit polimorfizmi bulunmaktadır (82). Proteinin 192. pozisyonundaki arjinin aminoasidi yüksek aktiviteli paraoksonazı (BB) belirtirken, bu pozisyonunda glutamin bulunması ise düşük aktiviteli enzimi (AA) belirtmektedir (82). Bunlardan sadece PON1 gen ürünü plazmada yer alırken diğerlerinin gen ürünü hücre içi yerleşimlidir (72). PON1 geni tek otozomal lokus üzerinde allel A (Q) ve B (R) olarak ifade edilir. A allel (A genotip/düşük aktiviteli izoenzim/Gln varyantı) pozisyon 192'de glutamin içeren paraoksonaz enzimini şifrelerken, B allel (B genotip/yüksek aktiviteli izoenzim/Arg varyantı) pozisyon 192'de arginin bulunan bir proteini şifreler (72).

Fonksiyonel nemi:

Hidrolitik Aktivite:

PON1'in en iyi bilinen koruyucu fonksiyonu organofosfat sinir ajanlarını, aromatik karboksilik asit esterlerini ve insektisidleri hidrolize etme yeteneğidir. Paraokson, asetilkolini yıkan kolinesterazların potent inhibitörüdür, ardışık nöron uyarılması ile sinaptik bileşkelerde asetilkolin birikimine yol açar (76). Reaksiyonun daha çok tion ve oksonları detoksifiye edebilen glutatyon-s transferaz, monooksijenaz, paraoksonaz gibi enzimlerin yer aldığı akciğerde olduğu düşünülür. Memelilerde karaciğerdeki detoksifikasyondan kaçan herhangi bir okson organofosfat etki alanına ulaşmadan önce kanda serum PON1 enzimi ile hidrolize edilebilir. PON1'in paraoksone etkisi ile oluşan

hidrolitik ürünler paraoksonun kendisine göre göreceli olarak daha zararsızdır (76).

PON1 eksikliği gösteren böcekler organofosfatlar için hedef organizmadır. Memelilere kıyasla kuşlarda organofosfat zehirlenmesine yatkınlık daha fazladır, bu da kuşlarda serum PON1 enziminin tam yokluğuna bağlıdır. Benzer durum sürüngenler ve balıkların zehirlenmeye yatkınlığını açıklar. İnsanda düşük düzeydeki kronik maruziyetlerde enzimin katalitik aktivitesi daha etkindir. Aktivitede izlenen populasyon farklılıkları, organofosfat hidroliz hızlarındaki farklılık ile uyumludur ve bu da insanlarda seçici toksisiteyi etkileyebilmektedir. Organofosfatlara karşı korunma sadece enzimin kan ve dokuda bulunan düzeylerine değil, izoenzimlerine de bağlıdır. B tip (R izozim) paraoksonu hidrolize etmede A tipten (Q izozim) birkaç kez daha etkindir. Fakat organofosfatların çoğu B'ye göre A izozimi ile daha iyi hidrolize olabilir. Bu nedenle PON1'in koruyucu rolü değerlendirilirken, düzeyinin yanı sıra fenotipinin de dikkate alınması gerekir (72, 76, 78).

Oksidatif veya Peroksidatif Aktivite:

Serum HDL-K düzeylerinin koroner kalp hastalığı insidansı ile ters ilişkili olduğu, orta yaş üzerinde KAH olan olgularda LDL-K'den daha prediktif değere sahip olduğu ortaya konmuştur. HDL-K arter duvarında LDL-K'un oksidatif modifikasyonunu engellemekte ve okside LDL'nin zararlı etkilerine karşı koruma sağlamaktadır. Böylece ateroskleroza karşı koruyucu etki göstermektedir (72). Ateroskleroz sürecinin başlangıç evresi olan LDL fosfolipidlerinin oksidasyonuna karşı korunmada, serum PON1 enziminin önemli olduğu gösterilmiştir (83). HDL'nin, bakırla inkübe edilen LDL'de lipid peroksit oluşumunu %90 inhibe ettiği, HDL'den saflaştırılan PON1'in lipoperoksit oluşumunu önlediğini ortaya konmuştur (83).

Yapılan çalışmalarda PON1'in LDL oksidasyonunu önleyerek inflamatuvar yanıtı bloke ettiği gösterilmiştir (71, 84). Yine akut faz reaksiyonu sırasında

PON1 aktivitesinde belirgin kayıp olduğu, böylece HDL'nin LDL'yi oksidasyondan korumada yetersiz olduğu bildirilmiştir (85). PON1'in LDL'nin yanı sıra lipid peroksitlerin taşıyıcısı HDL'yi de oksidasyondan koruduğu, böylece HDL'nin antiaterojenik etkinliğinin artmasına neden olduğu belirtilmiştir (72). PON1, lipid peroksitlerin yanı sıra hidrojen peroksit üzerine de etkilidir. Aterogenez sırasında arter duvar hücrelerince üretilen major toksik oksijen metaboliti olan hidrojen peroksit, oksidatif koşullarda daha etkili ürünlere dönüşerek LDL oksidasyonuna neden olur. PON1'in okside LDL'deki kolesterol linoleat hidroperoksitler ve hidroksitleri indirgemesi nedeni ile peroksidaz benzeri aktivitesi olduğu düşünülmektedir (72).

Deneyisel çalışmalara göre PON1, KAH riskini, aterosklerotik lezyon ilerlemesinde gerekli proinflamatuvar molekülleri yıkarak azaltır. Genetik faktörlerin KAH ile ilişkisine dair pek çok kanıt mevcuttur (72). Kafkas kökenli kuzey Amerikalılarda, düşük aktiviteli enzim varyantını gösteren bireylerde, yüksek aktiviteli enzim varyantını taşıyan bireylerin serumlarına göre daha az aterojenik lipid ve lipoprotein profili izlenmiştir (72). Daha sonra bu konuda çok çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. B allelin beyaz ırk popülasyonlarında KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilirken; Fin ve Fransızlarda, böyle bir ilişki saptanamamıştır (86, 87, 88). Mackness ve ark. B allelin KAH için bağımsız risk faktörü olduğunu ileri süren çalışmalarında iki allosimin LDL üzerindeki lipid peroksitlerin birikimini önleme yeteneğinde bireysel farklılık yaratan temel elamanlar olduğunu ortaya koydu (89). PON1 AA homozigotlar LDL'yi oksidasyondan korumada daha etkindir, lipid peroksitleri metabolize etme aktivitesi yüksektir (72).

PON1 geninde tanımlanan 55. pozisyonda M→L polimorfizminin olası patofizyolojik etkisi araştırılmaktadır. Garin ve ark. Tip 2 DM'li olgularda fenilasetata karşı iki varyantın, plazma konsantrasyon ve aktiviteleri arasında fark olduğunu ve L aleli için homozigotluğun KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (90). Mackness ve arkadaşları bu polimorfizmin HDL'nin LDL'yi oksidasyondan korumadaki etkisinde, MM

varyantının en etkin ve bu varyanta sahip bireylerin KAH gelişimine en az yatkın olduğunu bildirmişlerdir (91).

Çeşitli Hastalıklarda PON1 Aktivitesi:

Hipergliseminin oksidatif stres ve ateroskleroza zemin hazırladığı düşünülürse, tip 2 DM'li olgularda PON1'in önemi ortaya çıkar. Abbott ve ark.'nın yaptıkları çalışmada tip 2 DM'li hastalarda serum PON1 aktivitesini sağlıklı kontrollere göre önemli derecede düşük bulmuşlardır (92). DM, hiperkolesterolemi, böbrek yetmezliği gibi KAH ile ilişkisi olduğu bilinen hastalıklarda düşük serum PON1 aktivitesinin genotipten bağımsız olduğu çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir (90, 91)

Lipid peroksidasyonu ve oksidatif hasar etkisi ile nöronal dejenerasyon gelişen Alzheimer hastalığının ateroskleroz ile ilişkisi bilindiğinden PON polimorfizmi ile ilişkisi incelenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır (93). Ateroskleroz riski bulunan üremik renal transplantlı olgularda düşük PON1/HDL, PON1/apoA1 oranları izlenmiş ve bu olgularda HDL'nin antioksidan kapasitesinin azaldığı düşünülmüştür (94). Sporadik idiyopatik Parkinson olgularında PON1 ile metabolize olan çevresel nörotoksinlerin yaşla birlikte nörodejenerasyondan sorumlu tutulabileceği ve B allelin Parkinson hastalığına genetik yatkınlık oluşturabileceği ileri sürülmüştür (95). Antikardiolipin antikorları pozitif bulunan bir grup hastada modifiye LDL'ye karşı otoantikorların arttığı ve PON1 aktivitesinin belirgin olarak düştüğü izlenmiştir. Bu hastalarda arteriyel tromboz geliştirme riski yüksek olan R genotipinin de artma eğiliminde olduğu belirtilmiştir (96).

Bu çalışmadaki amacımız; koroner arter hastalığı olan ve olmayan metabolik sendromlu hastalarda PON1 enzim aktivitesini karşılaştırmak, ayrıca KAH olan metabolik sendromlu hastalarda KAH yaygınlığı ile PON1 aktivitesi arasındaki ilişkiyi incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Kasım 2007- Nisan 2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Hemodinami Labolatuvarında koroner arter hastalığına yönelik inceleme amacıyla koroner anjiyografileri yapılan 80 hasta alındı. Çalışma protokolü Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul komisyonu tarafından 27 Mart 2007 tarihinde 2007-6/34 nolu karar ile onaylandı ve bu protokole göre hastaların yazılı onamları alındı.

Hastaların ayrıntılı anamnezi alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Eşlik eden hastalıkları ve varsa kullandığı ilaçlar kaydedildi. Hastalar kardiyovasküler risk faktörleri ve metabolik sendrom kriterleri açısından değerlendirildi. Tüm hastalar kan biyokimyası ve 25 mm/sn hızda ve 1 mV kalibrasyon ile çekilen 12 kanallı elektrokardiyografi ile değerlendirildi. Biyokimyasal tetkikler 12 saatlik açlık sonrası çalışıldı. Serum total kolesterol (T. Kol.), HDL kolesterol, trigliserid, üre, kreatinin ve açlık kan şekeri ölçüldü. LDK kolesterol, Friedewald formülü ile hesaplandı ($LDL-K = T. Kol. - (HDL-K + TG/5)$). Sigara içiciliği son 12 ay içinde düzenli sigara kullanımının varlığı olarak tanımlandı. Antropometrik ölçümleri (beden ağırlığı, boy ve bel çevresi) oda giysileri ile, açken ve ayakta standart ölçüm aletleri kullanılarak aynı kişi tarafından ölçüldü. Bel çevresi hasta ayakta iken, spina iliaca anterior superior ve alt kosta arasından geçen düzlemde belin en dar yerinden ve hafif ekspiryum yaptırılarak ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ), Quetlet indeksi kullanılarak hastaların kilosunun boylarının karesine bölünmesi ile ($ağırlık/boy^2 - kg/m^2$) hesaplandı. Obezite vücut kitle indeksi (VKİ) $\geq 30 kg/m^2$ olarak tanımlandı (26). Hastaların kan basıncı değerleri 10 dakika istirahat sonrası, oturur pozisyonda, sağ koldan, uygun manşon boyutu kullanılarak ölçüldü. İki dakika ara ile üç ölçüm yapıldı ve ortalamaları alındı. SKB ≥ 140 mmHg ve/ veya DKB ≥ 90 mmHg'dan yüksek olan hastalar ile antihipertansif ilaç kullanan hastalar hipertansif olarak kabul edildi (97). Oral antidiyabetik

veya insülin kullanan ya da iki kez ölçülen açlık kan şekeri değerinden en az biri ≥ 126 mg/dl olan hastalar diyabetik olarak kabul edildi (98).

MS tanısı için NCEP, ATP III 2001 kriterleri esas alındı. Serum TG ≥ 150 mg/dl, HDL-K erkek için <40 mg/dl, kadın için <50 mg/dl, kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg, açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dl, bel çevresi erkek için >102 cm, kadın için >88 cm, kriterlerinden en az üçünün olması MS olarak kabul edildi (26).

Hastalardan paraoksonaz aktivitesinin çalışılması amacıyla 12 saatlik açlığın ardından yaklaşık 2 cc kan alındı. Kanlar santrifüj edildikten sonra serumlar eksi 80 derecede saklanarak toplu halde çalışıldı. Paraoksonaz aktivitesi ölçümü Eckerson ve arkadaşlarının tarif ettiği yöntemle yapıldı (99). Bazal PON1 aktivitesinin saptanması amacıyla NaCl yokluğunda ve pH:10.5'da 0.05 M Glisin-sodyum hidroksit tamponu içinde 1.0 mM CaCl_2 ve 1.0 Mm paraokson içeren karışıma 10 μl serum eklendi. Paraoksona PON1'in etki etmesi sonucu açığa çıkan p-nitrofenol, 25 °C' de spektrofotometrede 412 nm dalga boyunda ($\text{E}_m = 18,290$) ölçüldü. Paraokson'un non-enzimatik kendiliğinden hidroliz oranı ayıraç körü kullanılarak saptandı ve bu değer düşölerek gerçek absorbands değeri elde edildi. 1 ünite paraoksonaz aktivitesi 1 dakikada 1 μmol p-nitrofenol oluşturan enzim aktivitesi olarak tanımlandı ve serum PON1 aktivitesi ünite/litre (Ü/L) şeklinde ifade edildi.

Koroner Anjiyografi:

Hastalara koroner anjiyografi 2004 model Siemens marka, Axiom Artic BC model anjiyografi cihazı kullanılarak, Judkins tekniği ile femoral arterden 6 F introdüser kullanılarak uygulandı. Selektif sol koroner anjiyografi çekimleri standart 6 pozisyonda, sağ koroner anjiyografi çekimleri ise 2 pozisyonda yapıldı (100). Koroner anjiyografiler, hastaların çalışmaya dahil edildiğini ve klinik durumlarını bilmeyen iki ayrı kardiyolog tarafından değerlendirildi.

Koroner arter hastalığının yaygınlığının ve ciddiyetinin değerlendirilmesi amacıyla Gensini skorlaması kullanıldı (101).

Koroner Arter Hastalığının Ciddiyetinin Tespitinde Gensini Skorlaması Yöntemi:

Gensini skorlamasında koroner arter hastalığının ciddiyetinin belirlenmesi için koroner anjiyogramlarda lüminal obstrüksiyonun derecesi temel alınmıştır. Skorlama şöyle yapılır: (i) Hem sol hem sağ koroner arterler ve tüm segmentleri koroner anjiyografi ile değerlendirilir. (ii) Tüm konsantrik ve egzantrik lezyonlara lüminal obstrüksiyonun derecesine göre bir değer verilir. (iii) Her segmentteki lezyonlara verilen değer, ilgili segmentin önemine göre belirlenmiş bir ağırlıklandırma faktörü ile çarpılır (101).

Tablo 5. Koroner darlıkların skorlanması

Düzey	Oklüzyon Yüzdesi	Puan
0	Yok	0
1	25%	1
2	50%	2
3	75%	4
4	90%	8
5	99%	16
6	100%	32

Tablo 6. Koroner lezyonların bulundukları segmentlere göre skorlanması

Koroner Arter	Arter	Ağırlıklandırma faktörü
Sağ	Proksimal	1
	Orta	1
	Distal	1
Sol	Ana	5
	LAD proksimal	2.5
	LAD orta	1.5
	Birinci diyagonal	1
	İkinci diyagonal	0.5
	Apikal	1
	Sirkümfleks proksimal	2.5
	Sirkümfleks distal	1
	Optus marjinal	1
	Posterolateral	0.5
	Posteriyor descending	1
Sol veya sağ	Posteriyor descending	1

SKOR= $\sum$ (her lezyonun puanı) x (ağırlıklandırma faktörü)

Bu skorlamada minimum skor: 0 iken, maksimum skor: teorik olarak 656 olabilir

Koroner anjiyografileri yapılan hastalardan; metabolik sendrom kriterlerini karşılayan ve koroner anjiyografide sol ön inen, sirkümfleks, sağ koroner arter ya da bunların ana dallarında lümeni $\geq$ %50 daraltan aterosklerotik lezyon olan 30 hasta (grup 1), metabolik sendrom olup koroner arterlerinde darlık saptanmayan 30 hasta (grup 2), metabolik sendrom kriterlerini karşılamayan ve koroner arterlerinde darlık olmayan 20 hasta (kontrol grubu- grup 3) olmak üzere toplam 80 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalardan; böbrek ve karaciğer yetersizliği olanlar, son üç ay içerisinde akut miyokard infarktüsü öyküsü olanlar, kronik alkol kullanımı, aktif enfeksiyonu, hipotiroidisi olanlar, perkütan transluminal koroner aniyoplasti

ve/veya stent uygulanmış olanlar, Koroner bypass'lı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel İncelemeler:

İstatistiksel değerlendirme Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda SPSS 13.00 paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değer olan değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma değerleriyle, kategorik değer olan değişkenler frekans tabloları şeklinde ifade edildi. Sürekli değer olan değişkenler 3 grup arasında Kruskal Wallis testi ile, ikili karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değer olan değişkenler gruplar arasında çapraz tablo yardımıyla Pearson ki-kare istatistikleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca birinci grupta Gensini skoru ve PON1 değişkenleri arasındaki korelasyonda Pearson korelasyon katsayısından yararlanıldı.

BULGULAR

Çalışmamıza Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodinami laboratuvarı'nda koroner anjiyografileri yapılan 80 hasta alındı. Hastalar 3 gruba ayrıldı. MS+ KAH+ olan 15 kadın ve 15 erkek toplam 30 hasta grup 1, MS+ KAH- olan 15 kadın ve 15 erkek toplam 30 hasta grup 2, MS- KAH- olan 9 kadın ve 11 erkek toplam 20 hasta grup 3 olarak sınıflandırıldı. Hastaların temel klinik özellikleri ve aldıkları tedaviler tablo 7'de gösterilmiştir.

Grup 1'in yaş ortalaması ($61,7 \pm 8,1$), grup 2 ($56,8 \pm 5,8$) ve grup 3'e ($55,7 \pm 9,9$) göre anlamlı olarak daha yüksekti. Her üç grup arasında kadın erkek oranı benzerdi. VKİ grup 2'de anlamlı olarak daha yüksekti. Total kolesterol grup 1'de grup 2'ye göre, LDL kolesterol ise grup 1 ve 3'te grup 2'ye göre anlamlı olarak daha yüksekti. Hipertansiyon sıklığı grup 1 (%96,7) ve grup 2 (%90) arasında benzer grup 3'te (%20) ise anlamlı olarak düşüktü. Grup 3'te tip 2 DM'li hasta yoktu, tip 2 DM'li hasta oranı grup 1'de (%56,7) grup 2'ye (%40) göre anlamlı olarak fazlaydı. KAH risk faktörlerinden aile anamnezi ve sigara açısından 3 grup arasında anlamlı fark izlenmedi.

Hastaların kullandıkları ilaçlar açısından bakıldığında, beta bloker kullanımı üç grup arasında anlamlı olarak farklıydı (sırasıyla, %66,7, %40, %25, $p < 0,05$). Anjiyotensin reseptör blokeri kullanımı grup 2'de (%40) grup 1 (%16,7) ve grup 3'e (%5) göre anlamlı olarak daha yüksekti. Diüretik kullanımı grup 1 ve 2'de grup 3'e göre anlamlı olarak daha fazlaydı (sırasıyla %43,3, %46,7 %10). Grup 3'te hiçbir hasta oral antidiyabetik (OAD) ve insülin kullanmazken, grup 1'de 12 hasta (%40) OAD, 5 hasta (%16,7) insülin , grup 2'de 10 hasta (%33,3) OAD, 1 hasta (%3,3) insülin kullanıyordu. Bu fark insülin açısından istatistiksel açıdan anlamlı değil iken, OAD açısından anlamlıydı. Hastaların hiçbirisi fibrat kullanmıyordu.

Tablo 7. Hastaların temel klinik özellikleri ve kullandıkları ilaçlar

	Grup 1 (n=30) (MS+ KAH+)	Grup 2 (n=30) (MS+ KAH-)	Grup 3 (n=20) (MS- KAH-)	P değeri
Yaş (yıl)	61,7±8,1	56,8±5,8	55,7±9,9	<0,05 ^{ab}
Cinsiyet (E/K) n	15/15	15/15	11/9	>0,05
VKİ (kg/m ²)	29,4±4,4	31,6±4,0	28,5±3,9	<0,05 ^{ac}
T.Kol. (mg/dl)	239±50	202±43	222±45	<0,05 ^a
LDL-K (mg/dl)	155±54	125±37	150±30	<0,05 ^{ac}
HT n (%)	29 (%96,7)	27 (%90)	4 (20)	<0,001 ^{bc}
DM n (%)	17 (%56,7)	12 (%40)	0 (%0)	<0,001 ^{abc}
Sigara n (%)	6 (%20)	6 (%20)	3 (%15)	>0,05
AA n (%)	5 (%16,7)	5 (%16,7)	5 (%25)	>0,05
Aspirin n (%)	21 (%70)	21 (%70)	11 (%55)	>0,05
KKB n (%)	9 (%30)	6 (%20)	4 (%20)	>0,05
BB n (%)	20 (%66,7)	12 (%40)	5 (%25)	<0,05 ^{abc}
Statin n (%)	9 (%30)	9 (%30)	2 (%10)	>0,05
Nitrat n (%)	15 (%50)	11 (36,7)	4 (%20)	>0,05
ADEİ n (%)	10 (%33,3)	7 (%23,3)	3 (%15)	>0,05
ARB n (%)	5 (%16,7)	12 (%40)	1 (%5)	<0,05 ^{ac}
Diüretik n (%)	13 (%43,3)	14 (%46,7)	2 (%10)	<0,05 ^{bc}
OAD n (%)	12 (%40)	10 (%33,3)	0 (%0)	<0,05 ^{bc}
İnsülin n (%)	5 (%16,7)	1 (%3,3)	0 (%0)	>0,05

E: Erkek, K: Kadın, VKİ: Vücut kitle indeksi, T.Kol: Total kolesterol, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, AA: Aile anamnezi, KKB: Kalsiyum kanal blokeri, BB: Beta bloker, ADEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, OAD: Oral antidiyabetik.

P<0,05 anlamlı kabul edilmiş olup; ^a grup 1 ve 2 arasındaki fark, ^b grup 1 ve 3 arasındaki fark, ^c grup 2 ve 3 arasındaki fark olarak ifade edilmiştir.

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 8. Metabolik sendrom kriterleri açısından grupların özellikleri

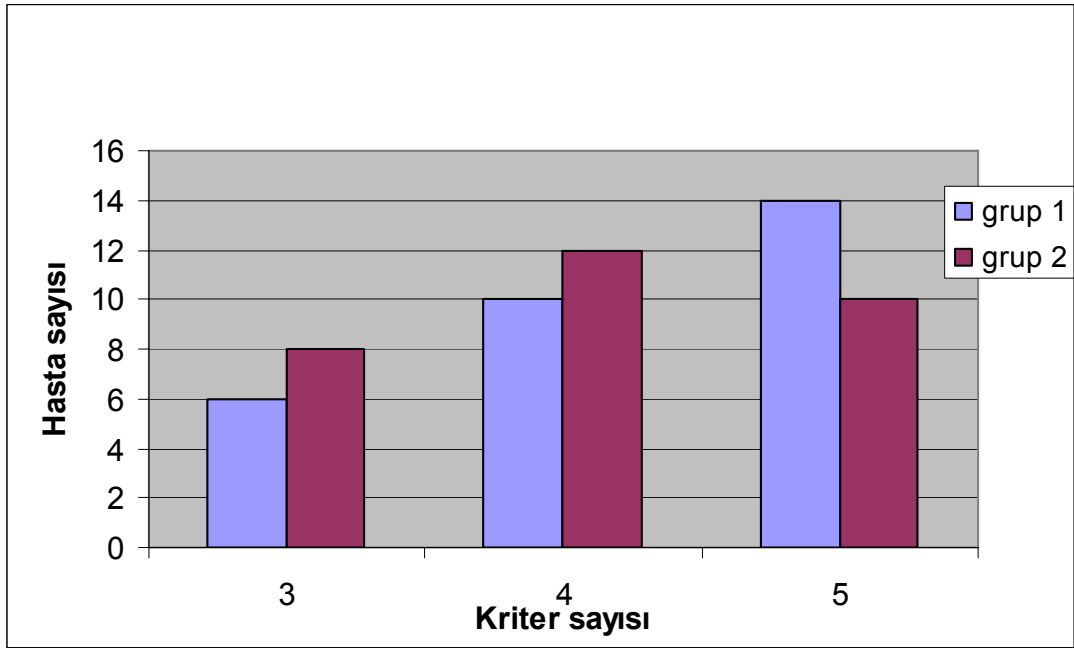
	Grup 1 (n=30) (MS+KAH+)	Grup 2 (n=30) (MS+KAH-)	Grup 3 (n=20) (MS-KAH-)	P değeri
AKŞ (mg/dl)	150±59	131±34	91±11	<0,001 ^{bc}
HDL-K (mg/dl) E	39,4±7,8	42,2±7,5	45,3±6,3	>0,05
HDL-K (mg/dl) K	44,5±9,0	44,0±12,9	58,0±14,0	<0,05 ^{bc}
TG (mg/dl)	186,7±65,3	173,3±65,6	127,6±39,0	<0,001 ^{bc}
BÇ (cm) E	104,2±7,9	107,0±11,0	95,1±9,9	<0,05 ^{bc}
BÇ (cm) K	102,2±8,2	107,8±7,9	97,4±10,4	<0,05 ^c
SKB (mmHg)	134±10,7	134±8,9	121±9,6	<0,001 ^{bc}
DKB (mmHg)	80±4,9	82±5,7	76±5,9	<0,05 ^{bc}

AKŞ: Açlık kan şekeri, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, TG: Trigliserid, BÇ: Bel çevresi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı. E:Erkek, K:Kadın
P<0,05 anlamlı kabul edilmiş olup; ^a grup 1 ve 2 arasındaki fark, ^b grup 1 ve 3 arasındaki fark, ^c grup 2 ve 3 arasındaki fark olarak ifade edilmiştir.
Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Metabolik sendrom kriterleri açısından her üç grup değerlendirildiğinde: Açlık kan şekeri grup 1 (150±59 mg/dl) ve 2'de (131±34 mg/dl) grup 3'e (91±11 mg/dl) göre anlamlı olarak yüksekti (p<0,001). Grup 1 ve 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. HDL-K açısından erkeklerde gruplar arasında anlamlı fark yok iken (sırasıyla 39,4±7,8 mg/dl, 42,2±7,5 mg/dl, 45,3±6,3 mg/dl, p>0,05); kadınlarda HDL-K grup 3'te (58,0±14,0 mg/dl) grup 1 (44,5±9,0 mg/dl) ve grup 2'ye (44,0±12,9 mg/dl) göre anlamlı olarak yüksekti. TG düzeyleri grup 3'de (127,6±39,0 mg/dl) grup 1 (186,7±65,3 mg/dl) ve grup 2'ye (173,3±65,6 mg/dl) göre anlamlı olarak düşüktü (p<0,001). Grup 1 ve 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Erkeklerde bel çevresi açısından grup 1 (104,2±7,9 cm) ve grup 2 (107,0±11,0 cm) arasında anlamlı fark yok iken grup 3'de (95,1±9,9 cm) anlamlı olarak daha düşüktü. Kadınlarda bel çevresi açısından sadece grup 2 (107,8±7,9 cm) ve grup 3 (97,4±10,4cm) arasında anlamlı fark vardı, grup 1 (102,2±8,2 cm) ile grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Sistolik ve diyastolik kan basınçları grup 1 (134±10,7 / 80±4,9 mmHg) ve

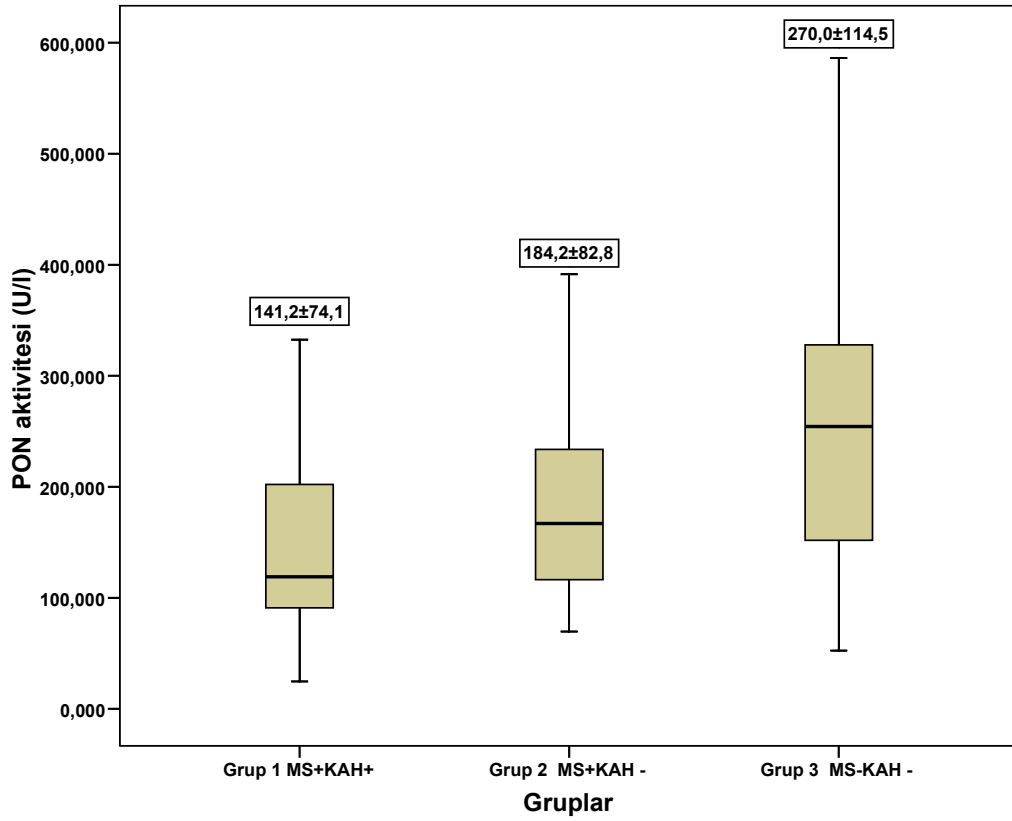
grup 2'de (134±8,9 / 82±5,7 mmHg) grup 3'e (121±9,6 / 76±5,9 mmHg) göre anlamlı olarak yüksekti.

KAH olan (grup 1) ve olmayan (grup 2) MS'lu hastalar MS kriter sayısı açısından karşılaştırıldığında: Üç kriteri karşılayan hasta sayısı grup 1'de 6 (%20), grup 2'de 8 (%26,6), dört kriteri karşılayan hasta sayısı grup 1'de 10 (%33,3), grup 2'de 12 (%40), beş kriteri karşılayan hasta sayısı grup 1'de 14 (%46,6), grup 2'de 10 (%33,3) idi. MS kriter sayısı grup 1'de ortalama 4,27, grup 2'de 4,07 olarak saptandı. MS kriter sayıları açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,236). (şekil 2)



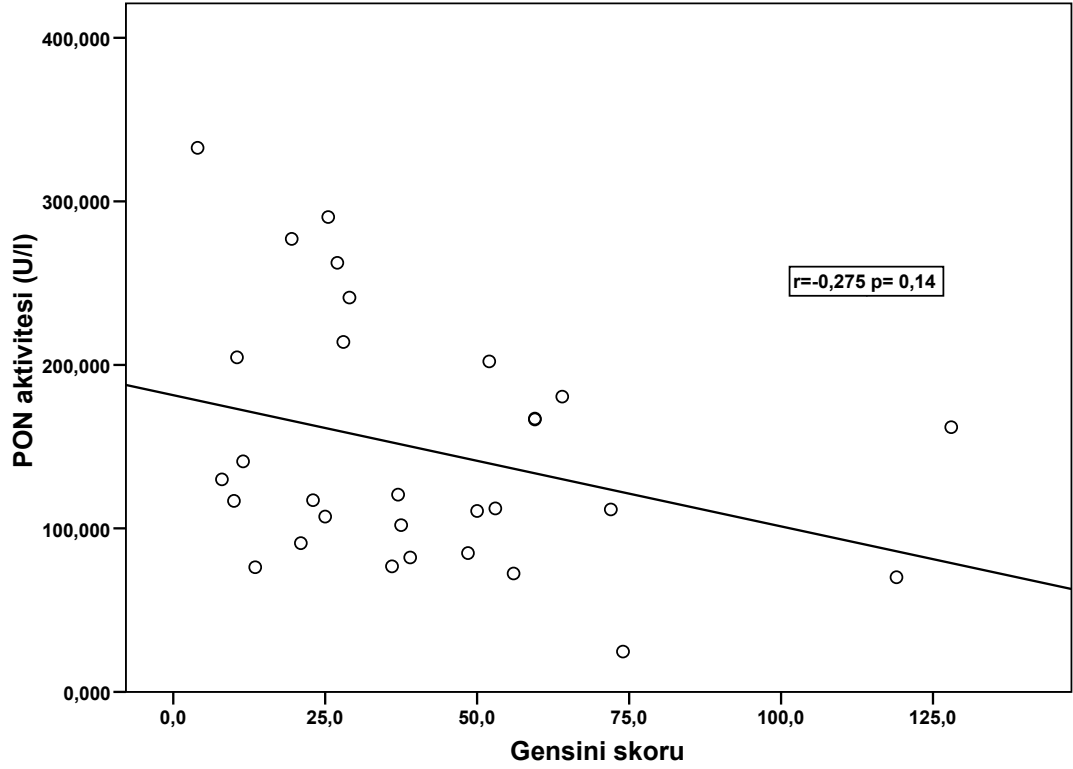
Şekil 2. Koroner arter hastalığı olan (grup 1) ve olmayan (grup 2) metabolik sendromlu hastalarda metabolik sendrom kriter sayıları

PON1 enzim aktiviteleri yönünden her üç grup arasında anlamlı fark saptandı. PON1 aktivitesi metabolik sendromu olanlarda [grup 1 ($141,2 \pm 74,1$ u/l) ve grup 2 ($184,2 \pm 82,8$ u/l)] kontrol grubuna göre [grup 3 ($270,0 \pm 114,5$ u/l)] anlamlı olarak düşüktü. Metabolik sendromlu hastalarda KAH olanlarda (grup 1) KAH olmayanlara (grup 2) göre PON1 aktivitesi anlamlı olarak daha düşüktü. (p değerleri: grup1-2 arasında $p=0,035$, grup1-3 arasında $p<0,001$, grup 2-3 arasında $p=0,004$) (Şekil 3).



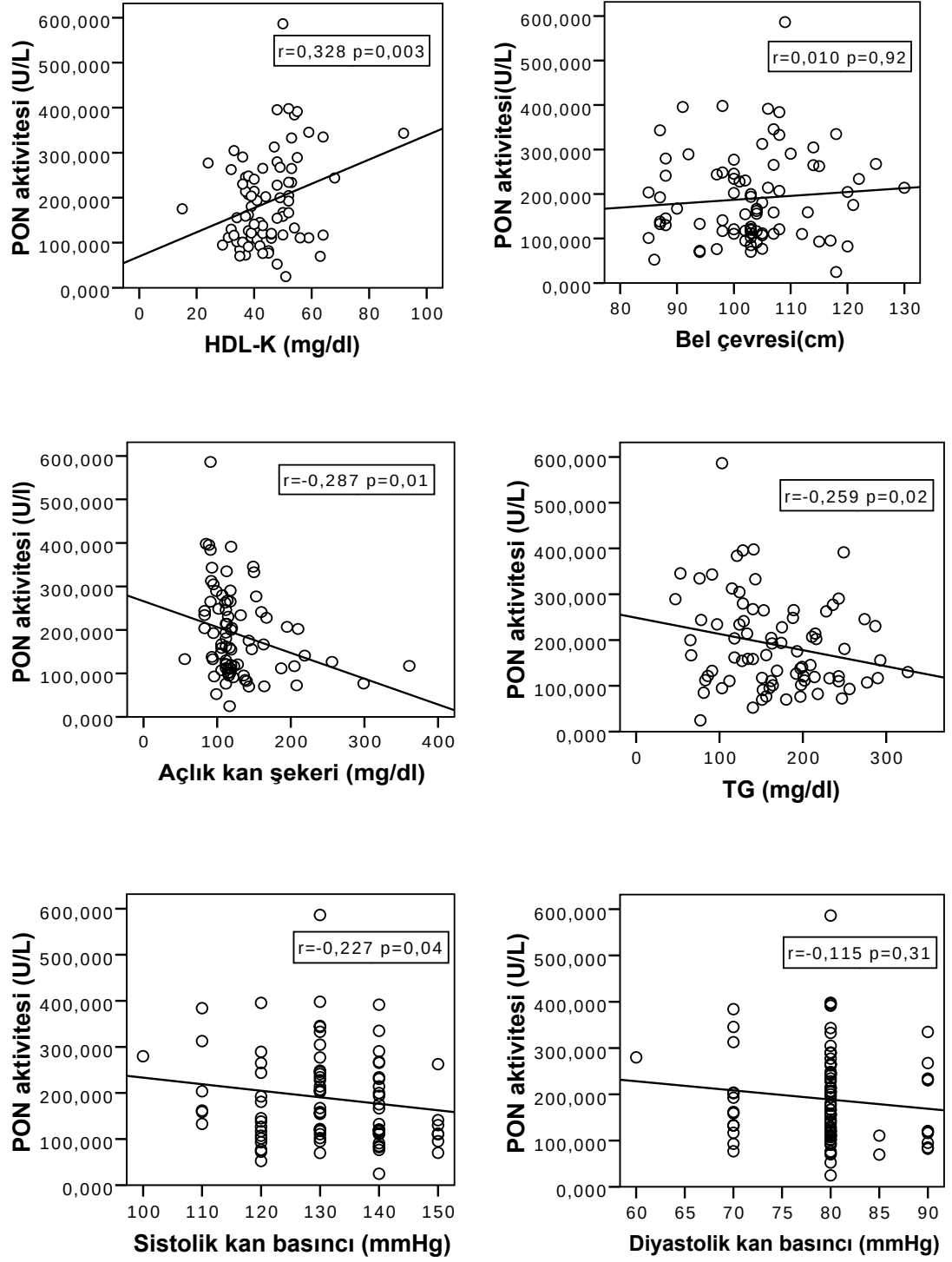
Şekil 3. Grupların PON aktivitesi ortalamaları

KAH olan MS'lu grupta (grup 1) KAH yaygınlığını gösteren Gensini skoru ile PON1 aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,14$). (şekil 4)



Şekil 4. Koroner arter hastalığı olan grupta Gensini skoru ile PON aktivitesi arasındaki ilişki

Tüm hastalarda MS kriterleri ile PON1 aktivitesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; HDL-K ile PON1 aktivitesi arasında pozitif korelasyon saptandı. Açlık kan şekeri, trigliserid ve sistolik kan basıncı ile PON1 aktivitesi arasında negatif korelasyon izlendi. Bel çevresi ve diyastolik kan basıncı ile PON1 aktivitesi arasında anlamlı korelasyon izlenmedi (şekil 5).



Şekil 5. Tüm hastalarda Metabolik sendrom parametreleri ile PON aktivitesi arasındaki korelasyon

TARTIşMA VE SONUÇ

Çalışmamızda ATP III kriterleri esas alınarak tanı konulan MS'lu hastalarda (grup 1 ve 2) PON1 aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. Ayrıca MS'lu hastalar içinde KAH olanlarda (grup 1) olmayanlara göre (grup 2) PON1 aktivitesi daha düşük saptandı. MS ve KAH olan grupta Gensini skoru ile değerlendirilen KAH yaygınlığı ile PON1 aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

İlk olarak 1991 yılında Mackness ve ark. (76) heterozigot ailesel hiperkolesterolemi hastalarında, genetik değişkenlikten bağımsız olarak PON1 aktivitesini kontrol grubuna göre daha düşük saptamışlardır. Daha sonra yapılan çalışmalarda, hızlanmış aterosklerozla seyreden Balık Gözü (LCAT eksikliği) ve Tangier hastalığı (Aalfalipoproteinemi) olanlarda çok düşük, saptanamayacak düzeyde PON1 aktivitesi gözlenmiştir (102, 103). Bu hastalıklarda ateroskleroz gelişimine yatkınlıktaki artış, PON1 ateroskleroz ilişkisini ve olasılıkla HDL'nin anti-aterojenik özelliklerinde PON1'in önemini ortaya koymuştur (72). Biz de çalışmamızda HDL-K düşüklüğü ile seyreden ve birçok aterosklerotik risk faktörünü barındıran MS hastalarında PON1 aktivitesini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptadık.

Mackness, ateroskleroz sürecinin başlangıç evresi olan LDL fosfolipidlerinin oksidasyonu aşamasında, serum PON1 enziminin, LDL kolesterolün oksidasyona karşı korunmasında önemli olduğunu göstermiştir (83). Yine Mackness ve ark. HDL'nin, bakırla inkübe edilen LDL'de lipid peroksit oluşumunu %90 inhibe ettiğini, HDL'den saflaştırılan PON1'in lipoperoksit oluşumunu önlediğini göstermiştir (83). KAH olgularının plazmalarında lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığı gösterilmiştir (104). DM ve KAH olan olgulardan izole edilen LDL'nin normalden daha fazla oksidasyona yatkınlık gösterdiği bildirilmiştir (104).

Watson ve Navab (71, 84) PON1'in LDL oksidasyonunu önleyerek inflamatuvar yanıtı bloke ettiğini göstermiştir. Aynı grup akut faz reaksiyonu sırasında PON1 aktivitesinde belirgin kayıp olduğunu, böylece HDL'nin LDL'yi oksidasyondan korumada yetersiz olduğunu saptamışlardır (85). PON1'in, LDL'nin yanı sıra lipid peroksitlerin taşıyıcısı HDL'yi de oksidasyona karşı koruduğu, böylece HDL'nin makrofajlardan kolesterol çıkışındaki etkinliğini arttırdığı ortaya konmuştur (72). PON1, lipid peroksitlerin yanı sıra hidrojen peroksit üzerine de etkilidir. Aterogenez sırasında arter duvar hücreleri tarafından üretilen major toksik oksijen metaboliti olan hidrojen peroksit, oksidatif koşullarda daha etkili ürünlere dönüşerek LDL oksidasyonuna neden olur. PON1'in okside LDL'deki kolesteril linoleat hidroperoksitler ve hidroksitleri indirgemesi nedeni ile peroksidaz benzeri aktivitesi olduğu düşünülmektedir (72). Tüm bu veriler çalışmamızın sonuçlarını desteklemekte ve bulgularımızı açıklamaktadır. Bu veriler, KAH ve MS birlikteliği olan gruptaki PON1 aktivite düzeyinin, kontrol grubundan veya yalnızca metabolik sendromu olan gruptan daha düşük olmasını da kısmen açıklamaktadır. Çünkü bu grup düşük HDL düzeyinin ötesinde aterosklerozun ileri bir evresini temsil etmektedir.

Literatür taramalarında PON1 ve MS arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar izlenmiştir. Garin ve ark.'nın (105) yaptıkları çalışmada, 139 MS hastasından oluşan grup, MS olmayan 634 kişilik grup ile karşılaştırılmış ve MS grubunda daha düşük PON 1 aktivitesi bulunmuştur. Bu çalışmada MS tanısı WHO kriterlerine göre konmuş, ancak bu kriterler arasında yer alan mikroalbuminüri değerlerine bakılmamıştır. Bunun da çalışmadaki MS prevalansının gerçek değerinin altında çıkmasına sebep olabileceği çalışmacılar tarafından belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada MS grubunda tip 2 DM dışlandığında bile PON1 aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Senti ve ark.'nın (15) yaptıkları çalışmaya ATP III kriterlerine göre tanı konulan 285 MS hastası ve 1079 MS olmayan kişi dahil edilmiştir. Bu

Çalışmada iki grup karşılaştırıldığında MS grubunda istatistiksel olarak daha düşük PON1 aktivitesi bulunmuştur. Yine bu çalışmada lipid peroksid düzeyleri MS hastalarında daha yüksek tespit edilmiştir. Senti ve ark. yaptıkları fenotip analizinde MS hasta grubunda PON1 için QQ fenotipi %47,5, QR fenotipi % 42,2 ve RR fenotipi % 10,3 bulmuşlardır. MS olmayan grupta ise QQ fenotipi %50,5, QR fenotipi %40,7 ve RR fenotipi %8,8 bulunmuştur. Fenotipler açısından her üç fenotip için de iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Martinelli ve ark. yaptıkları çalışmada PON1 fenotipi açısından 224 MS olan ve 691 MS olmayan kişiyi karşılaştırmış ve fenotip açısından İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (73).

Rizos ve ark.'nın (106) yaptıkları, çalışma grubu ATP III kriterlerine göre seçilen 60 MS hastası ile 110 sağlıklı bireyden oluşan araştırmada MS hastalarında daha düşük PON1 aktivitesi izlenmiş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Roberts ve ark.'nın yaptıkları, 15 MS ve 16 kontrol grubunun alındığı çalışmada MS grubu ile kontrol grubu arasında PON1 aktivitesi açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu sonuç hasta sayısının az olmasına, PON1 aktivitesinin diyet ve çevresel faktörlerden etkilenmesine bağlanmıştır (107).

Bizim alışmamızda 2001 ATP III kriterleri esas alınarak tanı konulan MS hastalarında, KAH olan ve olmayan her iki grupta da kontrol grubuna göre PON1 aktivitesi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu sonuç MS ve PON1 ilişkisinin araştırıldığı çalışmaların çoğu ile örtüşüyordu.

Şu ana kadar direkt olarak ölçülen PON1 aktivitesinin anjiyografik olarak kanıtlanmış KAH ile ilişkisini gösteren fazla sayıda çalışma yoktur. Daha

önceden bu konuyla ilgili yapılmış çalışmalarda daha çok KAH ile PON1 gen polimorfizmi üzerine yoğunlaşmıştır.

Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamasına rağmen Azarsız ve ark. (108) PON1 aktivitesinin KAH olan hastalarda (n=68), KAH olmayan hastalara (n=33) ve kontrol grubuna (n=24) göre daha düşük olduğunu bulmuştur.

Mackness ve ark. (109) KAH olanlarda kontrol grubuna göre PON1 aktivitesi ve konsantrasyonunun daha düşük olduğunu göstermiştir. Elde edilen sonuç PON1 genotipinden bağımsız olup, araştırmacılar PON1 enzim kalitesinin PON1 geninden daha önemli bir faktör olduğu sonucuna varmıştır.

Graner ve ark. (110) anlamlı KAH olanlarda ($\geq$ %50 stenoz), <%50 darlık olan veya koronerlerinde lezyon olmayan hastalara göre PON1 aktivitesi ve konsantrasyonunun düşük olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu çalışmada PON1 aktivitesi ve konsantrasyonu; KAH şiddeti, yaygınlığı ve total aterom yükü ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda da MS hastalarında KAH olan grupta, KAH olmayanlara göre PON1 aktivitesi anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Literatür taramalarında MS hastalarında KAH varlığı ve yaygınlığı ile PON1 aktivitesi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır.

Benzer bir çalışma Lakshman ve ark. (111) tarafından diyabetik hasta grubunda yapılmıştır. Bu çalışmada tip 2 DM grubunda kontrol grubuna göre PON1 aktivitesi düşük bulunmuştur. Diyabetik hastalar KAH varlığı ve ciddiyetine göre 3 gruba ayrılmış (DM olup KAH olmayan grup, DM ve belirgin KAH olan grup, DM+bypass uygulanan grup), buna göre PON1 aktivitesi DM+bypass grubunda DM+KAH- grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. DM+KAH+ grubunda DM+KAH- grubuna göre PON1 aktivitesi hafif yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı

bulunmamıştır. Yine bu çalışmada Gensini skoru ile bakılan KAH yaygınlığı ve ciddiyeti ile PON1 aktivitesi arasında (DM+KAH+ ve DM+KAH- olan 19 hastada Gensini skoruna bakılmış) negatif korelasyon saptanmış ve ateroskleroz şiddeti arttıkça PON1 aktivitesinin azaldığı belirtilmiştir ($r=-0,640$, $p<0,008$).

Bizim çalışmamızda da MS hastalarında kontrol grubuna göre PON1 aktivitesi düşük saptandı. Ayrıca MS'lu hastalarda KAH olanlarda olmayanlara göre PON1 aktivitesi düşük saptandı. Ancak MS+KAH olan grupta ($n=30$) Gensini skoru ile bakılan KAH yaygınlığı ve ciddiyeti ile PON1 aktivitesi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r=-0,275$, $p=0,14$). Lakshman ve ark.'nın yaptığı çalışmada DM ve belirgin KAH olan hastalarla birlikte diyabetik olup KAH olmayan hastaların gensini skorları birlikte değerlendirilmiş, DM+bypass uygulanan hastaların skorlaması yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda ise sadece MS ve anlamlı KAH olan ($\geq\%50$ stenoz) hastalarda gensini skoruna bakılmış, MS olup koronerlerinde anlamlı lezyon olmayanların gensini skorlaması yapılmamıştır.

Senti ve ark.'nın (15) yaptıkları çalışmada MS kriter sayısı ile PON1 aktivitesi arasında negatif korelasyon saptanmış, hastalar 0 - 5 kriter olarak 6 gruba ayrıldığında kriter sayısı arttıkça PON1 aktivitesinin azaldığı belirtilmiştir. Ancak MS kriterleri ile PON1 arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir. Rizos ve ark.'nın (106) yaptıkları çalışmada PON1 aktivitesi ile bel çevresi, VKİ, sistolik ve diyastolik kan basınçları, glukoz, insülin, HOMA indeksi, total kolesterol, TG, HDL-K, LDLK, Apo A1 ve Apo B arasında MS grubu ve kontrol grubunda anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda KAH olan ve olmayan metabolik sendromlu hastalar (grup 1 ve 2) MS kriter sayısı yönünden 3, 4, 5 kritere sahip hasta sayısı açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu. MS kriterlerinin ayrı ayrı PON1 ile korelasyonu değerlendirildi. Bunlardan açlık kan şekeri, TG, sistolik kan basıncı ile PON1 aktivitesi arasında negatif korelasyon, HDL-K ile PON1

arasında pozitif korelasyon saptandı. Bel çevresi ve diyastolik kan basıncı ile PON1 aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

HDL'nin ateroskleroz sürecindeki önleyici rolü iyi bilinmektedir. Koroner arter hastalığı ile HDL kolesterol seviyesi arasında güçlü bir ters ilişki vardır. HDL kolesterolün bir parçası olan PON1, gerek HDL'nin aterosklerozdan koruyucu etkisine katkıda bulunarak, gerekse lipoprotein peroksidasyonunu ve LDL kolesterolün oksidasyonunu önleyerek, aterosklerotik süreçte koruyucu bir rol oynamaktadır (71,76). Biz de çalışmamızda HDL-K ile PON1 aktivitesi arasında pozitif korelasyon saptadık.

Serum PON1 aktivitesi, çeşitli popülasyon gruplarının arasında ve aynı popülasyon içinde geniş varyasyonlar göstermektedir. Serum PON1 aktivitesindeki bu varyasyonları belirleyen en önemli etkinin 192. kodonda kodlanan aminoasit değişimine (Glutamin/Arjinin) ve 55. kodonda kodlanan aminoasit değişimine (Metiyonin/Lösin) bağlı polimorfizmden kaynaklandığı düşünülmektedir (81, 82).

PON1 polimorfizmi ve KAH arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. 11212 KAH, 12786 kontrol vakasının dahil edildiği 43 çalışmanın metaanalizinde PON1 polimorfizmi ve KAH arasındaki ilişki beklenildiği kadar güçlü bulunmamıştır (112). Mackness B. ve ark. PON1 polimorfizmi ve vasküler hastalık ilişkisini araştırmanın, bu enzimin koruyucu etkisini tayin edebilmek için yeterli olmadığını, genotip yanında enzim aktivitesinin belirlenmesinin ateroskleroz riskini tayin etmede daha önemli olduğunu belirtmiştir (109).

PON1 aktivitesi yanında PON1 genetik polimorfizminin çalışılması bu enzimin MS ve KAH ile ilişkisini anlamada daha açıklayıcı olabileceği düşünülebilir. Dolayısıyla PON1 enziminin genetik polimorfizminin çalışılmamış olması çalışmayı sınırlandıran bir faktör olarak değerlendirilebilir. Ancak finansal sebeplerle genetik polimorfizm çalışılamamıştır. Öte yandan, yukarıda da

belirtildiği gibi, PON1 genetik polimorfizmi ile KAH arasında g bir ilişki saptanmamıştır. Bu nedenle PON1 enziminin KAH ile ilişkisini incelemek için PON1 aktivitesinin tek başına çalışılmasının yeterli olacağına inanılmaktadır.

Bu alışma metabolik sendromlu hastalarda PON1 enzim aktivitesi ile KAH arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olması bakımından önemlidir. Sonuç olarak; alışmamızda LDL'nin oksidasyonunu engelleyen ve aterosklerotik süreçte koruyucu role sahip PON1 enzim aktivitesinin, metabolik sendromlu hastalarda azalmış olduğu ortaya konuldu. Metabolik sendromu olup anlamlı KAH olanlarda, KAH olmayanlara göre PON1 aktivitesi düşük olarak saptandı.

Metabolik sendromda aterosklerotik kalp hastalıklarının görülme sıklığı artmıştır. Bu hastalarda PON1 enzim aktivitesinin ölçülmesi bu hastaların ateroskleroz riskini değerlendirmede ve erken tanı konmasında faydalı olacaktır. Antiaterojenik olan PON1 enzim aktivitesini arttırmaya yönelik tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi aterosklerotik damar hastalıklarının önlenmesinde ve tedavisinde önemli bir basamak olabilir.

KAYNAKLAR

1. 2nd World Health Report 1999: Making a difference. Geneva. World Health Organization, 1999.
2. Türkiye Kalp Raporu 2000. Türk Kardiyoloji Derneği. İstanbul: Yenilik Basımevi; 2000. s. 11-25.
3. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81: 18-25.
4. Onat A, Sansoy V. Metabolic syndrome, major culprit of coronary disease among Turks: its prevalence and impact on coronary risk. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002;30:8-15.
5. Özbakkaloğlu M, Demirci C. Yüzyılın salgını: metabolik sendrom. *SSK Tepecik Hast Derg* 2003;13:121-127.
6. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;14:233–241.
7. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;14:115–126.
8. Primo-Parma SI, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (P.N1) is one member of a multigene family. *Genomics* 1996;33:498–509.
9. Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1990;1044:275–83.
10. Klimov AN, Kozhemyakin LA, Pleskov VM, Andrerva LI. Antioxidative effect of high-density lipoproteins in the oxidation of low-density lipoproteins. *Bull Exp Biol Med (Russ)* 1987;103:550–2.
11. Mackness MI, Abbott CA, Arrd S, Durrington PN. The role of highdensity lipoprotein and lipid soluble antioxidant vitamins in inhibiting lowdensity lipoprotein oxidation. *Biochem J* 1993;294:829–34.
12. Navab M, Imes SS, Hama SY, et al. Monocyte transmigration induced by odification of LDL in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein/synthesis and is abolished by high-density lipoprotein. *J Clin Invest* 1991;88:2039–46.
13. Mackness MI, Durrington PN. High-density lipoprotein, its enzymes and its potential to influence lipid peroxidation. *Atherosclerosis* 1995; 115:243–53.
14. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:286–288.
15. Senti M, Tomas M, Fito M, et al. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5422–5426.
16. Mackness B, Gershan KD, Turkie W, et al. Paraonase status in coronary heart disease: are activity and concentration more important than genotype? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1451–1457.
17. Scott M. Metabolic syndrome: A growing clinical challenge. *Medscape Cardiology* 2004; (2): 8.
18. Reavan GM. Banting lecture 1988: The role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37 (12): 1597- 1607.

19. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalance of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002; 287: 356-359.
20. Alexander CM, Landsmann PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003;52:1210-1214.
21. Wolf AM, Colditz GA. Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. *Obes.Res.* 1998; 6: 97-106.
22. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *Am J Cardiol*. 2004;93:136-141.
23. Ginsberg HN, Stahlenhoef AF. The metabolic syndrome: Targeting dislipidemia to reduce coronary risk. *J.Cardiovasc Risk* 2003;10:121-128.
24. Asman G, Sculte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study: Prevalence of hiperlipidemia in persons with hypertension and/ or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J*.1998;116:1713-1724.
25. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, ve ark. Türkiye Metabolik Sendrom Prevalans Çalışması (METSAR) Sonuçları. II. Metabolik Sendrom Sempozyumu. İstanbul Mart 2005
26. Albert KG, Zimmet PZ. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Part I- provisional report of a WHO Consulttions. *Diabetes Med*. 1999;15:539-553.
27. Expert Panel on Detection and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Excusive 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). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
28. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group.The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
29. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Expert committee on the diagnosis and classification of the diabetes mellitus. Follow up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-3167.
30. Einhorn D, Reavan GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 2003;9:237-252.
31. Corella D, Ordovas JM. The metabolic syndrome: A crossroad for genotypephenotype associations in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6:186-196.
32. Haffner SM, Alexander CM. Reduced coronary events in Simvastatin- treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose level: Subgroup analysis in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Arch Inter Med*. 1999;159:2661-2667.
33. Ferranini E, Buzzigolli G, Bonadonna R. Insulin resistance essential hypertension. *N Engl J Med*. 1987;317:350-357.

34. DeFronzo RA, Ferranini E. Insulin resistance a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obeseite, hypertension, dislipidemia, atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194.
35. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Reviews* 1998;5:177-269.
36. Boden G. Fatty acids and insulin resistance. *Diabetes Care* 1996; 19:391-395.
37. McGill HC Jr, MC Mahan CA, Herderick EE, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002;105:2712-2718.
38. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: Report on national heart; lung and blood institue AHA on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-438.
39. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity fat distribution and weight as risk factors for clinical diabetes in man. *Diabetes Care* 1994;17:961- 969.
40. Hamman RF. Genetic and enviromental determinates of non insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev.* 1992;8:287-338.
41. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, ve ark. Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi: Aynı zamanda plazma trigliserid düzeyi konusunda bir katkı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29:274-285
42. Facchini FS, Donascimento C, Reaven GM, et al. Blood pressure, sodium intake, insulin resistance and urinary nitrate excretion. *Hypertension* 1999;33:1008-1012.
43. Zavaroni I, Bonini L, et al. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non- insulin dependent dibetes mellitus, hypertension and coronary heart disease: The Barilla factory revisited. *Metabolism* 1999; 48:989-994.
44. Saad MF, Rewers M, Selby J, et al. Insulin resistance and hypertension. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Hypertension* 2004;43:1-8.
45. Muller-Wieland D, Kotzka J, Knebel B, Krone W. Metabolic syndrome and hypertension: pathophysiology and molecular basis of insulin resistance. *Basis Res Cardiol* 1998;93:131-134.
46. Reavan GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995;75:473-486.
47. Yki-Jarvinen H. Role of insulin resistance pathogenesis of NIDDM, *Diabetologia* 1995;38:1378-1388.
48. Koshian H, Abbasi F, Carantoni M, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteer. *Diabetes Care* 2000; 23: 171-175.
49. Reavan GM, Lerner PL, Stern MP, Farguhar JW. Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1967;46:1756-1767.

50. Reavan GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia and hypertension: parallels between human disease and rodent models. *Diabetes Care*. 1991;14:195-202.
51. Fontbonn A, Eschwegw E. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11- year follow up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989; 32: 300-304.
52. Lamarche B, Lemieux I, Despres JP. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: Epidemiology, pathophysiology and therapeutic aspects. *Diabetes Med*. 1999;25:199-211.
53. Tribble DL, Holl LG. Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. *Atherosclerosis* 1992;93:189-199.
54. Festa A, D'Agosito R, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insuline resistance syndrome. *Circulation* 2000;102:42-47
55. Byrne CD, Wild SH. The metabolic syndrome. John Wiley and Sons, Ltd. 1th ed. 2005.
56. Sonnenberg GE, Krakkower GR, Kissebach AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res* 2004;12(2):180-6.
57. Berberoğlu Z, Demirağ HNG. Metabolik sendrom: Endotel disfonksiyonu, Subkilinik inflamasyon ve Hiperkoagülabilite. *Türkiye Klinikleri Tıp Bil Dergisi* 2006;2(3):60-70.
58. Hsueh WA, Lyon CJ, Quimnones MJ. Insulin Resistance and the Endothelium *The American Journal of Medicine* 2004;117:109-17
59. Libby P. The vascular biology of atherosclerosis In: Braunwald: heart disease: A textbook of cardiovascular medicine, Braunwald E 6th ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia. 2001, pp. 995-996.
60. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW.. *Harper's Biochemistry*. Appleton & Lange, California. 1991, pp. 134-145.
61. Cannon C.P. Management of acute coronary syndromes: Linking biochemical, pathologic and clinical events in acute coronary syndromes. Humana Press, Totowa, New Jersey. 1999, pp. 19.
62. Konrad Jamrozik. Epidemiology of atherosclerotic disease. In: Michael H. Crawford, John P. DiMarco, editors. *Cardiology*. St. Louis: Mosby; 2001. 1, 2.1-2.14.
63. Isomaa B: A Major Health Hazard: The Metabolic Syndrome. *Life Sciences* 2003;73:2395-2411.
64. Muredach P, Reilly MB, Daniel J, Rader MD. The Metabolic Syndrome More Than The Sum of Its Part? *Circulation* 2003;108:1546-1551.
65. Robert S, Rosenson MD. New Approaches in The Intensive Management of Cardiovascular Risk in The Metabolic Syndrome. *Curr Probl Cardiol* 2005;30:241-280.
66. Mehta NN, Reilly MP. Mechanism of The Metabolic Syndrome. *Drug Discovery Today: Disease Mechanism*, 2004, 1:2.
67. Jialal I, Deveraj S. Low density lipoprotein oxidation, antioxidants and atherosclerosis. A clinical biochemistry perspective. *Clin Chem* 1996;42:498-506.

68. Kita T, Kume N, Minami M, et al. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2001;947:199-205.
69. Holvoet P, Stephen B, Russell P, et al. The Metabolic Syndrome, Circulating Oxidized LDL, and Risk of Myocardial Infarction in Well-Functioning Elderly People in the Health, Aging, and Body Composition Cohort Diabetes 2004;53:1068-73.
70. Graham A, Hassal DG, Rafique S, Owen JS. Evidence for a paraoxonase-independent inhibition of low-density lipoprotein oxidation by high-density lipoprotein. *Atherosclerosis* 1997;135(2):193-204.
71. Watson AD, Berliner J A, Rama S Y, et al. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1995; 96:2882-2891.
72. Azarsız E, Sönmez EY. Paraoksonaz ve klinik önemi. *Türk Biyokimya Dergisi* 2000;25:109-119.
73. Martinelli N, Girelli D, Olivieri O, et al. Interaction between metabolic syndrome and PON1 polymorphisms as a determinant of the risk of coronary artery disease. *Clin Exp Med* 2005;5(1):20-30.
74. La Du BN, Adkins S, Kuo CL, Lipsig D. Studies on human serum paraoxonase /arylesterase. *Chem Biol Interactions* 1993;87:25-34.
75. Mackness MI, Halam S, Peart T, Warners S, Warker CH. The separation of sheep and human serum "A" esterase activity into the lipoprotein fraction by ultracentrifugation. *Comp Biochem Physiol B* 1985; 82: 675-7.
76. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connely PW, Hegele RA. Paraoxonase: Biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Cur Opin Lipid* 1996;7(2):69-76.
77. Gan KN, Smolen A, Eckerson HW, La Du BN. Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug Metab Dispos* 1991;19:100-6.
78. La Du BN, Aviran M, Billecke S, et al. On the physiological role(s) of the paraoxonases. *Chem Biol Interact* 1999;14:119-120:379-388.
79. Vander Gaag MS, Van Tol A, Scheek LM, et al. Daily moderate alcohol consumption increases serum paraoxonase activity; a diet controlled, randomised intervention study in middle aged man. *Atherosclerosis* 1999;147:405-410.
80. Geldmacher MM, Hommel G, Dumbach J. On the genetics of the human serum paraoxonase. *Hum Genet* 1979;50:313-26.
81. Playfer JR, Eze LC, Bullen MF, Evans AP. Genetic polymorphism and interethnic variability of plasma paraoxonase activity. *J Med Genet* 1976;13:337-342.
82. Adkins S, Gan KN, Mody M, La Du BN. Moleküler basis for the polymorphic forms of human serum paraoxonase/arylesterase glutamine or arginine at position 191, for the respective A or B allozymes. *Am J Hum Genet* 1993;52:598-608.
83. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991; 286(1-2):152-154.

84. Navab M, Hamalevy S, Van Lenten BJ, et al. Oxidized LDL induces an increased apolipoprotein J/PON ratio. *J Clin Invest* 1997;99:2005-2019.
85. Van LB, Hama SY, Navab M, et al. Antiinflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. *J Clin Invest* 1995;96:2758-67.
86. Antikainen M, Murtomaki S, Syvanne M, et al. The Gln-Arg 191 polymorphism of the human paraoxonase gene (HUMPONA) is not associated with the risk of coronary artery disease in Finns. *J Clin Invest* 1996;98:883-885.
87. Herrmann SM, Blanc H, Poirier O, et al. The Gln/Arg polymorphism of human paraoxonase (PON 192) is not related to myocardial infarction in the ECTIM study. *Atherosclerosis* 1996;126:299-303.
88. Sanghera DK, Saha N, Aston CE, Kamboh MI. Genetic Polymorphism of paraoxonase and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1067-1073.
89. Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Durrington PN. Alloenzymes of paraoxonase and effectiveness of high density lipoproteins in protecting low density lipoprotein against lipid peroxidation. *Lancet* 1997;349:851-852.
90. Garin M, James RW, Dussoix P, et al. Paraoxonase polymorphism Met-Leu54 is associated with modified serum concentrations of the enzyme. A possible link between the paraoxonase gene and increased risk of cardiovascular disease in diabetes. *J Clin Invest* 1997; 99:62-66.
91. Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Durrington PN. Effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low density lipoprotein oxidative modification. *FEBS Lett* 1998;423:57-60.
92. Abbott CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ, Durrington PN. Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1812-1818.
93. Paragh G, Balla P, Katona E, et al. Serum paraoxonase activity changes in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002;252 (2):63-7.
94. Steinberg D. Clinical trials of antioxidants in atherosclerosis: are we doing the right thing? *Lancet* 1995;346:36-38.
95. Clarimon J, Eerola J, Hellstrom O, Tienari PJ, Singleton A. Paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and Parkinson's disease in a Finnish population. *Neurosci Lett* 2004;2;367(2):168-70.
96. Delgado Alves J, Ames PR, Donohue S, et al. Antibodies to high density lipoprotein and beta2-glycoprotein I are inversely correlated with paraoxonase activity in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2003;48(1): 284.
97. Guidelines Committee, 2003 European Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2003; 1:1011-1053.
98. Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1197.

99. Eckerson HW, Romson J, Wyte C, La Du BN. The human serum paraoxonase polymorphism: Identification of phenotypes by their response salts. *Am J Hum Genet* 1983;35:214-227.
100. Donald S. Baim, William Grossmann. Coronary Angiography. In: Baim Grossmann, editor. *Grossman's Cardiac Catheterization, angiography, and Intervention*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. 211-257.
101. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51:606-612.
102. Mackness MI, Peuchant E, Dumon MF, Walker CH, Clerc M. Absence of "A" esterase activity in the serum of a patient with Tangier disease. *Clin Biochem* 1989;22:475-8.
103. Mackness MI, Walker CH, Carlson LA. Low A-esterase activity in serum of patients with fish-eye disease. *Clin Chem* 1987;33:587-8.
104. Rengström J, Nilsson J, Tornvall P, Landou C, Hamsten A. Susceptibility to LDL oxidation and coronary atherosclerosis in man. *Lancet* 1992;339:1183-1186.
105. Garin MC, Kalix B, Morabia A, et al. Small, dense lipoprotein particles and reduced paraoxonase-1 in patients with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(4):2264-9.
106. Rizos E, Tambaki AP, Gazi I, et al. Lipoprotein-associated PAF-acetylhydrolase activity in subjects with the metabolic syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;72(3):203-9.
107. Roberts CK, Carey Ng, Susan H, Anna JE, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention on inflammatory/anti-inflammatory properties of HDL in overweight/obese men with cardiovascular risk factors. *J Appl Physiol* 2006;101:1727-1732.
108. Azarsiz E, Kayikcioglu M, Payzin S, Sözmen EY. PON1 activities and oxidative markers of LDL in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2003;91:43-51.
109. Mackness B, Davies GK, Turkie W, et al. Paraoxonase status in coronary heart disease. Are activity and concentration more important than genotype? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1451-7.
110. Marit Granér, Richard W. James, Juhani Kahri, et al. Association of Paraoxonase-1 Activity and Concentration With Angiographic Severity and Extent of Coronary Artery Disease. *Journal of the Am. Coll of Cardiol* 2006 Vol. 47, No. 12.
111. Lakshman MR, Gottipati CS, Narasimhan SJ, et al. Inverse correlation of serum paraoxonase and homocysteine thiolactonase activities and antioxidant capacity of high-density lipoprotein with the severity of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2006;55(9):1201-6.
112. Wheeler JG, Keavney BD, Watkins H, Collins R, Danesh J. Four paraoxonase gene polymorphisms in 11,212 cases of coronary heart disease and 12,786 controls: meta-analysis of 43 studies. *Lancet* 2004;363:689-95.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde katkıları olan değerli hocalarıma; başta tez danışmanım ve kardiyoloji A.D. başkanımız Prof. Dr. Ali Aydınlar, bölüm eski başkanımız Prof. Dr. J. Cordan, Prof. Dr. E. Kumbay, Prof. Dr. A. R. Kazazoğlu, Prof. Dr. O. A. Serdar, Prof. Dr. S. Güllülü, Prof. Dr. D. Yeşilbursa, Doç. Dr. K. Gemici, Doç. Dr. İ. Baran'a, değerli şeflerim Yrd. Doç. Dr. B. Özdemir, Uzm. Dr. A. A. Kaderli'ye, İç Hastalıkları eğitimime katkıda bulunan değerli İç Hastalıkları A. D. Öğretim üyelerine, bu çalışmaya katkı sağlayan Biyokimya A. D. asistanları ve öğretim üyesi Doç. Dr. Z. Serdar'a, uzmanlık eğitimim süresince sevgi ve saygı çerçevesinde, birlikte çalıştığımız tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Kardiyoloji A. D. hemşire ve personeline, teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini benden esirgemeyen annem ve babam İsmet ve İsmail Yücel'e, hem kardeşlerim hem de arkadaşlarım olan Ümit, Erdem ve İpek Yücel'e ve beni hiçbir konuda yalnız bırakmayan, yol arkadaşım Nihan Aydın'a şükranlarımı sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

09.08.1976 tarihinde Adana'da doğdum. İlköğrenimimi Adana Yıldırım Beyazıt İlkokulu'nda (1984-1989), orta öğrenimimi Hürriyet orta Okulu'nda (1989-1991), lise öğrenimimi Adana Sabancı Anadolu Tekstil Meslek Lisesi'nde (1991-1994) tamamladım. 1996 yılında Dicle Üniversitesi Tıp fakültesinde tıp eğitime başladım ve 2002 yılında fakülteden üçüncülükle mezun oldum. 2003 eylül TUS'unda başarılı olarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A. D.'nda uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım. 01.09.2003 tarihinden beri bu bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.