

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
VETERİNER FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**FRUKTOZ DİYETİ İLE METABOLİK SENDROM OLUŞTURULAN
RATLARIN SERUM PARAOKSANAZ VE ARİLESTERAZ AKTİVİTELERİ
VE BAZI SERUM PARAMETRELERİ ÜZERİNE OLEUROPEİN'İN
ETKİLERİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
Tuba İRTEGÜN**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Gonca OZAN**

**HAZİRAN
2014**

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Mustafa KAPLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.


Prof. Dr. Sema TEMİZER OZAN

Anabilim Dalı Başkanı

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


Yrd. Doç. Dr. Gonca OZAN

Danışman

Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. İzzet KARAHAN

Prof. Dr. Mine ERİŞİR

Yrd. Doç. Dr. Gonca OZAN





*Sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim
Canım Babama, Anneme ve Ablama...*

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım sırasında benden gerekli her türlü desteği ve yardımı esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Gonca OZAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarım sırasında ve eğitimim süresince yardım ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Sema TEMİZER OZAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca Anabilim Dalı'mızın değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Mine ERİŞİR'e, Prof. Dr. Necmi ÖZDEMİR'e, Prof. Dr. Seval YILMAZ'a, ve araştırma görevlisi olan Emre KAYA ve M.Ali KISAÇAM'a teşekkür ederim.

TUBA İRTEGÜN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
BAŞLIK SAYFASI	I
ONAY SAYFASI.....	II
İTHAF	II
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
TABLO LİSTESİ	IX
KISALTMALAR	X
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	3
3. GİRİŞ.....	5
3.1. Metabolik Sendrom Tanımı	5
3.1.1. Metabolik Sendromun Prevalansı.....	6
3.1.2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	7
3.1.3. Metabolik Sendromun Fizyopatolojisi.....	10
3.1.4. Metabolik Sendrom Bileşenleri.....	11
3.1.4.1. İnsülin Direnci.....	11
3.1.4.2. Diyabetes Mellitus	12
3.1.4.2.1. Bozulmuş Glukoz Toleransı	13
3.1.4.2.2. Bozulmuş Açlık Glukozu	13
3.1.4.3. Abdominal Obezite.....	13
3.1.4.4. Hipertansiyon	18
3.1.4.5. Aterojenik Dislipidemi	19
3.1.4.6. Koroner Arter Hastalığı	20
3.1.4.7. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer	20
3.1.4.8. Polikistik Over Sendromu (PCOS).....	20
3.1.4.9. Subklinik İnflamasyon.....	20
3.1.4.10. Endotel Disfonksiyonu.....	21
3.1.4.11. Hiperkoagülabilite	21
3.1.5. Metabolik Sendromun Klinik Yansımaları	21
3.1.6. Metabolik Sendrom ile Kardiyovasküler Hastalık ve Tip-2 DM İlişkisi	21
3.1.7. Metabolik Sendromun Tedavisi	23

3.2. Fruktoz.....	24
3.3. Oleuropein	26
3.3.1. Antikanserojenik Etki.....	27
3.3.2. Kardiyovasküler Etki.....	28
3.3.3. Kan Basıncını Düşürücü Etki.....	28
3.3.4. Antidiyabetik Etki	28
3.3.5. Antimikrobiyal Etki.....	29
3.3.6. Antioksidan Etki.....	29
3.3.7.Kronik Yorgunluğu Önleyici Etki.....	29
3.3.8. Kemik Sağlığı Üzerine Olan Etki.....	29
3.3.9. Bağışıklığı Güçlendirici Etki.....	30
3.3.10. Ateş Düşürücü Etki.....	30
3.4. Paraoksonaz	30
3.4.1. PON1'in Hücrelerden Salınımı	34
3.4.1.2. PON1 ve Koroner Arter Hastalığı	35
3.4.1.3. PON1 ve Metabolik Sendrom	37
3.4.1.4. PON1 ve Obezite.....	37
4. GEREÇ VE YÖNTEM	38
4.1. Gereç	38
4.1.1. Kullanılan Kimyasallar.....	38
4.1.2. Kullanılan cihazlar.....	38
4.1.3. Hayvanlar ve Diyet.....	38
4.1.4. Gruplar.....	39
4.1.5. Su Tüketimi ve Vücut Ağırlığının Tespiti	39
4.1.6. Sistolik Kan Basıncının Ölçülmesi.....	39
4.2. Yöntemler	40
4.2.1. Biyokimyasal Analizler	40
4.2.1.1. Serum Total kolesterol, Trigliserid, LDL-K, HDL-K, VLDL-K, Glukoz, Ürik Asit Parametrelerinin Tayini.....	40
4.2.1.2. Serum İnsülin Düzeyi Tayini	40
4.2.1.3. Paraoksonaz Aktivitesi Tayini.....	40
4.2.1.4. Arilesteraz Aktivitesi Tayini	42
4.3. İstatistiksel Analizler	45
5.1.Vücut Ağırlıkları	46
5.2. Su Tüketimleri.....	46

5.3. Kan basıncı (sbp).....	47
5.4. Serum Glukoz Düzeyleri	48
5.5. Serum İnsülin Düzeyleri	49
5.6. HOMA-IR Düzeyleri.....	50
5.7. Serum HDL-K Düzeyleri.....	51
5.8. Serum Kolesterol Düzeyleri.....	52
5.9. Serum LDL düzeyleri	52
5.10. Serum VLDL düzeyleri	53
5.11. Serum Trigliserit Düzeyleri	54
5.12. Ürik asit düzeyleri	55
5.13. Serum PON1 Düzeyleri	56
5.14. Serum ARE Düzeyleri	57
6. TARTIŞMA.....	59
7. KAYNAKLAR	67
8. ÖZGEÇMİŞ	77

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:	Metabolik Sendrom Bileşenleri	10
Şekil 2:	Oleuropeinin Kimyasal Yapı Formülü (74)	26
Şekil 3:	Oleuropeinin Etkileri	27
Şekil 4:	Paraoksonazın Paraoksonu Hidrolizi	31
Şekil 5:	Paraoksonazın Fenil Asetatı Hidrolizi	32
Şekil 6:	Hücre Membranında Bulunan PON1'in HDL'ye Transferi	35
Şekil 7:	PON1'in Standart Eğrisi	42
Şekil 8:	ARE'nin Standart Eğrisi	44
Şekil 9:	Grupların Başlangıç ve Son Ağırlıklar.....	46
Şekil 10:	Grupların haftalık su tüketimleri	47
Şekil 11:	Grupların Başlangıç ve Son Sistolik Kan Basıncıları	47
Şekil 12:	Gruplara Göre Serum Glukoz Düzeyleri.....	48
Şekil 13:	Gruplara Göre Serum İnsülin Düzeyleri	49
Şekil 14:	Gruplara göre HOMA Düzeyleri	50
Şekil 15:	Gruplara Göre Serum HDL-K Düzeyleri	51
Şekil 16:	Gruplara Göre Serum Kolesterol Düzeyleri	52
Şekil 17:	Gruplara Göre Serum LDL Düzeyleri	53
Şekil 18:	Gruplara Göre Serum VLDL Düzeyleri.....	54
Şekil 19:	Gruplara Göre Serum Trigliserit Düzeyleri.....	55
Şekil 20:	Gruplara Göre Ürik Asit Düzeyleri.....	56
Şekil 21:	Gruplara Göre Serum PON1 Düzeyleri	57
Şekil 22:	Gruplara Göre Serum ARE Düzeyleri	58

TABLO LİSTESİ

Tablo 1:	Metabolik Sendrom için Dünya Sağlık Örgütü Tanı Kriterleri (15).....	8
Tablo 2:	Metabolik Sendrom için NCEP ATPIII Tanı Kriterleri (16).....	9
Tablo 3:	Metabolik Sendrom İçin IDF Tanı Kriterleri	10
Tablo 4:	Diabetes mellitus tanı kriterleri	13
Tablo 5:	BKİ Değerlerine Göre Aşırı Kilolu ve Obezite Sınıflandırması.....	16
Tablo 6:	Kan Basıncına Göre Hipertansiyonun Sınıflaması	19
Tablo 7:	PON 1 aktivitesi ölçümünde Kör, Örnek ve Standart Hazırlanması.....	41
Tablo 8:	ARE Aktivitesi Ölçümünde Kör, Örnek ve Standart Hazırlanması.....	44
Tablo 9:	Tüm Gruplarda Deney Başlangıcı ve Deney Sonundaki Ağırlık Değişimleri.....	46
Tablo10:	Tüm Gruplarda Ortalama Su Tüketim Değişimleri	47
Tablo 11:	Tüm Gruplarda Serum Glukoz Düzeyleri Değişimleri	48
Tablo 12:	Tüm Gruplar Arası Serum İnsülin Düzeyleri Değişimleri	49
Tablo 13:	Tüm Gruplarda HOMA-IR Düzeyleri Değişimleri.....	50
Tablo 14:	Tüm Gruplarda Serum HDL-K Düzeyleri Değişimleri.....	51
Tablo15:	Tüm Gruplarda Serum Kolesterol Düzeyleri Değişimleri.....	52
Tablo16:	Tüm Gruplar Arası Serum LDL Düzeyleri Değişimleri	52
Tablo17:	Tüm Gruplarda Serum VLDL Düzeyleri Değişimleri	53
Tablo18:	Tüm Gruplar Arası Serum Trigliserit Düzeyleri Değişimleri.....	54
Tablo 19:	Tüm Gruplarda Serum Ürik asit Düzeyleri Değişimleri	55
Tablo 20:	Tüm Gruplarda Serum PON1 Düzeyleri	56
Tablo 21:	Tüm Gruplarda Serum ARE Düzeyleri Değişimleri.....	57
Tablo 22:	Tüm Gruplarda Biyokimyasal Serum Parametreleri Düzeyleri Değişimleri....	58

KISALTMALAR

ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
ARE	: Arilesteraz
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BKO	: Bel/Kalça Oranı
BGİ	: Bozulmuş Glukoz İntoleransı
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaza
HDL-K	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein-Kolesterol
HOMA-İR	: İnsülin Direnci Testi (Homeostasis Model Assessment)
IDF	: Uluslararası Diyabet Vakfı
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
IR	: İnsülin Rezistansını
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
K	: Kontrol
LDL-K	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein-Kolesterol
MS	: Metabolik Sendrom
MS+OLE	: Metabolik Sendrom + Oleuropein
NCEP	: National Cholesterol Education Program (Yeni Ulusal Kolesterol Eğitim Programı)
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
OLE	: Oleuropein
PON	: Paraoksanaz
SYA	: Serbest Yağ Asitleri
TG	: Trigliserid
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. ÖZET

Metabolik sendrom (MS), insülin direnci, hiperinsulinemi, dislipidemi, hipertansiyon ve obezite ile karakterize bir patofizyolojik antitedir. Hareketsiz yaşam tarzı, beslenme alışkanlığında değişimler, çevresel ve genetik etkenler sonucu oluştuğuna inanılan bu tablo, dünyada ve ülkemizde giderek daha fazla görülmektedir.

Oleuropein zeytin yaprağında bulunan, antioksidan, antimikrobiyal, antiviral, antiinflamatuvar, hipoglisemik etkileri olduğu düşünülen polifenolik bir bileşiktir. Ayrıca, kan basıncını düşürücü etkisi ve antioksidan özelliği sayesinde LDL kolesterolünün okside olmasını önlediği, toplam kolesterol ve trigliserid miktarını düşürdüğü, diyabette kan şekerini ayarlayıcı ve antioksidan etki gösterdiği bildiren çalışmalar vardır.

Bu çalışmada, patogenezinde insülin direnci ve oksidatif stresin önemli rol oynadığı yüksek fruktoz diyeti ile metabolik sendrom oluşumu sürecinde, meydana gelecek değişiklikler üzerine oleuropein'in ratlarda serum glikoz, insülin, lipidprofili ve paraoksanaz aktivitesi üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Çalışmada, 8 haftalık, 200±20 gram ağırlığında Sprague-Dawley cinsi 32 erkek rat kullanıldı. MS oluşturmak amacıyla 60 gün süreyle içme suyu ile %20'lik diyeti uygulandı. Oleuropein 10mg/kg/gün olacak şekilde 60 gün gavaj yolu ile uygulandı. Gruplar şu şekilde belirlendi; K: Kontrol grubu, MS: Metabolik sendrom oluşturulan grup, MS+OLE: Metabolik sendrom oluşumu sürecinde oleuropein uygulanan grup, OLE: Oleuropein uygulanan grup.

Deney süresince ratların vücut ağırlıkları ve su tüketimleri haftalık olarak ölçüldü. Sistolik kan basınçları çalışmanın başlangıcında, 4. ve 8. hafta sonunda ölçüldü. 60 günlük deney periyodu sonunda ratlar dekapite edilerek kan örnekleri alındı ve serum glukoz, HDL-K, LDL-K, VLDL-K, trigliserit, ürik asit, insülin, HOMA düzeyleri ile paraoksanaz ve arilesteraz aktiviteleri ölçüldü.

Deney sonunda, ratların ağırlık artışları ve su tüketimleri metabolik sendrom ve metabolik sendrom + oleuropein gruplarında, kontrol ve oleuropein gruplarına göre yüksek bulundu. Sistolik kan basınçları kontrol grubuna göre metabolik sendrom grubunda arttı ve metabolik sendrom + oleuropein grubunda metabolik sendrom'a göre azalma saptandı. Metabolik sendrom grubunda serum glukoz, LDL-K, VLDL-K, trigliserit, ürik asit, insülin, HOMA düzeylerinin kontrol grubuna göre arttığı, paraoksanaz ve arilesteraz aktivitelerinin azaldığı saptandı. Metabolik sendrom + oleuropein grubunda ise serum parametrelerinin metabolik sendrom grubuna göre iyileşme göstererek azaldığı, paraoksanaz ve arilesteraz aktivitelerinin ise arttığı saptandı.

Sonuç olarak, metabolik sendrom oluşumuna neden olan yüksek fruktoz diyetine ek olarak oleuropein uygulamasının, serum parametrelerine olumlu katkı sağladığı, antioksidan enzim olarak bilinen serum paraoksanaz ve arilesteraz aktivitelerini arttırdığı gözlemlendi. Bu bulgular, metabolik sendrom oluşum sürecinde, bu dozda ve sürede oleuropein uygulamasının oksidatif strese karşı koruyucu etkilerinin olabileceğini göstermektedir. Ancak, daha ayrıntılı çalışmalar yapılarak oleuropein kullanımına bağlı tedavi yaklaşımlarının klinik kullanımı önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: metabolik sendrom, oleuropein, paraoksanaz, arilesteraz, serum

2. ABSTRACT

EFFECTS OF OLEUROPEIN ON SERUM PARAOXONASE AND ARYLESTERASE ACTIVITIES AND SOME BIOCHEMICAL PARAMETERS IN RATS WITH HIGH FRUCTOSE-INDUCED METABOLIC SYNDROME

Metabolic syndrome (MS) is a pathophysiologic entity which is characterised by insulin resistance, hyperinsulinemia, dyslipidemia, hypertension and obesity. This syndrome, considered to occur as a result of sedentary lifestyle, changes in dietary habits, genetic and environmental factors, is seen more and more in the world and in our country.

Oleuropein, contained in oliveleaves, is a polyphenolic compound which is thought to have antioxidant, antimicrobial, antiviral, anti-inflammatory, hypoglycemic effects. It could decrease blood pressure, also, its antioxidant activity prevents LDL cholesterol from oxidation, reduces total cholesterol and triglycerid levels and regulates blood glucose in diabetes.

In this study, it is aimed to investigate the effects of oleuropein on serum glucose, insulin, lipid profile and paraoxonase activity in rats, on high-fructose diet in which insulin resistance in pathogenesis and oxidative stress play an important role and possible changes which may occur in the process of metabolic syndrome formation.

In the study, 32 male adults (8 weekaged) Spraque-Dawley rats were randomly divided into four groups (n=8); control (K), metabolic syndrome (MS), oleuropein (OLE) and metabolic syndrome plus oleuropein (MS+OLE). Metabolic syndrome was induced by fructose solution 20% in tap water, and oleuropein was administered at the dose of 10 mg/kg daily by oral gavage. Body weights and water consumptions were measured weekly. Systolic blood pressures (SBP) were measured by Tail- Cuff method at the beginning of the study, at the end of 4th and 8th weeks. After the experimental period of 8 weeks, rats were decapitated and blood samples were collected. Serum glucose, HDL cholesterol, LDL cholesterol, VLDL

cholesterol, triglycerides, uricacid, insulin, HOMA and the activities of PON and ARE were measured.

At the end of the experiment, the rats' weight gain and water consumptions were found higher in metabolic syndrome ve metabolic syndrome plus oleuropein groups compared to the control and oleuropein groups. Systolic blood pressure increased in metabolic syndrome group compared to the control group and reduction was found in metabolic syndrome plus oleuropein group compared to metabolic syndrome group. It was found that serum glucose, LDL cholesterol, VLDL cholesterol, triglycerides, uricacid, insulin, HOMA levels increased, PON and ARE activities reduced in metabolic syndrome group compared to the control group. As for metabolic syndrome plus oleuropein groups, it was found that serum parameters reduced showing improvement than metabolic syndrome group, also PON and ARE activities increased in this group when compared to metabolic syndrome group.

Consequently, it was observed that, in addition to high-fructose diet causing metabolic syndrome formation, oleuropein application provided positive contribution to serum parameters, and increased the levels of PON and ARE activities, known as antioxidant enzymes. These findings show that oleuropein application can have protective effects against oxidative stress in the process of metabolic syndrome formation. However, by making more detailed studies, it may be suggested the clinical use of treatment approaches depend on oleuropein usage.

Keywords: metabolic syndrome, oleuropein, paraoxonase, arylesterase, serum.

3. GİRİŞ

3.1. Metabolik Sendrom Tanımı

Metabolik sendrom (MS) dünyada giderek daha fazla insanı etkileyen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (1).

Metabolik sendrom, insulin direnci, hiperinsulinemi, dislipidemi, hipertansiyon ve obezite ile karakterize olan patofizyolojik antitedir. Hareketsiz yaşam tarzı, beslenme alışkanlığında değişimler, çevresel ve genetik etkenler sonucu oluştuğuna inanılan bu tablo, dünyada giderek daha fazla görülmekte ve üzerinde çokça araştırma yapılmaktadır (1).

Metabolik sendrom varlığı, tip-2 diabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalık (KVH) ve renal hastalık gelişme riskini arttırmıştır. Yapılan çalışmalar, metabolik sendrom bileşenleri içinde insulin direncinin, obezite, hipertansiyon ve hiperlipidemi ile olan karışık ilişkileri hala tam olarak aydınlatılamasa da, mevcut bilgiler ışığında, metabolik sendromunun insulin direnci üzerinden geliştiğini söylemek yanlış olmayacaktır (1).

İlk olarak 1988’de Reaven tarafından, hiperinsulinemi, aterojenik dislipidemi [azalmış yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K), yüksek trigliserid düzeyleri], yüksek kan basıncı, yüksek kan şekeri değerleri ve insulin ile uyarılan glukoz alımına insülin direnci ile kendini gösteren bu klinik antiteyi, ‘sendrom X’ olarak tanımlamıştır (1). İlerleyen yıllarda “öldüren dördü”, kardiyovasküler riski artırması sebebiyle eritrositoz ve ürik asit yüksekliğinin bulunması ile de ‘ölümcül orkestra’ gibi isimlerle anılmıştır (2,3). DeFronzo ve Ferrannini tarafından (4), görülen semptomların altında yatan nedenin insulin direnci olduğuna bildirmişlerdir. İlk olarak, gelişen hastalıkların farklı klinik yansımalarının altındaki nedenlerinin genetik yatkınlığa bağlı olduğunu düşünmüşler; hatta diyet, egzersiz ve kilo verme ile insulin direncindeki düşme, hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkisi ile son fenotipik görünümü belirlediğini ileri sürmüşlerdir. Benzer olarak Haffner ve ark. (5), sendromun diğer görünümünün gelişmesinde gerçekte yüksek insulin direncinin sorumlu olduğunu vurgulayarak “insulin direnci sendromu” terminolojisini kullanmışlardır. Lipid ve karbonhidrat metabolizmasındaki

anormalliklere bağılı faktörler dizisi bulunmasından itibaren ise bu tablo “metabolik sendrom” olarak tanımlanmıştır (6). Daha sonra risk faktörlerinin ilk listesine başka komponentler eklenmiştir. Bunlar visseral obezite, hepatik steatoz ve yağ dokusu inflamasyonu, dislipidemi [küçük partiküllü düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve azalmış HDL-K], pıhtılaşma faktör aktivitesinde artma, endotelial disfonksiyon, inflamasyon ve oksidatif strese (7).

3.1.1. Metabolik Sendromun Prevalansı

Yapılan çalışmalarda ilkel toplumlara göre batılı toplumlarda, metabolik sendrom prevalansı aşırı derecede yüksek bulunmuştur (8). Farklı etnik özelliklere sahip Amerika Birleşik Devletleri’nde, Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III) 2001 tanı kriterleri (abdominal obezite, hipertrigliseridemi, düşük HDL-K, hipertansiyon ve açlık hiperglisemisi) kullanılarak metabolik sendrom varlığının araştırıldığı 20 yaş ve üzeri toplam 12.363 kadın ve erkekte oluşan toplulukta yapılan III. Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirmesi Araştırması (Third National Health and nutrition Examination Survey, NHANES III) çalışmasında MS varlığı sırasıyla erkek ve kadınlarda % 22.8 ve % 22.6 olarak açıklanmıştır. Vücut ağırlığı ile ilişkili olarak metabolik sendromun, % 4.6 oranda normal kilolu, % 22.4 oranda fazla kilolu ve % 59.6 oranda da obez erkeklerden oluştuğu görülmüş ve fiziksel inaktivite ile artan metabolik sendrom arasında ilişki bulunmuştur (9,10). 60 yaş üzeri kişilerin tamamının % 43’ünde ve tip- 2 DM olanların % 80’inde MS olduğu saptanmıştır (11). Türkiye’de ise Onat ve ark. 2002’de bir çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmada, yeni Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) kılavuzunun önerdiği kriterlerin uygulanması yoluyla Türkiye’de MS’un 30 yaş ve üstü nüfusun % 37’sinde bulunduğu tahmin edilmektedir. Aynı çalışmada MS’un koroner kalp hastası tanısı konulan 217 bireyin % 53’ünde bulunduğu, bu oranın erkeklerde % 43, kadınlarda % 64 olduğu da bulunmuştur (12).

Kozan ve ark. (13) Türkiye’de yapılmış bir diğer çalışma olan Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması’nda 47 ilde 2108’i erkek, 2151’i kadın olmak üzere toplam 4259 kişide, Türkiye genelinde ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom görülme sıklığı %33.9 olarak tespit edilmiş ve yaşın artmasıyla her iki cinsiyette metabolik sendrom görülme oranının arttığı tesbit edilmiştir. Kadınlarda metabolik

sendrom sıklığı erkeklere göre daha fazla olup, görülme oranları kadınlarda %39.6, erkeklerde % 28 olarak değerlendirilmiştir. Metabolik Sendrom'un en sık görüldüğü yaş grubu 60-69 yaş aralığı olup, bu grupta % 74.6 oranında metabolik sendrom varlığı saptanmıştır. Yine bu çalışmada, kırsal bölge (%33.9) ile kentsel bölge (% 33.8) arasında MS prevalansı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (13). Ülkemizde metabolik sendrom görülme sıklığı erkeklerde % 28, kadınlarda ise % 40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir. Türk Erişkinler Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması çalışmasına göre Türkiye’de otuz yaş üzerinde 9,2 milyon kişide MS bulunmaktadır, koroner arter hastalığı bulunan kişilerin %53’ü aynı zamanda MS hastasıdır (14).

3.1.2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Metabolik sendrom tanısında kullanılan çok farklı tanı kriterleri bulunmaktadır. Bu kriterleri standardize etme çalışmaları hala devam etmektedir. İlk defa 1998 yılında Dünya Sağlık örgütü (WHO, World Health Organization) insulin direnci kanıtına dayalı belirlediği kriterler ortaya koymuştur (15) daha sonra 2001 yılında Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP, National Cholesterol Education Program) (16) Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III, Adult Treatment Panel III) tarafından bu kriterler daha farklı bir boyut kazanmıştır (17).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından belirlenen klinik uygulamada kullanılabilecek çeşitli tanı kriterleri Tablo 1’de verilmiştir. WHO, insulin direncinin metabolik sendromun altında yatan başlıca risk faktörü olduğunu vurgulamış ve tanı için insulin direnci bulgusunu gerekli görmüştür. WHO kriterleri ile bir hastada insulin direncine ilişkin bulgu varsa, buna ek iki risk faktörü ile MS tanısı konulabilmektedir. Her ne kadar insulin direncini klinik koşullarda doğrudan ölçmek zor olsa da dolaylı kanıtların kullanımı kabul görmüştür. Bunlar, bozulmuş glukoz intoleransı (BGİ), bozulmuş açlık glukozu (BAG), tip2 DM ya da hiperinsulinemik oglisemik koşullarda bozulmuş glukoz kullanımıdır. Tanı için kullanılan diğer risk faktörleri arasında obesite, hipertansiyon, yüksek trigliseridler, azalmış HDL-K düzeyi ve mikroalbuminuri yer almıştır (15).

Tablo 1: Metabolik Sendrom için Dünya Sağlık Örgütü Tanı Kriterleri (15)

İnsülin direnci	Eşlik eden kriterler
-Tip 2 diabetes	-Kan basıncı: sistolik (≥ 140 mm Hg), diastolik (≥ 90 mm Hg) ve/veya antihipertansif tedavi
-Bozulmuş açlık glukozu	-Trigliserid (>150 mg/dL)
-Bozulmuş glukoz toleransı	-HDL: erkekte <35 mg/dL, kadında <39 mg/dL
-Açlık kan glukozu normal (≤ 110 mg/dL) olanlarda Glukoz uptake'nin hiperinsülinemik ve hiperglisemik olmayan popülasyondaki en düşük yüzdesinin altında olması	-Vücut kitle indeksi >30 kg/m ² veya -Bel-kalça oranının erkekte >0.9 , kadında >0.85 olması İdrarda albumin atılımının >20 µg/dk veya albumin /kreatinin oranının >30 mg/g olması

2001'de NCEP/ATP III, MS'un tanımlanması için alternatif klinik kriterler (Tablo 2) sunmuştur (16). ATP III tanı kriterlerinin amacı, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için daha yüksek, uzun dönem risk taşıyan ve yaşam tarzı değişikliği ile riskin azaltılabileceği kişilerin ayırt edilmesi olmuştur. ATP III kriterlerinde plazma insulin düzeyleri ve insulin direncinin tayinine veya glukoz tolerans testine gerek yoktur. Açlık kan şekerinin ≥ 110 mg/dl olması yeterli bir kriterdir. Tanı için herhangi bir faktör zorunluluğu değil, bunun yerine 5 faktörden 3'ünün varlığını esas almıştır. Bunlar abdominal obezite, yükselmiş trigliseridler, azalmış HDL-K, yükselmiş kan basıncı ve yükselmiş açlık glukozudur (bozulmuş açlık glukozu veya tip-2 DM).

Tablo 2: Metabolik Sendrom için NCEP ATPIII Tanı Kriterleri (16)

Abdominal obezite	
Erkek	>102 cm
Kadın	>88 cm
Trigliserid düzeyi	≥ 150 mg/dL (≥ 1.69 mmol/L)
Düşük HDL düzeyleri	<40 mg/dL (1.04 mmol/L)
Erkek	<50 mg/dL (<1.29 mmol/L)
Kadın	
Artmış kan basıncı	Sistolik ≥ 130 mm Hg veya Diastolik ≥ 85 mm Hg
Artmış açlık kan glukoza	≥ 110 mg/dL (6.1 mmol/L)

Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE, American Association of Clinical Endocrinology) tanı kriterleri, daha çok ATP III ve WHO kriterlerinin kombinasyonu şeklinde bir değerlendirmedir. Burada metabolik sendrom tanısı için gerekli kriterlerin sayısı verilmeyip klinisyenin yorumuna bırakılmıştır (17).

Amerikan kalp cemiyeti ve ulusal kalp, akciğer ve kan enstitüsü (AHA/NHLBI, American Heart Association and the National Heart, Lung and Blood Institute, 2005) ve Uluslararası Diyabet Vakfı (IDF, International Diabetes Foundation, 2006), ATP III tanımını değiştiren yeni kriterler yayınlamışlardır (18). ATP III tanımını klinik basitliği nedeni ile beğenmişlerdir. Hatta abdominal obezitenin, insulin direnci ile çok iyi korelasyon gösterdiğini ve bu nedenle zahmetli insülin direnci ölçümlerinin gerekli olmadığını düşünmüşlerdir. Amaç olarak IDF kriterleri, kardiyovasküler hastalık risk grubuna ek olarak tip-2 DM için yüksek riske sahip kişileri belirlemeyi hedefler (18). Tablo 3’de IDF kriteri verilmiştir.

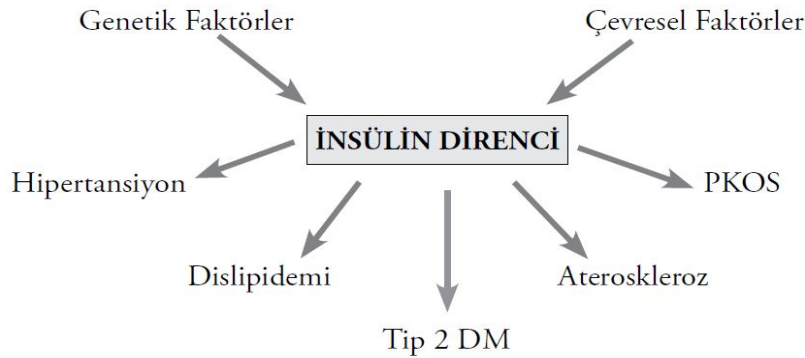
Tablo 3: Metabolik Sendrom İçin IDF Tanı Kriterleri

Santral obezite: Bel çevresinin erkekte ≥ 94 cm, kadında ≥ 80 cm olması	
Diğer kriterler (ek olarak aşağıdaki en az iki kriterin varlığı)	
Artmış trigliserid	$\geq 150\text{mg/dL}$ (1.7 mmol/L)
HDL-kolesterol	erkekte $< 40\text{ mg/dL}$ (1.0 mmol/L), kadında $< 50\text{ mg/dL}$ (1.3 mmol/L) olması veya bu lipid anormalliğine özgü tedavi alıyor olmak
Artmış kan basıncı	sistolik kan basıncının $\geq 130\text{ mm Hg}$ veya diastolik kan basıncının $\geq 85\text{ mm Hg}$ olması veya önceden antihipertansif tedavi alıyor olmak
Açlık plazma glukozu	$\geq 100\text{ mg/dL}$ (5.6 mmol/L) olması veya önceden Tip- 2 DM tanısıyla tedavi alıyor olmak.

Metabolik sendrom tanısı için çok farklı tanı kriterleri kullanılabilmektedir. Bu konuda tam bir standart oluşturulamamıştır. Ancak ATP III kriterleri klinik pratiklerinde kolaylıkla kullanabilecek, ölçülebilir bir tanımlama olarak öngörülmüştür. Basit, tek bir nedeni vurgulamaktan kaçınması gibi avantajları olması nedeniyle pek çok çalışmada kullanılmıştır. Bugün için ATP III kriterleri halen yaygın olarak kabul görmekte ve kullanılmaktadır (19).

3.1.3. Metabolik Sendromun Fizyopatolojisi

Metabolik sendromda altta yatan fizyopatoloji henüz açık değildir. Metabolik sendrom, birbirleriyle ilişkili risk faktörlerinin bir araya geldiği bir takım yıldızını ifade eder. Bu risk faktörlerinden hipertansiyon, hiperglisemi, dislipidemi ve obezitedir. Temelde sendromun baskın risk faktörleri abdominal obesite ve insulin direnci gibi görünmektedir. Ayrıca diğer ilişkili durumlar genetik nedenler, fiziksel inaktivite, yaşlanma ve hormonal dengesizlikte olabilir (15).



Şekil 1: Metabolik Sendrom Bileşenleri

3.1.4. Metabolik Sendrom Bileşenleri

Metabolik sendrom bileşenleri; insülin direnci, abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon, tip-2 DM, koroner kalp hastalığı, endotel disfonksiyonu, non-alkolik yağlı karaciğer, hiperkoagülabilité, polikistik over sendromu, subklinik inflamasyondan oluşmaktadır (19).

3.1.4.1. İnsülin Direnci

İnsülin, karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek, hepatik glukoz üretimini baskılamak, glukozu kas ve yağ dokusu gibi, periferik dokular da hücre içine taşıyarak, glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direnci ise, insülinin glukozu hücre içine gönderme etkisinin azalması veya kaybolması olayıdır (20). İnsülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine karşı direnç oluşarak, karaciğer kaynaklı glukoz yapımı artar, kas ve yağ dokusuna insülin aracılığıyla olan glukoz alımı azalır. Bu olay sonunda kanda artan glukoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsulinemi birlikte oluşur. Bu özellik insülin direncinin en göze çarpan tablosudur (15).

Diyet içeriği ile MS arasında bağlantı bulunmaktadır. Son zamanlarda diyetle alınan fruktoz, obezite ve MS'un diğer komponentlerine neden olan çevresel faktörlerden biri gibi görünmektedir (21). Yüksek fruktoz tüketimi ile MS modeli oluşturulabilmektedir. Bu model, farelerde hipertansiyon, hipertrigliseridemi, hiperinsulinemi ve insülin direncini oluşturmaktadır. Çünkü fruktoz, glukozla göre daha lipojeniktir ve genellikle trigliserid (TG) seviyelerini daha fazla yükseltir (22,23). Endotelial disfonksiyonunda insülin direncinde önemli faktör olduğu bilinmektedir. Endotelde vazodilatasyonu sağlayan, asetilkolin etkisi ile gerçekleşen nitrik oksit (NO) artışıdır. Bu durum ürik asit tarafından bloke edilmektedir. Ürik asitle oluşturulan endotelial disfonksiyon sonucu nitrik oksit üretiminin azalmasının, fruktoz ile beslenmiş ratlarda insülin direnci gelişimine yol açabileceği vurgulanmıştır (24). Diğer taraftan renal arteriyoller hasar, glomeruler hipertansiyon ve kortikal vazokonstriksiyonun da hiperurisemiye bağlı geliştiği bildirilmiştir (25).

İnsülin direncinin özelliklerinden biri de artmış plazma serbest yağ asitleri (SYA) konsantrasyonudur. SYA, karaciğerde trigliserid birikmesini uyarır. SYA'nın

hem kas dokusunda glukoz alımını azaltmak hem de karaciğerden glukoz çıkışını arttırmak yönünde insulin karşıtı etkiler gösterdiği ortaya konulmuştur (26).

İnsulin direncinin ölçümü pratikte oldukça zordur. İnsulin duyarlılığını ölçmek için insulin duyarlılık indeksleri, insulin-glukoz-C-peptid oranları, oral glukoz tolerans testi, insulin tolerans testi, hiperinsulinemik oglisemik klemp testi, insulin direncinin değerlendirildiği homeostatik model (HOMA-IR) gibi çeşitli teknikler önerilmiş ve kullanılmıştır (27). Bunlar arasında altın standart insülinin intravenoz olarak sabit bir hızda infuze edildiği ve kan glukozunun sık aralıklarla ölçüldüğü oglisemik klemp tekniğidir. Glukoz infuzyonunun plato hızı insülin duyarlılığı için kritik ölçümdür. Ancak bu yöntem de invaziv olup deneyimli kişilerin varlığını gerektirdiğinden sık kullanılamamaktadır (28). Bu nedenlerden dolayı belirlenmesi kolay olan ve taramalarda sıklıkla kullanılabilen HOMA-IR formülü geliştirilmiştir (29).

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık serum insulin düzeyi } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Açlık serum glukoz düzeyi } (\text{mmol/l}) / 22,5$$

3.1.4.2. Diyabetes Mellitus

Diyabetes Mellitus pankreasın insülin salgısının mutlak veya nisbi yetersizliği ya da insülin rezistansı sonucu oluşan, hiperglisemi ile seyreden karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterli bir endokrin ve metabolizma hastalığıdır. Akut ve kronik komplikasyonları ile ölüme neden olabilen DM, eski çağlardan beri bilinmekte ve günümüzde de önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Diyabetes mellitus, karbonhidrat metabolizmasının heterojen ve primer bir hastalığı olup, çeşitli etyolojik faktörler nedeniyle oluşan, mutlak veya göreceli insülin eksikliği, insüline direnç veya her ikisinin sonucu olarak gelişen, hipergliseminin ana belirleyici olduğu metabolik bir hastalıktır. Tüm diyabet hastalarının % 80–90'ını tip 2 DM oluşturmaktadır ve toplumda sıklığı giderek artmaktadır. DM'nin akut metabolik komplikasyonlarının kontrol altına alınmasında önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen vasküler komplikasyonları nedeniyle önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Görme kaybı, böbrek yetersizliği ve ayak amputasyonu nedenlerinin başında diyabet gelmektedir (30).

3.1.4.2.1. Bozulmuş Glukoz Toleransı

Bozulmuş glukoz toleransı (IGT) tanısı açlık plazma glukozu 126 mg/dL'nin altında bulunan hastalarda oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile konulmaktadır. Açlık plazma glukozu normal olan hastalarda OGTT 2. saat değerinin 140 mg dL den yüksek, fakat 200 mg/dL den düşük olması bozulmuş glukoz toleransı olarak tanımlanmaktadır. Böyle hastaların yaklaşık % 30'unda 10 yıl içinde aşikâr diyabetes mellitus gelişme riski mevcuttur. Bozulmuş glukoz toleranslı hastalarda diyabetes mellitusun makrovasküler komplikasyonları yani aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişme riski yüksektir ve insülin direnci sendromunun bir komponenti olarak da ortaya çıkabilir (30).

3.1.4.2.2. Bozulmuş Açlık Glukozu

Yeni bir antite 'bozulmuş açlık glukozu'dur. Açlık kan glukozu 126 mg/dL'nin altında fakat 100 mg/dL'nin üzerinde olan hastalarda insülin salınımının ilk fazı bozulmuş olabilir ve diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişme riski yüksektir (30). Tablo 4'de DM için tanı kriterleri verilmiştir.

Tablo 4: Diabetes mellitus tanı kriterleri

A. Açlık plazma glukoz değerlerine göre;	• Açlık plazma glukozu <100 mg/dl = normal • Açlık plasma glukozu 100-125 mg/dl = bozulmuş açlık glukozu (BAG) • Açlık plazma glukozu $\geq$126 mg/dl = diabetes mellitus
B. OGTT değerlerine göre;	• 2. saat plazma glukozu <140 mg/dl = normal • 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl = bozulmuş glukoz toleransı (BGT) • 2. saat plazma glukozu $\geq$ 200 mg/dl = diabetes mellitus

3.1.4.3. Abdominal Obezite

Günümüz insanın en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelen obezite, dünyadaki hızlı prevalans artışı ve beraberinde getirdiği hastalık riskleri nedeniyle

güncelliğini korumakta olan bir konudur. Tüm dünyada obezite hem bireyler hem de toplumlar üzerinde ciddi derecede olumsuz tıbbi, sosyal ve ekonomik etkiler yapmaktadır. Obezite oluşumunda, medikal, sosyokültürel, çevresel, kalıtsal birçok etmen rol oynamaktadır. Özellikle sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda teknolojinin gelişmesine bağlı olarak fiziksel aktivite yetersizliği ve beslenme alışkanlıklarının değişmesi obezitenin esas çevresel nedenlerini oluşturmaktadır. Sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda ise, özellikle uygun gıda bulma olanaklarının kısıtlı olması kişileri tek yönlü beslenmeye götürerek, obezite insidansında artışa yol açmaktadır (31).

Obezite düşük derecede sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Obezlerde resistin, adiponectin, ghrelin, leptin ve C-reaktif protein (CRP), İnterlökin-6, TNF- α , fibrinojen gibi inflamasyon belirteçlerinin, insülin direnci ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (32,33).

Tip-2 DM hastalarının %80'inin obez olması nedeniyle obezitenin tip-2 DM için önemli bir risk faktörü olduğu söylenebilir. Obezitenin kendisinin mi tek başına glukoz intoleransına yol açtığı yoksa başka bir faktörün mü hem obeziteye hem de diyabete neden olduğu ise kesin olarak açıklanmış değildir. Ancak günümüzde daha çok kabul edilen görüş, obezitenin tip-2 DM'da mevcut olan hepatik insülin rezistansını ağırlaştırdığıdır (32).

Obezitede yağ dağılımına göre android (erkek-santaral-viseral) tip ve jinoid (kadın) tip olmak üzere iki farklı grup tariflenir. Bel/kalça oranı (BKO), erkekte $>0,95$, kadında $>0,80$ olması android yani santral obeziteye işaret eder. Yapılan araştırmaların çoğu vücut yağ dağılımının etkisi ve özellikle viseral yağın rolüne odaklanmıştır. Santral obezite; hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci, diyabet, kardiyovasküler hastalıklardan ve erken ölümden sorumlu bir durumdur. Riskin ortaya çıkmasında yağ miktarından daha çok abdominal yağ miktarının önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (33).

Beden Kitle İndeksi (BKİ) 1835 yılında Qutelet tarafından ilk kez tanımlanmıştır ve ağırlık (kg) / boy (m)² formülü ile hesaplanır. Genel olarak BKİ'nin 30 kg/m²'nin üzerinde bulunması obezite kriteri (Tablo 5) kabul edilmektedir (34).

Tablo 5: BKİ Değerlerine Göre Aşırı Kilolu ve Obezite Sınıflandırması

Düşük kilo	<18.5
Normal aralık	18.5-24
Aşırı kilo	>25
Preobez	25-29.9
Obez sınıf I	30.0-34.9
Obez sınıf II	35.0-39.9
Obez sınıf III	>40

Yapılan çalışmalar abdominal obez hastalarda HDL-kolesterol düzeylerinde azalma olduğunu göstermektedir. Abdominal obezitede HDL3'ün, HDL2'ye dönüşümünü uyaran lipoprotein lipaz enzim düzeyleri azalmış, aksine HDL2'nin HDL3 haline dönmesini uyaran hepatik trigliserid lipaz enzim düzeyleri artmıştır. Bu nedenle abdominal obezite vakalarında görülen HDL azalması başlıca plazma HDL2 düzeylerindeki azalma nedeniyle olmaktadır. HDL3 düzeyleri ise normal veya artmış olarak bulunmuştur. Abdominal BT ile belirlenmiş visceral yağ miktarı yüksek olan gerek erkek ve gerekse kadın hastalarda, HDL kolesterol ve HDL2 düzeylerinde azalma görülmektedir (35).

Allison ve ark. yaptığı çalışmalarda, vücut yağ dağılımı tipi ile plazma total kolesterol ve LDL kolesterol değerleri arasında genellikle ilişki bulunmadığını veya zayıf düzeylerde olduğunu göstermektedir. Abdominal obezite vakalarında VLDL ve trigliserid düzeyleri artmış olarak bulunur. VLDL düzeylerinin yüksek olması LDL-kolesterol düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır. VLDL ve trigliserid düzeylerinin yüksek olması ise HDL-kolesterol düzeylerinin düşük olmasına neden olmaktadır. Genel olarak LDL kolesterol majör aterojenik lipoprotein kabul edilmesine rağmen, lipolitik artıklar ve bunlar arasında yer alan ara dansiteli lipoprotein (IDL) ve lipoprotein (a) (Lp(a)), yüksek aterojenik özelliğe sahip lipoproteinlerdir. Lp(a) normalde LDL-K düzeyinin %10-15'ini oluşturmasına

rağmen miktarı abdominal obezite gibi patolojik durumlarda orantısız olarak yükselir ve belirgin bir risk faktörünü oluşturular (35).

3.1.4.4. Hipertansiyon

Günümüzde prospektif randomize kontrollü çalışmaların ışığında hipertansiyon için kan basıncı sınırı 140/90 mmHg kabul edilmektedir, çünkü bu sınırın üzerindeki insanlara tedavi verilmesi ile sağlanan fayda tedaviye bağlı risklerden daha fazladır. Sistemik kan basıncı, kalbin kanı sistemik dolaşıma pompalaması sırasında kanın arter üzerinde oluşturduğu basıncı anlatır. Kan basıncı, kardiyak atım x periferik vasküler direnç olarak basitçe formüle edilebilir (36).

Hipertansiyon epidemiyolojik olarak önemli bir halk sorunudur. Erişkin popülasyonunun yaklaşık dörtte birini etkileyen hekim başvuruları arasında en sık nedenlerden biri olmanın yanında, inme, myokard infarktüsü, kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı, aort diseksiyonu ve kronik böbrek yetersizliği için bilinen en yaygın tedavi edilebilir risk faktörüdür. Hipertansiyonun tedavi edilmesiyle beraberinde gelen mortalite ve morbiditenin belirgin olarak azaldığını ortaya koyan tartışmasız bilimsel kanıtların çokluğuna rağmen, hipertansif hastalar, en ileri sağlık hizmeti sunan ülkeler de dahil olmak üzere tüm dünyada yetersiz tedavi edilmektedir (36,37).

Son yıllarda inme, kalp ve böbrek yetersizliği insidansındaki artış ile koroner arter hastalığı mortalitesindeki azalmanın durması gibi istenmeyen eğilimlerin ortaya çıkmasındaki en önemli etkenlerden biri de hipertansiyonun yetersiz tedavi edilmesidir. Son güncel kılavuz olan JNC (Joint National Committee) nin 7. raporuna göre sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzerinde ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg veya üzerinde olması hipertansiyon olarak tanımlanmıştır. Hipertansiyon sınıflaması tanı, tedavi ve korunmanın planlanmasında önem arz etmektedir. Bu nedenle araştırmalar ışığında sürekli olarak güncel kılavuzlar geliştirilmektedir. Bugün için en çok Avrupa Hipertansiyon Derneği Avrupa Kardiyoloji Derneğinin 2003'te yayınladığı Arteryel Hipertansiyona Yaklaşım ve Tedavi Kılavuzu (ESH/ESC 2003) ile Yüksek Kan Basıncının Önlenmesi, Saptanması, Değerlendirilmesi ve Tedavisi için Yedinci Ortak Ulusal Komite Raporu (JNC7) kılavuzlarındaki sınıflamalar kullanılmaktadır. Bu sınıflamalar Tablo 6'da verilmiştir (38).

Tablo 6: Kan Basıncına Göre Hipertansiyonun Sınıflaması

Kan Basıncı Sınıfı SKB mmHg, DKB mmHg
Normal < 120 < 80
Prehipertansiyon 120–139 , 80–89
Evre 1 Hiperansiyon 140–159 ,90–99
Evre 2 Hipertansiyon ≥ 160 , ≥ 100

Hipertansiyon ve obezite arasındaki ilişki tam olarak belirlenmiştir. Framingham kalp çalışmasında gösterildiği gibi erkeklerde ve kadınlarda hipertansiyon prevalansı vücut ağırlığındaki artış ile birlikte artmaktadır. Çoğunlukla obez gruplarda hipertansiyonprevalansı %50'lere yaklaşır. Obezite ile ilişkili hipertansiyonun patofizyolojisi karmaşıktır. İnsülin direnci, leptin, tuza duyarlılık ve uygunsuz sempatik sinir sistemi aktivitesi kan basıncının yükselmesinde rol oynamaktadır. İnsülin direnci ve hipertansiyon poligenik hastalıklardır. İnsülin direnci iskelet kaslarında glukozun kullanımının azalması ile karakterizedir. İnsülin direncinin hipertansiyonun bir nedeni mi olduğu yoksa her iki hastalığın temel bir defektten mi kaynaklandığı tam olarak yanıtlanamamıştır (39).

3.1.4.5. Aterojenik Dislipidemi

Metabolik sendromda; trigliserit (TG) yüksekliği, HDL-K düşüklüğü ve LDL yüksekliği şeklinde 'Lipid triadı' veya 'Aterojenik lipoprotein fenotipi' veya 'Aterojenik dislipidemi' denen lipid profili ortaya çıkmaktadır. Bu durum insülin direnci sonucu oluşmaktadır. Normalde insülin, hormon duyarlı lipazı inhibe ederek ve glukozun yağ hücresi içine girmesini arttırarak, TG sentezi ile, bu hücrelerdeki TG'leri dengede tutmaktadır. İnsülin direncinde ise bu denge bozulmakta ve yağ hücrelerinden daha fazla SYA'i salınımı olmakta, bunlar da karaciğerde birirmektedir Apolipoprotein B, TG, orta dansiteli lipoprotein düzeyleri ortaya çıkan anomaliler nedeni ile artarken, HDL kolesterol düzeyi düşer ve aterojenik profil oluşur. İnsülin direnci olduğunda visseral adiposit lipolitik hormonların metabolik etkilerine daha duyarlıdır. Serbest yağ asitleri karaciğere gelir ve trigliserid ve

trigliseridlerden zengin VLDL sentezi için substrat artımı olur. TG-VLDL, küçük yoğun LDL dönüşümü meydana gelir. Kolesterol arteriel duvarda birikir ve oksidasyona eğilimi artar. Proaterojenik özellikler vasküler endotelial fonksiyonlarını bozar. Dolaşımda serbest yağ asidi konsantrasyonunun artışı endotel disfonksiyonuna neden olur. Nitrik oksit sentetaz yolu ile endotel bağımlı vasodilatasyon fonksiyonu bozulur. İnsülin direnci ile birlikte dislipidemi, hipertansiyon, hiperkoagulabilite ve proinflamatuvar aktivite endotel hasarına ve aterosklerozis ile makrovasküler hastalığa yol açar. Görüşler aterosklerotik komplikasyonların altında yatan patogenezin endotelial disfonksiyon olduğu yönündedir. Dolaşımda adezyon moleküllerinin artması, asimetrik dimetil arginin düzeyinin artması (endotelial NO sentazın endojen inhibitörü), plazminojen aktivatör-inhibitör 1, fibrinojen, CRP ve lökosit düzeylerinin artması vasküler hasarın oluşmasına katkıda bulunmaktadır (40).

3.1.4.6. Koroner Arter Hastalığı

Metabolik sendrom erken oluşan ateroskleroz için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendromlu hastalarda kardiyovasküler hastalık riski 3 kat artmıştır. Kardiyovasküler mortalite metabolik sendromlu hastalarda %12 iken, metabolik sendromu olmayanlarda bu oran %2.2 dir (41).

3.1.4.7. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer

İnsülin direnci karaciğerde basit yağ birikiminden (hepatosteatoz), transaminaz yüksekliği (steatohepatit), hatta siroza kadar uzanabilen bir seyir izler. Obezlerin % 75'inde hepatosteatoz, % 20'sinde steatohepatit, % 2'sinde siroz gözlenir (41).

3.1.4.8. Polikistik Over Sendromu (PCOS)

İnsülin direnci ile ortaya çıkan kronik anovulasyon ve hiperandrojenizmle karakterizedir. % 40 olguda bozulmuş glukoz toleransı veya aşikar DM görülür. Erken yaşlarda kardiyovasküler hastalık görülme riski artmıştır (41).

3.1.4.9. Subklinik İnflamasyon

C-reaktif protein düzeyleri, abdominal obezite, trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü ve kan glukozu gibi metabolik sendrom bileşenleriyle korelasyon gösterir.

Metabolik sendromlu vakalarda, CRP düzeyleri arttıkça kardiyovasküler risk artar. Bu akut faz cevabının, zeminde varolan bir subklinik inflamasyonu yansıttığı ve bu sürecin progresif olarak DM ve ateroskleroz gelişiminden, hatta plak rupturundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (41).

3.1.4.10. Endotel Disfonksiyonu

Vasküler endotel, normal koşullar altında birbirini dengeleyen vazodilatör (nitrik oksit) ve vazokonstriktör (anjiyotensin II) faktörler salan aktif endokrin bir organdır. Vasküler endotelin bu iki fonksiyonu arasındaki dengenin kaybı endotel disfonksiyonu olarak tanımlanır. Metabolik sendromun klinik belirtileri ortaya çıkmadan önceki dönemlerde endotel disfonksiyon geliştiği gösterilmiştir. Endotel disfonksiyonunun tayini için en sık başvurulan noninvazif yöntem, brakial arterde akıma bağlı dilatasyonun doppler US ile ölçümüdür (41).

3.1.4.11. Hiperkoagülabilite

İnsülin direnci, plazminojen aktivator inhibitör-1, koagulan sistem bileşenleri (Faktör- VII, Faktör-VIII ve Von-Willebrand Faktör) ve fibrinojen düzeylerini yükselterek makrovasküler hastalık riskini artırır (41).

3.1.5. Metabolik Sendromun Klinik Yansımaları

Metabolik sendromu oluşturan ana komponentleri dışında temelinde insülin direncinin rol oynadığı düşünülen birçok klinik tablo da bu sendromun klinik yansımaları olarak kabul edilmektedir (42).

3.1.6. Metabolik Sendrom ile Kardiyovasküler Hastalık ve Tip-2 DM İlişkisi

Birçok çalışmada MS'un KVH ve tip 2 DM için artmış yüksek riske sahip olduğu görülmüştür (43). MS bileşenlerinden her biri, bu hastalıklar için bağımsız risk faktörüdür. Dolayısıyla bu her bir yüksek risk grubu varlığı, hastalığın artan yüksek riskine işaret eder. Ancak MS varlığının, KVH ve tip-2 DM riskine sahip bireyleri teşhis etmede en etkili yol olup olmadığı açık değildir. Başlangıçta diyabeti olmayan San Antonio Kalp Çalışma katılımcıları ve benzer özelliklere sahip Mexico City Diyabet Çalışma katılımcıları ile yapmış olduğu bir çalışmada, MS varlığının

ilerde yüksek veya düşük KVH gelişme riskini belirlemede Framingham risk skorlamasına göre zayıf kaldığı görülmüştür (44). Aynı zamanda tip-2 DM riskini belirlemede de bu amaçla geliştirilmiş San Antonio Kalp Çalışma modeline göre daha az efektif bulunmuştur. Bu durum Wannamethee ve ark. (45)'nın yaptığı bir çalışma ile teyit edilmiştir. Bu araştırmacılar, MS ile KVH, strok ve tip-2 DM belirteçlerini karşılaştırmışlardır. Sonuçta, Framingham risk skorlamasının KVH ve strok için MS ile karşılaştırıldığında daha belirleyici olduğunu, tip-2 DM için ise zayıf kaldığını saptamışlardır. Ancak Framingham risk skorlamasının tip-2 DM için geliştirilmediğinin dikkate alınması gerektiğini vurgulamışlardır. Öte yandan McNeill ve ark. (46), yapmış olduğu bir çalışmada MS'un Framingham risk skorlamasına göre küçük bir avantaja sahip olduğunu ve ilave bir değişken olduğunu saptamışlardır. KVH için yaş, sigara ve LDL-K, tip2 DM için aile öyküsü gibi farklı risk faktörlerine ek olarak bu hastalık grupları için diğer birçok risk faktörünü içermesi nedeni ile MS, önemli bir belirleyici olduğu görülmüştür. Özellikle tip-2 DM için yüksek risk grubunu belirlemede, basit, klinik kullanımının rahat olması nedeni ile MS, bu zamanda özel bir yere sahiptir. Obezitenin tanımı, farklı ölçütler göz önüne alındığında, tartışmalı olsa bile MS ile ilişkili olarak, KVH ve tip-2 DM için belirleyici olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda farklı etnik özelliklere sahip gruplarda benzer intra abdominal yağ kitlesine sahip bireylerin farklı riskler taşıdığı görülmüştür (47). Hatta vücut kitle indeksi veya bel çevresi ile şişmanlık arasında da farklı etnik gruplar arasında farklı ilişkiler gözlemlenmiştir. Örneğin yapılmış bir çalışmada Singapur populasyonunda bireylerin, aynı vücut yağ kitlesine sahip olmalarına rağmen, Kafkas toplumu ile karşılaştırıldığında daha şişman yapıya sahip oldukları görülmüştür (48). Bel çevresi ölçümü değerlendirmeye alındığında ise aynı bel çevresine sahip bireylerin farklı etnik gruplarda farklı miktarda intra abdominal yağ kitlesi taşıdıkları saptanmıştır (49,50). Bir çalışmada, santral obezitesi olmayan erkeklerin % 10-13'u ve kadınların % 2-4'ünde MS'un üç veya üzerinde özellik taşıdığı görülmüştür (51). İlave olarak KVH için risk düzeyleri, obezitesi olan ve olmayan MS'lu bireylerde benzer bulunmuştur (52). Dahası insulin direnci ve hipergliseminin daha fazla oranda görüldüğü MS'lu bireylerde obezitenin varlığı, bir on şart olarak görülmektedir (53).

3.1.7. Metabolik Sendromun Tedavisi

ATP III, MS tedavisinde öncelikle kilo verme ve fiziksel aktiviteyi arttırmaya yönelik yaşam tarzı değişikliklerinin tedavide kullanılmasını önermektedir. İlave olarak her bir bileşenin ayrı ayrı kontrolü ile diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ana hedefi oluşturmaktadır. Öncelikle yaşam tarzı değişiklikleri sağlanmalıdır. Kilo kaybı ile MS'un her bir komponentinde düzelme sağlanarak, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerin azaltılabileceği gösterilmiştir (54). Yapılan bir çalışmada MS'u olan veya olmayan hafif hipertansiyonu olan hastalarda hipertansiyonu durdurmaya yönelik diyet uygulananlar ile uygulanmayanlarda davranış değişikliklerinin etkileri incelenmiştir (55). Sonuçta tek başına yoğun davranış değişikliği, MS'u olanlarda, olmayanlara göre tansiyonu düşürmede daha az etkin bulunmuş ve MS'u olanlarda daha etkin bir davranış değişikliği yapmak gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) ve anjiyotensin reseptörblokerleri (ARB) gibi antihipertansif ajanlarla hipertansiyonun tedavisinin hem nondiyabetik hem de diyabetik hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmada etkili olduğu pek çok çalışmada gösterilmiş olup hedef kan basıncı düzeylerine ulaşmak için antihipertansif tedavi uygulanmalıdır. Anjiyotensin II blokaj ajanları (ACEi ve ARB), klinik ve deneysel çalışmaların her ikisinde de farklı renal hastalıklardaki glomerulosklerozun oluşumu ve gelişiminde azalmaya yol açan antihipertansif ve antiproteinurik ilaçlar olarak kullanılmışlardır (56,57). Ayrıca ACEi'nin, hipertansiyonun hedef organ hasarından koruduğu gözlenmiştir (58). Diyabetik ve nondiyabetik kronik proteinurik nefropati üzerinde ACEi'nin faydalı etkilerini açıklayacak mekanizmalar açık değildir (59,60). ACEi'nin renoprotektif etkileri, antihipertansif etkilerinden bağımsız RAS blokajına bağlı glomeruler hipertansiyonu ve proteinuriyi azaltması ile ilişkilidir (61,62).

Dislipidemi tedavisi için NCEP, statinleri ilk kullanılacak ilaçlar olarak önermektedir. Statin tedavisinde hedef, LDL kolesterolu düşürürken diğer yandan HDL kolesterolu arttırmak, TG düzeylerini de azaltmaktır. Dislipidemi tedavisinde uygun hedef LDL düzeylerine ulaşmaya çalışılmalıdır. MS'u olan ve olmayanlarda agresif statin tedavi uygulamasının karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda, KVVH olay risk

azalması benzer bulunmuştur. Statin tedavisi ile risk azalması daha büyük saptanmamıştır (63,64). Ancak bununla beraber bazı çalışmalar ise göstermiştir ki; MS'u olanlarda KVH olay riski daha yüksek olmakla birlikte agresif statin tedavisi ile risk azalması da daha fazladır. Benzer durum nikotinik asit ile yapılmış çalışmalarda da kaydedilmiştir (65). Bu durum fibrat tedavisinde farklı gözlemlenmiştir. Bezafibrat ile yapılmış bir çalışmada, tüm populasyonda koroner arter hastalığı olan bireylerde KVH olay ve kardiyak mortalitede bir azalmanın olmadığı saptanmış iken, MS'u olanlarda farklı olarak mortalitede azalma olduğu görülmüştür. Sonuç olarak benzer çalışmaların analizleri, 4 veya 5 metabolik risk faktörü olan hastalarda risk azalmasının daha belirgin olduğu kanaatine varmıştır (66).

3.2. Fruktoz

Birçok meyve, sebze ve balda bulunun bir monosakkarittir. Fruktoz 2. karbona bağlanmış bir keton grubu taşıyan 5 karbonlu halkaya sahip yapıdadır. Glukoz 6 karbonlu ilk karbondaki aldehit grubu taşıyan bir yapıdadır. Fruktoz aynı zamanda sükroz şeklinde disakkarit olarak da yiyeceklerde bulunur. Sükroz içinde fruktoz ve glukoz α (1 $\rightarrow$ 2) glikozit bağı ile bağlıdır. Fruktoz GLUT5 ile enterositlere alınmaktadır burada enerjiye ve sodyum kotransportuna ihtiyaç yoktur. Enterosit bazolateral membranından sistemik dolaşıma ise GLUT2 ile taşınmaktadır. Bazı kişilerde fruktoz emilimi diğerlerinden daha az olabilmektedir (67).

Fruktozun intestinal absorpsiyonu kolaylaştırılmış difüzyonla glukoz absorpsiyonu ise aktif transportla olmaktadır. Bu nedenle fruktoz glukozla kıyasla iki kat daha hızlı emilmektedir. Sükrozun absorpsiyonu ise öncesinde bir hidroliz basamağını gerektirmektedir. İn vitro çalışmalarda sükrozdan ayrılan glukozun serbest glukozla göre daha hızlı emildiğini göstermiştir (67).

Fruktoz portal dolaşımla hızla karaciğere gelir. Hepatositlere GLUT2 ile taşınır. Fruktokinaz ile fosfatlanır. Fruktokinaz fruktoz için düşük bir K_m ve yüksek bir V_{max} değerine sahiptir ve hemen tamamen fruktoza spesifik bir enzimdir. Fruktokinaz hız kısıtlayıcı enzimdir. Fruktoz metabolizmasında görevli diğer enzimler aldolaz B ve triokinazdır. Fruktoz metabolizması insülin, ATP ve sitrat

kontrolünden bağımsız olduğu için trioz fosfatlar hücre içinde birikir bu sırada ATP kullanımına bağlı olarak ATP hızla azalırken ADP ve AMP düzeyleri artar. Trioz fosfatlar pürivata çevrilir ve kreps siklusuna katılır bir kısmı ise laktata çevrilip kan dolaşımına verilir. Trioz fosfatlar glukoneogenezle glukoz üretimine (%20-50 kadardır kana salınır) ve glikojen sentezine (%17) de katılır. Fruktozun en son olarak bir kısmı da yağ asiti ve trigliserit sentezine katılır (68).

Fruktozun hemen tamamı portal dolaşımla karaciğere gelir ve burada metabolize edilir bu nedenle ekstrahepatik özellikle de böbrek ve yağ dokularının fruktoz metabolizmasındaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Kandaki miktarları da bu nedenle mikromolar düzeylerinde kalmaktadır. Yağ dokusunda fruktoz kullanımı daha belirgin olmakla birlikte kas dokusunda da fruktozun reseptörü bulunmakta ve burada da fruktoz kullanılmaktadır (68).

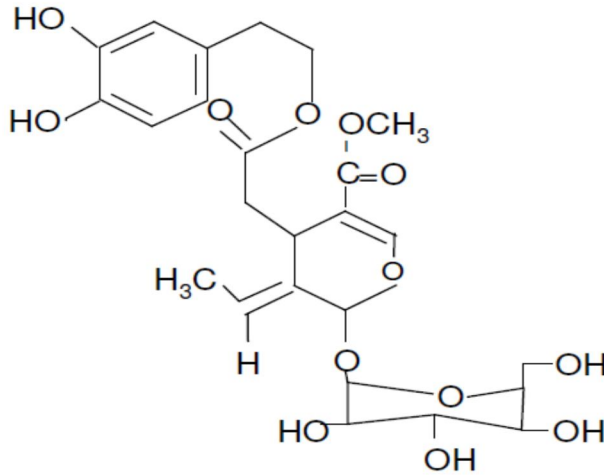
Fruktoz ve glukozun glisemik indeksleri kıyaslandığında fruktozun 19-20 glukozun ise 100'dür yani fruktozdan beş kat daha yüksektir. Fruktoz yüklemesinden sonra kanda nonesterifiye yağ asiti düzeyinin azalması adipoz dokuda lipolizin inhibe edildiğinin bir göstergesidir. Fruktoz yüklemesinden sonra kanda artan laktat düzeylerinin de adipoz dokuda lipolizi inhibe ettiği düşünülmektedir (67).

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalar yüksek fruktoz diyetinin insulin direnci oluşturduğunu göstermiştir. Fruktoz kısa bir periyod içinde insulin sekresyonunu stimüle etmemesine rağmen uzun bir periyod içinde insülin direncinin, obezitenin ve hiperinsülineminin gelişmesine neden olmaktadır. Araştırmacılar insulin direnci, artmış açlık insülin konsantrasyonu ve glukoz intoleransı arasında klasik bir ilişkinin varlığına işaret etmektedirler. Bu ilişkiye neden olan ana faktörün fruktoz ile beslenme sonucu yağ asidi konsantrasyonundaki değişimlerdir. Esterleşmemiş yağ asitlerinin deneysel olarak kullanılması hem β hücre fonksiyonları üzerinde zararlı etkiye sahiptir ve hem de intramyosellüler lipid içeriğini arttırarak insülin direnci gelişimine neden olmaktadır. İnsülin direnci gelişenlerde yağ asitlerinin hücrede mitokondriyal oksidatif fosforilasyon kapasitesinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Oksidasyon kapasitesindeki azalma hücre içinde yağ asidi metabolitlerinin artmasına ve insülin sinyallerinin bozulmasına neden olur (69,70).

Yapılan birçok hayvan çalışmasında da fruktozun hücre içinde insülin direnci gelişiminde rol oynayan JNK (c-Jun NH2-terminal kinaz)'nin aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Yüksek fruktozla beslenme intestinal floranın içeriğini değiştirmekte duvar permeabilitesini arttırmakta buna bağlı olarak ta serumda bakteriyel lipopolisakkarit ve endotoksinlerin düzeyi artmaktadır. Bu durum inflamatuvar sitokinlerin artması ve insülin duyarlılığında azalma ile sonuçlanmaktadır. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada yüksek fruktozla beslenen hayvanlardan bir kısmına antibiyotik profilaksisi uygulandığında karaciğerde steatoz gelişiminin önlendiği gözlemlenmiştir (71).

3.3. Oleuropein

Zeytin ağacı önemli biyolojik özelliklere sahip fenolik maddelerce zengin olup, bu fenolik bileşenlerin başlıcası oleuropeindir (72). İlk kez 1908 yılında Bourquelot ve Vintilesco tarafından keşfedilen bu bileşiğin yapısı ancak 1960 yılında tanımlanabilmiştir (73). Buna göre oleuropein, elenolik asit ve hidroksitriosolün heterozidik esteridir (Şekil 2).



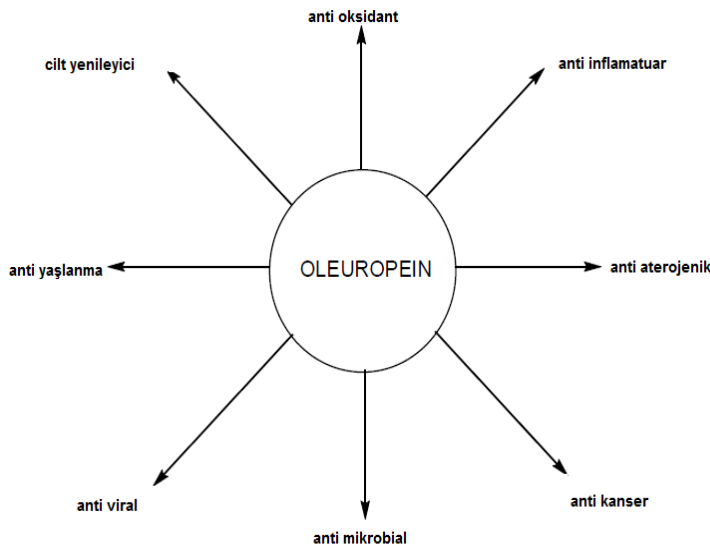
Şekil 2: Oleuropeinin Kimyasal Yapı Formülü (74)

Oleuropein, zeytin meyvesinin ilk dönemlerinde meyvede daha fazla bulunan, olgunlaşmanın ilerlemesi ile zamanla metabolize olarak miktarı azalan ve meyveye acılık veren bir maddedir (75). Olgunlaşmamış zeytinlerde oleuropein, meyve ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır. Meyve olgunluğa eriştiği zaman,

oleuropein içeriği azalır. Zeytin meyvesinin oleuropein içeriği, genç meyvedeki kuru maddenin %14'üne erişebilmektedir(76).

Zeytinin hasattan hemen sonra tüketilebilir nitelikte olamamasından sorumlu olan bu glikozit suda çözünebilme özelliğine sahiptir. Enzimatik hidroliz yönteminde oleuropein β -glikozidaz enzim aktivitesiyle glikoz ve oleuropein aglikona parçalanmakta, daha sonra estera z enziminin etkisiyle hidroksitriosol ve elenolik asit oluşmaktadır (77).

Yüzyıllarca yaşayabilme özelliğine sahip olan zeytin ağacının ürünleri sağlığa yararlı etkileri ile uzun zamandır bilinen gıda maddeleri arasındadır (78). Bu ürünlerin yapılarında bulundurdıkları oleuropeinin antioksidan, antimikrobiyel, antienflamatuar, antiaterojenik, antikarsinojenik, antiviral aktiviteler dahil olmak üzere çok sayıda farmakolojik özelliğe sahip olduğu birçok çalışmada ortaya konmuştur (Şekil 3) (79,80).



Şekil 3: Oleuropeinin Etkileri

3.3.1. Antikanserojenik Etki

Zeytin ağacından veya yaprağından elde edilen toksik özellikte olmayan oleuropein maddesi, kanseri önleyen bir etkiye sahiptir. Oleuropein; kanserli hücrelerin etrafını geri dönüşümsüz olarak sararak çoğalmalarını, yayılmalarını ve başka bölgelere sıçramalarını engellemektedir. Belirli bir dozda ilaç şeklinde alımıyla da, ileri derecedeki kanserli hücrelerin kas liflerini parçalayarak

çoğalmalarını önlemektedir (81). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ekstraktın kullanılmasıyla kötü huylu tümörlerin 9-12 gün içerisinde gerilediği gözlenmiştir. Radyasyona maruz kalarak gen değişikliği sonucu oluşan kanserli hücrelerin önlenmesinde de oleuropein etkili bir maddedir. X ışınlarına maruz kalınmasının öncesinde ve sonrasında oleuropeinin, kromozom yapısını koruyarak kanser oluşumunu engellediği tespit edilmiştir (81).

3.3.2. Kardiyovasküler Etki

Zeytin yaprağı ekstraktının; kan basıncını düşürücü, kalp ritmini düzenleyici özelliği ile koroner kan akışı üzerine olan olumlu etkisi ve kardiyovasküler sistemde de birçok hastalığı önlediği ortaya çıkmıştır (82).

Oleuropein, antioksidan özelliği sayesinde LDL kolesterolünün okside olmasını önlemekte ve damar sertliği oluşumunu azaltmaktadır. Toplam kolesterol ve trigliserid miktarını düşürmektedir. Damarlarda trombositlerin birleşip kümeleşmesini engeller, anjiyotensin dönüştürücü enzimleri de inaktive ederek kalbin çalışmasında ve kalp yetmezliğinde yararlı etki göstermektedir. Atardamarların kasılmasıyla gerçekleşen düzensiz kalp atışı olayını da önlemektedir. Ayrıca enfarktüs riskini de azaltıcı özelliğe sahiptir (82).

3.3.3. Kan Basıncını Düşürücü Etki

Kan basıncını düşürücü etki yüksek tansiyon hastalarında, zeytin yaprağı ekstraktının kullanılmaya başlanmasından 3 ay sonra önemli derecede yüksek kan basıncının düştüğü gözlenmiştir. Sistolik ve diyastolik kan basınçlarını düşürerek yüksek tansiyonu düşürücü özelliği olduğu gibi kalbin ritim bozukluğunu da düzenlemektedir. Yüksek tansiyonu önleyici etkisiyle birlikte LDL kolesterol seviyesini de azalttığı gözlenmiştir (83).

3.3.4. Antidiyabetik Etki

Oleuropein, şeker hastalarında kan şekerini ayarlayıcı ve antioksidan etki göstermektedir. Şeker hastalarında, oksidatif strese ve serbest radikallere maruz kalma sonucunda retinopati, nefropati ve nöropati gibi komplikasyonlar

gelişmektedir. Oleuropeinin serum insülinini artırırken, oksidatif strese bağlı bu diyabetik komplikasyonları antioksidan özelliği sayesinde azalttığı gözlenmiştir (84).

3.3.5. Antimikrobiyal Etki

Yüzyıllarca yaşayabilen zeytin yaprağının mikroorganizmalara ve hastalıklara karşı direnci artırmadaki en güçlü etkisi antimikrobiyal aktivitesinden kaynaklanmaktadır. Oleuropeinin birçok bakteriyi (*Staphylococcus aureus*), küfü (*Aspergillus niger*), mayayı (*Saccharomyces uvarum*) ve mantarı inhibe ettiği tespit edilmiştir. Oleuropeinin hidrolizi ile oluşan elenolikasit bileşiği ise; birçok virüs türünü güçlü bir şekilde inhibe edici özelliğe sahiptir (85).

3.3.6. Antioksidan Etki

Zeytin yaprağından elde edilen fenolik bileşikler, E vitamininden daha güçlü antioksidan kapasiteye sahiptir. Bu bileşikler antioksidan özelliği sayesinde LDL kolesterolünün bakır sülfatla oksidasyonunu önemli derecede önlemektedir. Bu sayede oksidasyona bağlı olarak gelişen enfarktüs ve damar sertliğinden, periferik damar hastalıklarından, koroner kalp hastalıklarından da korunma sağlanmaktadır. Ayrıca şeker hastalarında oksidatif strese bağlı olarak gerçekleşen birçok komplikasyonlarda antioksidan kapasitesiyle engellenmektedir (86).

3.3.7.Kronik Yorgunluğu Önleyici Etki

Zeytin yaprağı ekstraktı; mantarlara ve virüslere karşı olan etkisi sayesinde kronik yorgunluk sendromunu ve kronik kas ağrılarını giderici özelliğe sahiptir. İnsanlarda yorgunluğa, enerji düşüklüğüne sebep olan mikroorganizmaların, ekstraktın sahip olduğu antimikrobiyal kapasitesi ile etkisiz hale geldiği tespit edilmiştir (87).

3.3.8. Kemik Sağlığı Üzerine Olan Etki

Oleuropein, menopozal osteoporoz türündeki kemik erimesini durdurucu aktiviteye sahiptir. Antioksidan ve iltihaplanmayı önleyici özelliğe sahip fenolik bileşikleri sayesinde de, kemiklerde mineral madde yoğunluğunun azalmasını engellemektedir (88).

3.3.9. Bağışıklığı Güçlendirici Etki

Oleuropein; bağışıklık sistemini düzenleyici yeni bir bileşen olarak kullanılmaktadır. Kanda ve organlarda bakteri gelişimini azaltarak, toplam antioksidan kapasitesini koruyarak bağışıklık sisteminin güçlenmesinde etkin rol oynamaktadır. Oleuropein, iltihap sentezini önlemekte veya fagositoz yoluyla enfeksiyonların giderilmesine yardımcı olmaktadır (89).

3.3.10. Ateş Düşürücü Etki

Zeytin yaprağının kaynatılmasıyla elde edilen öz; 19. yüzyılın ortalarında şiddetli ve ölümcül hastalıklarda ateş düşürücü olarak kullanılmıştır. Zeytin yaprağı ekstraktının da ateş düşürücü özelliğinden dolayı sıtma semptomlarından korunmak ve tedavi olmak amacıyla kullanıldığı bilinmektedir. İspanya savaşı sırasında subaylar ara sıra çıkan ateşlerinin tedavisi için zeytin yaprağını kullanmışlardır (90).

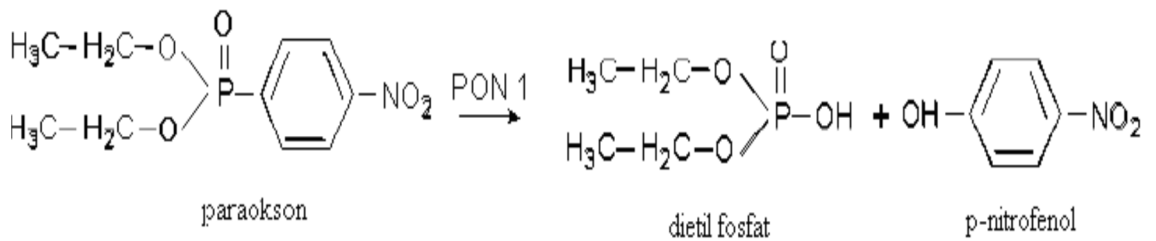
3.4. Paraoksonaz

Paraoksonaz (PON1), hem arilesteraz (E.C. 3.1.1.2) hem de paraoksonaz (E.C.3.1.8.1) aktivitesine sahip, glikoprotein yapısında olan kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır (91). Paraoksonaz için ilgili insan geni HUMPONA'dır. İnsanda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 şeklinde 3 üyesi vardır. PON1, PON2 ve PON3 genlerinin memeliler arasında; %60 sekans benzerliği gösterir. PON ailesi enzimleri substrata spesifik hidrolazlardır. PON1 bu ailenin ilk bulunan ve üstünde en çok çalışma yapılan ferdidir. PON1'de 106. kodonda lizin bulunurken, PON2 ve PON3'te lizin bulunmamaktadır. PON1 ve PON3 karaciğer ve plazmada bulunmasına karşılık, PON2'nin karaciğer, böbrek, kalp, beyin, testis dokularında özellikle endotel tabakasında bulunduğu ve aortik düz kas hücrelerinde de yer aldığı immünohistokimyasal yöntemle gösterilmiştir (92,93,94).

İnsan serumundan saflaştırılan PON1, minimum 43000 dalton ağırlığında, 354 amino asitten oluşan bir glikoproteindir. Ağırlığının %15.8'ini oluşturan karbohidrat üniteleri, 4 farklı konumda proteine bağılı olarak bulunur (Şekil 4). PON1'in amino asit bileşimi incelendiğinde, lösin içeriğinin yüksek olmasına

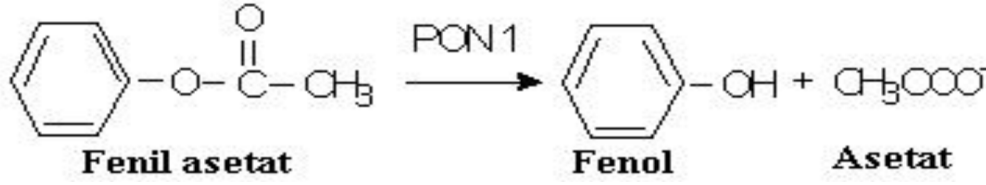
karşılık, ‘kringle’ yapısına sahip olacak kadar sistein içermediği görülür. Bununla beraber, 42, 284 ve 353. konumlarda yer alan sistein artıklarının, PON1’in yapısal ve fonksiyonel özelliklerine katkıda bulunduğu söylenebilir. Protein yapısında bulunan tek disülfid bağı, polipeptid zincirinin siklikyapıda olmasına neden olmaktadır (92).

KC’de sentezlenen ve dolaşıma verilen PON1’in HDL yapısında yer aldığı bilinmektedir. PON1, hidrofobik N-terminal bölgesi aracılığıyla HDL lipidlerine kolayca bağlanabilmektedir (92). PON1’i bağlayan HDL alt birimleri, Apolipoprotein A1(Apo A1) ve Apo J (klusterin) proteinlerini de içerdiğinden, Apo A1 ve Apo J’nin bağlanmada rol oynayabileceği düşünülmektedir (94). PON1, 6 yapraklı beta tabakası bir yapı içerir (95). Her bir yaprak 4 beta tabakası içerir ve enzimin merkez kısmında yapı ve katalitik aktivitesinin korunması için gerekli olan iki kalsiyum atomu vardır. Bunlardan bir tanesi yapısal kalsiyum olup, yapıdan uzaklaştırılması irreversibl denatürasyona neden olmaktadır (92). Diğeri ise katalitik etkinlikte görev alan kalsiyumdur. Bu kalsiyum iyonu bir su molekülü ile fosfat iyonunun oksijeni ile etkileşmektedir. PON1 tarafından hidrolize edilen bileşikler olan organofosfatlar (paraokson ve diazokson), sinir gazı ajanları (somon ve sarin) ve aromatik esterler (fenilasetat) PON1’in non-fizyolojik substratları olduğu bildirilmiştir. Parokson (O, O-dietil-O-p-nitrofenil fosfat), paroksonazın hem Aril esteraz aktivitesini hem de Paroksonaz aktivitesini ölçmede en sık kullanılan substrattır (Şekil 4) (95).



Şekil 4: Paraoksonazın Paraoksonu Hidrolizi

Fenil asetat ise sadece arilesteraz aktivitesini ölçmede kullanılan bir substrattır. PON1 polimorfik dağılımı nedeniyle aynı substrata karşı farklı aktivite gösterir (Şekil 5) (93).



Şekil 5: Paraoksonazın Fenil Asetatı Hidrolizi

PON1 lipoprotein kaynaklı fosfolipid peroksitlerinde ve kolesterol ester peroksitlerinde bulunan O ve P arasındaki ester bağına hidroliz ettiği gösterilmiştir. Okside olmuş lipoproteinler ve kolesterol esterlerinin HDL bağımlı PON1 için fizyolojik substrat olduğu düşünülmektedir. İnsan arteriyel duvar hücre kültürlerinde yapılan bir çalışmada PON1'in okside 1-palmitil-2-araşidonoil-sn-glisero-3-fosforilkolin üzerindeki fosfolipid türlerini hidroliz ettiği, böylece HDL'nin LDL'yi oksidasyondan koruyucu etkisinin paraokson hidroliz kapasitesinden bağımsız olduğu görülmüştür (96).

Serum paraoksonaz enziminin, aromatik karboksilik asid esterleri ve paraokson, diazookson, sarin, somon gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği pek çok çalışma ile göstermiştir. Paraoksonaz enzimi, paraoksondaki O-P ester bağının hidrolizinden sorumlu olan esterazdır. Son yıllarda PON1'in ayrıca laktonaz, siklik karbonat esterleri ve farmakolojik ajanları da hidroliz ettiği gösterilmiştir. HDL, LDL'yi oksidasyondan koruyabilme yeteneğine sahiptir. Çeşitli mekanizmalar bu koruyucu rolün açıklanmasında önem kazanmaktadır. HDL ile ilişkili enzimlerin oksidatif modifikasyonlara karşı lipoproteinleri koruduğuna inanılmaktadır. Paraoksonaz; LDL'yi, Cu iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan korumaktadır. HDL yapısında bulunan PON1 enzimi, Minimal Modifiye LDL (MM-LDL)'deki aktif lipidleri yıkar ve böylece arter duvarında yer alan hücrelerde inflamatuvar cevap oluşumuna karşı koruyucu etki gösterebilir. Paraoksonaz, okside LDL'deki kolesterol linoleat hidroperoksitleri ve spesifik okside fosfolipidleri de hidroliz eder. Paraoksonazın, HDL'yi oksidasyondan koruduğunu gösteren çalışmalarda saflaştırılmış PON1'in HDL'ye eklenmesi ile doza bağımlı olarak oksidasyonun lag fazının uzadığı, HDL'de lipid peroksit ve aldehit birikiminin %95'e kadar azaldığı gösterilmiştir. Oksidatif stres altında sadece lipoproteinler değil hücrenin yapısındaki lipidler de lipid peroksidasyonuna uğramaktadır. Paraoksonaz lipid peroksitlerinin aterojenik etkilerini nötralize eder, hücre membranlarını

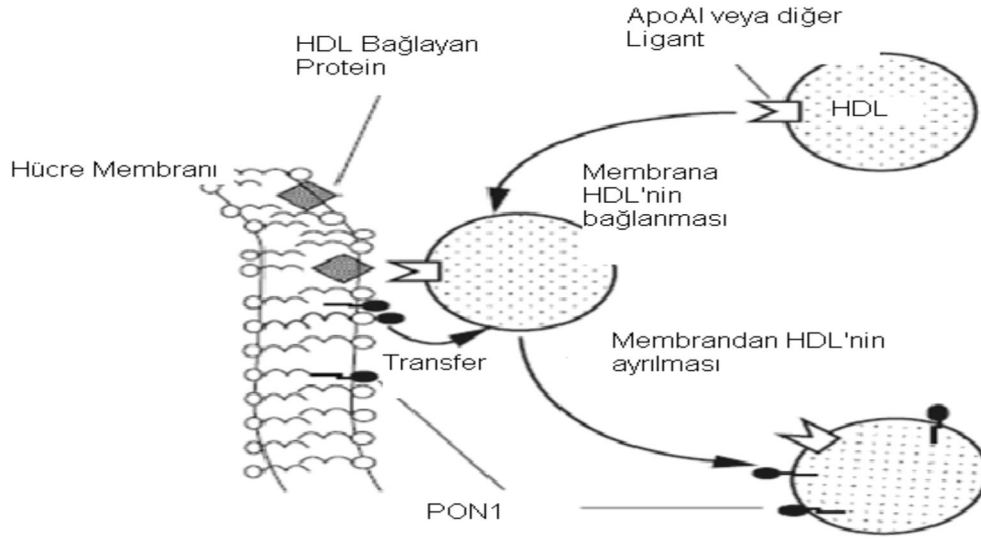
koruyucu etki gösterir. LDL oksidasyonu esnasında oluşan okside fosfolipidlerden okside kolesterol esterleri, lizofosfatidilkolinler PON1 enzimindeki serbest sülfidril grubu ile (Sistein 284'deki) etkileşime girer ve enzimin inaktive olmasına yol açarlar. LDL oksidasyonu esnasında PON1'in inaktive olduğuna ilişkin görüşler çalışmalarca desteklenmiştir. Yapılan bir çalışmada, PON1'in arilesteraz aktivitesinin, LDL oksidasyonu esnasında yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir. LDL'yi oksidasyona karşı koruyan paraoksonaz enzimi okside LDL oluşumu esnasında zamana bağlı olarak inaktive olmaktadır. Bu olayın mekanizması henüz yeterince açıklanamamıştır. Paraoksonazın serbest sülfidril grubu ile lipid peroksidasyonunun bazı ürünleri arasında bir ilişki olabilir. Bu durum; okside LDL'deki okside kolesterol arşidonat veya okside arşidonat içeren fosfolipidler ile PON1'in sistein 284. bölgesinde bulunan serbest sülfidril grubu arasındaki etkileşim ile ilişkili olabilir (97).

Oksidatif sistemdeki $\text{Cu}^{1+}/\text{Cu}^{2+}$ iyonlarının oksidasyon esnasında, PON1'in paraoksonaz/arilesteraz aktivitesi için gerekli olan Ca iyonunun yerine geçmesinin PON1'in kısmen inaktivasyonundan sorumlu olabileceği de düşünülmektedir. Ayrıca bir çalışmada, H_2O_2 'nin PON1'in güçlü inaktivatörü olduğu da gösterilmiştir. Son zamanlarda MMLDL'nin, Apo J/Paraoksonaz oranının artmasına neden olduğu ve bu olayın okside LDL tarafından PON1 inaktivasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir başka çalışmada ise, karaciğerde PON1 mRNA seviyelerinin okside fosfolipidlerle inhibisyon sırasında azaldığı gösterilmiştir. Yine son yıllarda flavonoidlerin; LDL'nin endojen antioksidanlarının yıkımını engellediği, LDL'nin hücre aracılı oksidasyonunu inhibe ettiği ve HDL ilişkili enzim olan PON1'in aktivitesini koruduğu gösterilmiştir. Paraoksonaz organofosfat hidrolizini gerçekleştirebilmek için Ca gerektirirken; lipid peroksidasyonundan koruyucu antioksidan aktivitesi için Ca gerektirmez. Oksidatif stres altında, HDL'de oksidasyona maruz kalmaktadır. HDL-K, lipid peroksitlerin serumdaki en önemli taşıyıcısıdır. HDL-K yapısındaki kolesterol ester hidroperoksitler, LDL'de bulunanlara oranla daha hızlı ancak daha az reaktif hidroksitlere indirgenmektedir. HDL'nin oksidatif modifikasyonu; ters yönde kolesterol taşıma fonksiyonunda bozulmalara yol açar. Paraoksonaz, HDL'yi oksidasyondan koruyarak ters kolesterol taşıma fonksiyonunun devamını sağlar. Bu durum makrofajlarda kolesterol

birikimini engelleyerek köpük hücre oluşumunu ve ateroskleroz gelişimi yavaşlatmaktadır (97).

3.4.1. PON1'in Hücrelerden Salınımı

PON1 karaciğer tarafından üretilir ve kana verilir. Kanda HDL ile birlikte bulunur. PON1 sekresyonunun mekanizması önemlidir. Çünkü çeşitli faktörler bu mekanizmayı değiştirerek serum düzeyinin belirlenmesini sağlar. Lipoproteinlerin yokluğunda az miktarda PON1 sekrete edilir. Hücrelerden sekrete edilen PON1'i fosfolipid miçeller ve HDL sekresyonu stimüle ederken, LDL ve ApoA1 etki göstermez. PON1, HDL ile fosfolipidlerden ayrılabilir. Membrana bağlı PON1 fenilasetata etki gösterir. HDL'nin belirmesiyle bu etki ortadan kaybolur. Bu da HDL'nin PON1'i hücre membranından ayırabildiğini gösterir. HDL ile indüklenmiş PON1 sekresyonu konsantrasyona bağımlıdır. Aynı zamanda reseptöre de bağımlıdır. HDL en uygun alıcı olmasına rağmen fosfolipid kompleks tek başına hücrelerden PON1 salınımını uyarma kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte sadece fosfolipid içeren lipid kompleks salınım için yeterli değildir. Bu da PON1 salgılanması için niye LDL'nin yetersiz olduğunu açıklamayı sağlayabilir. PON1'in hücre membranının dış yüzeyinde bulunduğu ve HDL yaklaşıncaya lipoproteinler vasıtasıyla HDL'ye geçtiği belirtilmiştir. HDL için bir reseptör olarak daha önceden tanımlanan scavenger reseptör B1 (SR-B1)'in HDL ile PON1 ilişkisini sağladığı hipotezi ortaya atılmıştır. SR-B1 HDL'yi hücre membranına bağlanmasını ve hücre ile lipoproteinler arasında materyal değişimini sağlar. SR-B1, yüksek afinite ile HDL 'ye bağlanır ama bağı gevşektir ve fosfolipid komplekse bağlanma kapasitesi vardır. Sonunda PON1'in karaciğerden bol miktarda salındığı belirtilmiştir (Şekil6) (94).



Şekil 6: Hücre Membranında Bulunan PON1'in HDL'ye Transferi

3.4.1.1. PON1 ve Diabet

Tip-1 ve Tip-2 diabette PON1 aktivitesinin azaldığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bu azalmanın diabetik hastalarda okdidatif stresin artması sonucu antioksidan kapasitenin azalmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Aktivite üzerindeki etki muhtemelen genotipten bağımsızdır. Bununla birlikte PON155L'nin diabetik retinopati ile ilişkili olduğu belirlenmiştir ve PON1192R daha çok kardiyovasküler hastalığı olan diabetiklerle ilişkilidir. L55M polimorfizmi ise azalmış glukoz toleransı, pankreas hücre harabiyeti ve artmış insülin rezistansı ile ilişkili olarak bulunmuştur. Diabetiklerde PON1'in azalma mekanizması tam bilinmemektedir. Fakat artmış glukoz konsantrasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Glikasyon hem PON'u inaktive eder hem de HDL üzerindeki lipid peroksidasyonun arttırır. Glike HDL oksidasyona da dirençsiz hale gelir. Yüksek glukoz seviyesi olan sağlıklılarda da PON1 aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (94).

3.4.1.2. PON1 ve Koroner Arter Hastalığı

Son yıllarda yapılan çalışmalar genellikle, HDL'nin üzerinde bulunan kalsiyuma bağlı paraoksonazın, okside olmuş lipidlerin metabolizması ve aterosklerozdan korumada önemli fizyolojik rolü olduğu yönündedir. PON1 ile ateroskleroz arasındaki ilişki HDL'nin anti-aterojenik özelliklerine bağlanmaktadır. Biyolojik olarak aktif olan LDL'yi hidrolizleyen PON1, lipid peroksit oluşumunu

anlamli olarak azaltarak yağlı çizgi oluşumunu önlemede koruyucu rol üstlenir. HDL üzerinde amino ucundaki hidrofobik bölgede apo A-I ile ilişkili PON1, LDL oksidasyonu ile oluşan proinflamatuvar molekülleri parçalayıp vasküler hastalık riskini azaltabilir (98,99). İn vitro olarak histidin ve glutamin bakiyelerinin, pozisyon 20 ve 21’de alanin ile yer değiştirmesi PON ekspresyonuna yol açar. Bu PON’un lipoproteinlerle etkileşmesi için N-terminal hidrofobik sinyal sekansının gerekli olup olmadığı araştırılmış; PON ile HDL birleşmesi için yapıda N-terminal hidrofobik sinyal peptidin gerekli olduğu saptanmıştır. Apoli-poprotein eksikliğinde N-terminal hidrofobik peptit doğrudan fosfolipidlere bağlandığından, PON’un dolaşımda HDL üzerindeki fosfolipidlere bağlı halde bulunduğu gözlenmiştir (100). Serum PON1 aktivitesi, myokard infarktüsü, ailesel hiperkolesterolemi ve diyabet hastalarında, sağlıklılar göre daha düşük bulunmuştur (101). Sağlaştırılmış PON’un HDL oksidasyonu üzerine, konsantrasyon bağımlı inhibitör etkisi gözlenmiş, serumda PON miktarının artması HDL’nin oksidasyona karşı direncini artırmıştır. PON inhibitörlerinin serum PON aktivitesini azalttığı ve HDL’nin oksidasyonunu artırdığı gözlenmiştir. HDL-aracılı PON veya sağlaştırılmış PON’un LDL oksidasyonu işleminde, başlangıç, yayılma ve ayrışma fazlarındaki etkisi araştırılmış ve HDL’nin LDL oksidasyonu üzerine olan inhibitör etkisinin, metal iyon şelasyonu veya peroksidaz benzeri aktiviteden kaynaklandığı belirtilmiştir (102). Knockout ve transgenik fare çalışmalarında PON1’in vasküler hastalıklarda güçlü bir rolü olduğu ileri sürülmüş; serum PON1 seviyesi düşük olan farelerde ateroskleroza yatkınlığın ve stenoza oranının arttığı gösterilmiştir (103). PON1 Q192R polimorfizmiyle koroner kalp hastalığı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda PON1 192 RR genotipinin koroner arter hastalığında daha yüksek bir sıklıkta mevcut olduğu gösterilmiş, PON1 Q192R gen polimorfizminin ateroskleroza bir risk faktörü olabileceği düşünölmüştür (104,105). Türk toplumunda yapılan ve bunu destekleyen bazı çalışmalar varsa da, bazı araştırmalarda böyle bir ilişki bulunamamıştır (106,107).

3.4.1.3. PON1 ve Metabolik Sendrom

Kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturan metabolik sendromda, oksidatif stresin insülin direncinden sorumlu olduğu ve bu durumun antioksidan kapasitenin aşılması sonucu PON1 aktivitesinde azalmaya neden olduğu ileri sürülmektedir (108). Senti ve ark, metabolik sendromda azalmış PON1 aktivitesini göstermiş (109).

3.4.1.4. PON1 ve Obezite

Obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür. Ferreti ve ark, sağlıklı ve obez kişilerde lipoprotein, oksidatif stres ve HDL-PON1 aktivitesini araştırdıkları çalışmada; obezlerde HDL-PON1 aktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiş, HDL içeriğindeki değişimlerin HDL yüzeyine paraoksonaz bağlanmasını etkileyerek enzim aktivitesini azalttığını öne sürmüşlerdir (110).

AMAÇ; Bu çalışmada, patogenezinde insülin rezistansı ve oksidatif stresin önemli rol oynadığı fruktoz aracılı metabolik sendrom oluşumu modelinde, serum paraoksanaz (PON1) ve arilesteraz (ARE) aktivitesi üzerine oleuropeinin olası koruyucu etkilerinin incelenmesi amaçlandı. Ayrıca, metabolik sendromda etkilenen serum glikoz, insülin, ürik asit, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, VLDL-K, trigliserit düzeylerine ve insülin direncine oleuropeinin herhangi bir etkisinin olup olmayacağı da araştırıldı.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Gereç

4.1.1. Kullanılan Kimyasallar

Fruktoz (Carlo erba), Fenil asetat (Sigma), Kalsiyum Klorür (Merck), Tris HCl (Bioshop), Etanol (Merck), Paraoksan (Sigma), Oleuropein.

4.1.2. Kullanılan cihazlar

Otoanalizatör (Olympus Optical Co. Japan), Spektrofotometre (Shimadzu), ELİZA okuyucu (BioTek-ELx800), Santrifüj (Nüve NF 800 R), Hassas terazi (Sartorius), Vortex (Heidolph), Ph metre (Thermo), Benmari (Karl Köşh), Derin dondurucu, Manyetik karıştırıcı, Otomatik pipet, Ependorf tüpleri, Cam Malzemeler, Diğer Malzemeler.

4.1.3. Hayvanlar ve Diyet

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Birimi (FÜDAM)'nde gerçekleştirildi. Çalışmada, 8 haftalık, 220 ± 20 gram ağırlığında Sprague-Dawley cinsi 32 erkek rat kullanıldı. Ratlar deney öncesi ve deney sırasında standart şartlarda ($22-24^{\circ}\text{C}$ sabit ısı ve havalandırılmalı odalarda; 12 saat gün ışığı ve 12 saat karanlık fotoperiyodunda olmak üzere) 4'erli gruplar halinde özel kafeslerde bekletildi.

Ratların beslenmesinde Elazığ Yem Fabrikasından temin edilen 8 mm'lik standart rat pellet yemi (%88 kuru madde, %23 protein, %7 selüloz, %8 ham kül, %2 HCl'de çözülmeyen kül, %1.5 kalsiyum, %0.9 fosfor, %0.7 sodyum, %1 tuz, %0.3 metiyonin ve %1 lizin içeren standart sıçan yemi) ve içme suyu kullanıldı. (Deney süresince ratlara su ve yem ad libitum olarak verildi.)

Deney hayvanlarının seçimi ve yapılan uygulamalar sırasında Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 08/11/2012 tarih ve 2012/11 sayılı toplantısında (Karar No: 105) onayı alınarak; çalışma standart deneysel hayvan çalışmaları etik kurallarına uygun olarak yapıldı.

4.1.4. Gruplar

Deney süresi 60 gün olarak belirlendi. Sprague-Dawley cinsi 32 erkek rat eşit sayıda 4 gruba ayrıldı. Gruplar aşağıdaki şekilde belirlendi;

K (Kontrol grubu, n=8): Bu gruptaki ratlara 60 gün süreyle standart rat yemi ve içme suyu ad libitum olarak verildi.

MS (Metabolik Sendrom Grubu, n=8): Bu gruptaki ratlara 60 gün süreyle standart rat yemi ve % 20 fruktoz içeren içme suyu ad libitum olarak verilerek metabolik sendrom oluşturuldu.

MS+OLE (Metabolik Sendrom + Oleuropein Grubu, n=8): Bu gruptaki ratlara 60 gün süreyle standart rat yemi ve % 20 fruktoz içeren içme suyu ilaveten gavaj yolu ile 10mg/kg/gün oleuropein uygulandı.

OLE (Oleuropein Grubu, n=8): Bu gruptaki ratlara 60 gün süreyle gavaj yolu ile 10mg/kg/gün oleuropein uygulandı.

4.1.5. Su Tüketimi ve Vücut Ağırlığının Tespiti

60 gün boyunca boyunca tüm grupların su tüketimleri günlük olarak kaydedildi, ayrıca deneyin başlangıcında ve her haftanın sonunda vücut ağırlıkları ölçüldü.

4.1.6. Sistolik Kan Basıncının Ölçülmesi

Deneyin başlangıcında, 1.nci ayın sonunda ve hayvanlar feda edilmeden önce kuyruktan kan basıncı ölçüm sistemi (Tail-Cuff, BIOPAC Systems) ile hayvanların sistolik kan basınçları ölçüldü. FÜDAM'da gerçekleştirilen ölçümlerde, ölçümden hemen önce sıçanlar ısınma kabine alındı, 10-15 dakika süreyle vücut ve kuyruk ısılarının 32-33°C'ye gelmesi sağlandı. (Bu şekilde hazırlanan sıçanlarda, sistolik kan basıncı ve nabız sinyallerinin doğru ölçülebilmesi için düzenli ve sürekli kuyruk kan akışı olduğu bulundu). Sıçanlar kuyruğu dışarıda kalacak şekilde vücutlarına uygun sıkıştırma kabini (Animal Holder)'ne alındıktan sonra kuyruğa manşon ve sensor takılarak ölçümler yapıldı.

4.2. Yöntemler

4.2.1. Biyokimyasal Analizler

60 günlük deney süresi sonunda, tüm gruptaki ratlar ketamin (75 mg/kg) + xylazine (10 mg/kg) (intraperitoneal) anestezisi altında dekapite edilerek kan örnekleri alındı. Düz biyokimya tüplerine alınan kanlar 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri PON1 ve ARE aktivite düzeyleri için çalışma gününe kadar -80°C de saklandı, diğer parametreler ise hemen çalışıldı.

4.2.1.1. Serum Total kolesterol, Triglicerid, LDL-K, HDL-K, VLDL-K, Glukoz, Ürik Asit Parametrelerinin Tayini

Serumda Total kolesterol, Triglicerid, LDL-K, HDL-K, VLDL-K, Glukoz, Ürik Asit düzeyleri OLYMPUS-AU600 (Olympus Optical Co. Japan) marka otoanalizör ile ölçüldü.

4.2.1.2. Serum İnsülin Düzeyi Tayini

Serum insülin düzeyleri ELİSA rat kiti (Eastbiopharm, Rat insulin (INS) ELISA Kit) ile ölçüldü.

4.2.1.3. Paraoksonaz Aktivitesi Tayini

Yöntemin prensibi: Ölçüm için Eckerson ve ark. tarafından geliştirilen yöntem modifiye edilerek kullanıldı. Yöntem fenil asetatın serumunda bulunan paraoksonaz ile fenol ve asetata dönüştürülmesine dayanmaktadır. Butiril, kolin esterazları inhibe etmek için reaksiyon karışımına eserine eklenir. Oluşan fenolün absorbansındaki artış 25°C'de 270 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür (111).

Paraokson Stok Çözeltilisi: 0,1M Paraokson stok çözeltisi, asetonda hazırlanır. Hazırlanan bu stok çözeltisi derin dondurucuda saklandı.

Reaksiyonda Kullanılacak 2mM Paraokson Çözeltilisi: Reaksiyonda kullanılacak 2mM Paraokson çözeltisi, 0,1M stok çözeltisinden yararlanılarak 0,1M Tris-HCl (pH: 8), çözeltisinde taze olarak hazırlandı.

2mM Kalsiyum Klorür Çözeltisi: pH'sı 8,0 olan 0,1M Tris-HCl çözeltisinden yararlanılarak 2 mM kalsiyum klorür çözeltisi hazırlandı.

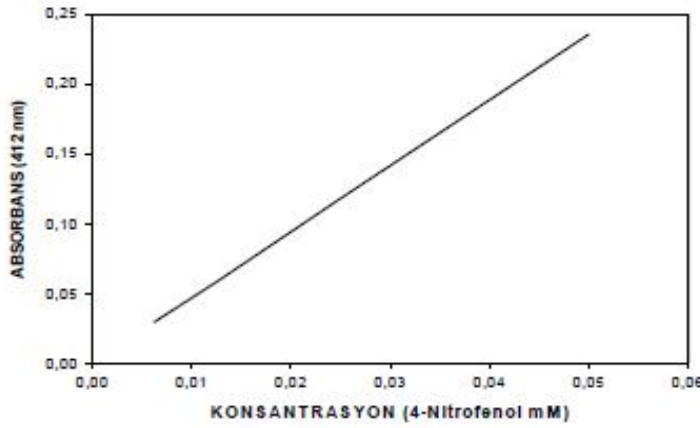
1M Sodyum Klorür Çözeltisi: pH'sı 8,0 olan 0.1M Tris-HCl çözeltisinden yararlanılarak 1M NaCl çözeltisi hazırlandı.

Deneyin Yapılışı: Deney aşamalarında kullanılan kimyasallar ve hazırlanması yukarıda verilmiştir. Reaksiyon çözeltisi; 2mM CaCl₂, 2mM Paraokson, 1M NaCl içeren pH: 8'de 0,1M Tris-HCl çözeltisi ile hazırlandı. Kör, örnek ve standart tüpleri Tablo 7'deki gibi hazırlandı.

Tablo 7: PON 1 aktivitesi ölçümünde Kör, Örnek ve Standart Hazırlanması

	KÖR	ÖRNEK	STANDART
Reaksiyon çözeltisi	1400 µL	1400 µL	1400
Serum	_____	40 µL	µL
Standart çözeltisi	_____	_____	_____
Distile su	40 µL	-- _____	40 µL

Kör, örnek ve standart tüpleri homojen oluncaya kadar karıştırıldı, 25 °C sıcaklıktaki su banyosunda 10 dakika enzimatik reaksiyona sokuldu. Daha sonra spektrofotometrede 412 nm'de ölçümleri yapıldı. 0 ve 120. saniyeler arasındaki absorbans farkları alınarak çıkan absorbans değerleri faktör 3813,55 ile çarpılarak üniteye çevrildi.



Şekil 7: PON1'in Standart Eğrisi

Serum PON1 Aktivitesinin Hesaplanması: İlk 1 dakika boyunca absorbanstaki değişim dikkate alınmadı. 0 saniye ve 120. saniyedeki absorbanstaki farkları kaydedildi. Son 4 dakika boyunca olan absorbanstaki değişiminden 1 dakikadaki ortalama absorbanstaki değişimi (ΔA) hesaplandı. Molar absorbtivite (ϵ : 1310 M⁻¹.cm⁻¹) kullanılarak sonuçlar U/mL birimiyle rapor edildi. Bir ünite PON1 aktivitesi dakikada 1 μ mol fenol oluşturan enzim aktivitesi olarak tanımlandı.

PON1 aktivitesinin hesaplanması aşağıdaki gibi yapıldı;

Hesaplama:

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

$$= 3813,55$$

4.2.1.4. Arilesteraz Aktivitesi Tayini

Deneyin Prensibi: Eckerson ve ark. metoduna göre, fenilasetat, arilesteraz aktivitesini ölçmek için substrat olarak kullanıldı. Bir ünite arilesteraz aktivitesi bir dakikada oluşan μ mol fenol olarak belirlendi ve sonuçlar kU/L olarak verildi (112).

Fenil Asetat Stok Çözeltisi: 0,5M Fenil asetat stok çözeltisi (MA: 136,14 d: 1,08 g/l) etanolde hazırlanır. Çözelti derin dondurucuda saklanır.

2mM Fenil Asetat Çözeltisi: Stok 0,5M Fenil asetattan yararlanılarak ölçüm yapılmadan hemen önce 0.1 mM Tris-HCl (pH=8) tampon çözeltisi ile hazırlanır.

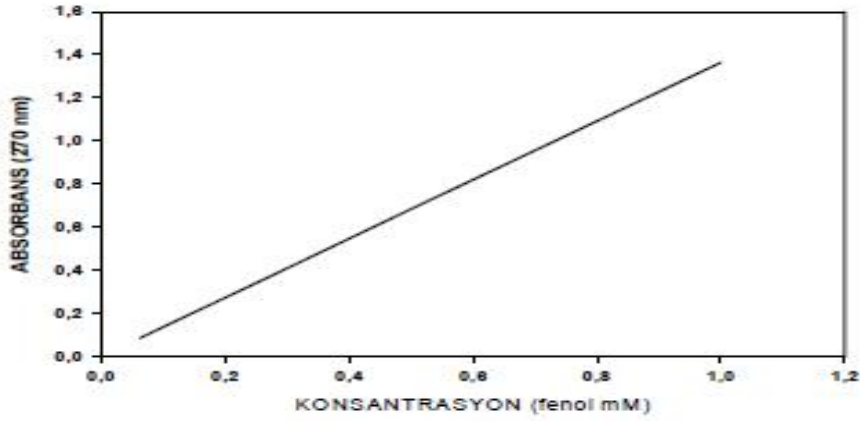
2mM Kalsiyum Klorür Çözeltisi: 0,1mM Tris-HCl tamponundan yararlanılarak 2mM CaCl_2 çözeltisi hazırlanır.

Deneyin Yapılışı: Serumlar 1/50 oranında distile su ile dilüe edildi. Reaksiyon çözeltisi 2mM CaCl_2 , 2mM Fenil Asetat içeren pH: 8' de 0,1M Tris-HCl çözeltisi ile hazırlandı. Kör, örnek ve standart tüpleri Tablo 8'daki gibi hazırlandı.

Tablo 8: ARE Aktivitesi Ölçümünde Kör, Örnek ve Standart Hazırlanması

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

Kör, Örnek ve standart tüpleri iyice karıştırıldı, 25°C sıcaklıktaki su banyosunda 10 dakika enzimatik reaksiyona sokuldu. Daha sonra spektrofotometrede 270 nm’de ölçümleri yapıldı. Absorbans değerleri alınarak faktör 552,5 ile çarpılarak üniteye çevrildi.

**Şekil 8:** ARE’nin Standart Eğrisi

ARE aktivitesinin hesaplanması aşağıdaki gibi yapıldı;

Hesaplama:

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

$$=552,5$$

4.3. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel değerlendirmeler, SPSS 21,0 bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arasında parametrelerin karşılaştırılmasında ANOVA varyans analizi kullanıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi ve $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

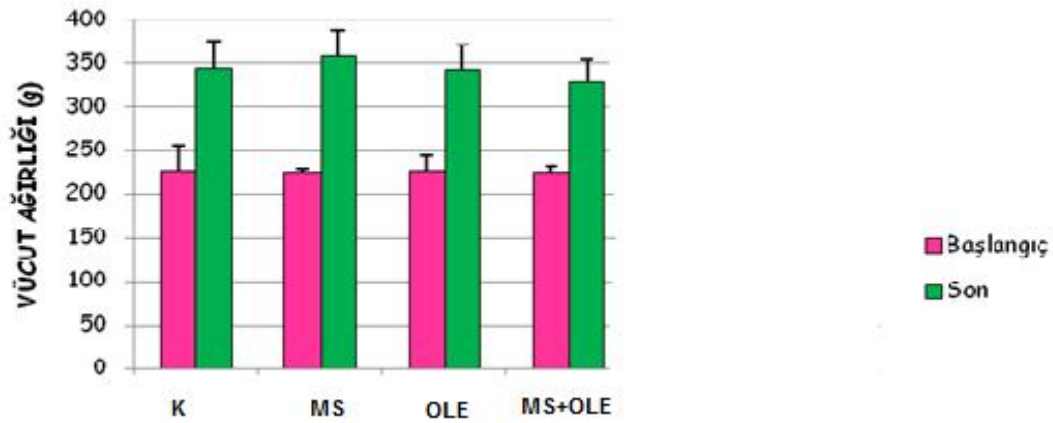
5. BULGULAR

5.1.Vücut Ağırlıkları

Tüm gruplarda ağırlık değişim ortalamaları standart sapma olarak Tablo 9 ve Şekil 9’da verilmiştir. Bu sonuçlara göre, deney başlangıcında ve sonundaki vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında; K grubuna göre MS grubunda anlamlı yükseliş, MS + OLE grubunda ise anlamlı düşüş saptandı. OLE grubunda ise K grubuna göre herhangi bir fark bulunmadı.

Tablo 9: Tüm Gruplarda Deney Başlangıcı ve Deney Sonundaki Ağırlık Değişimleri

GRUPLAR	Kontrol	MS	OLE	MS+OLE
Başlangıç ağırlığı	226.71± 29.09	225.59 ± 4.35	227.65 ± 17.23	228.84 ± 20.75
Son ağırlık	345.96 ± 29.7	358.05 ± 29.61	344.27 ± 26.81	326.44 ± 30.97



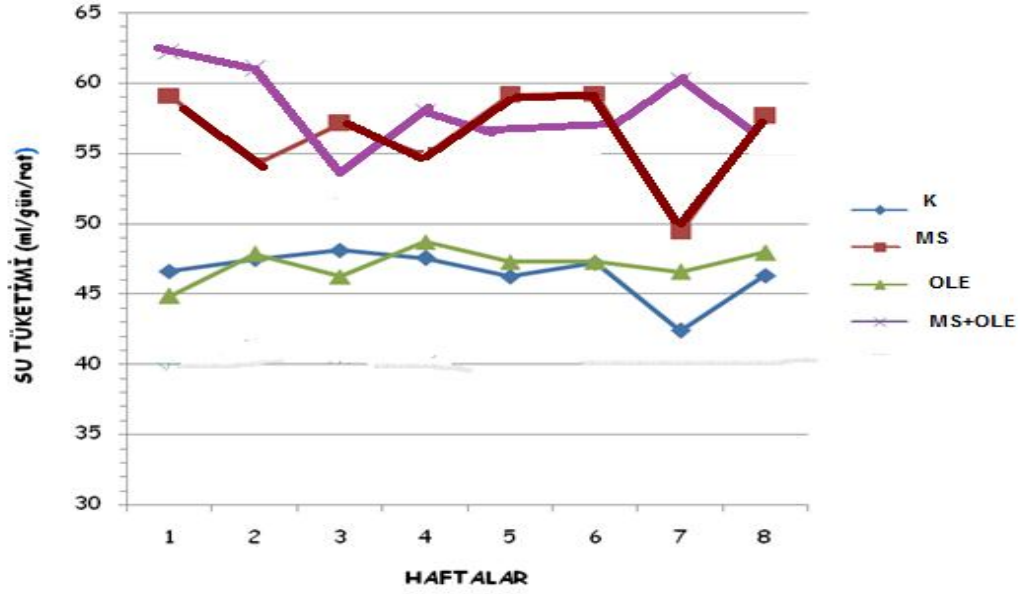
Şekil 9: Grupların Başlangıç ve Son Ağırlıkları

5.2. Su Tüketimleri

Tüm gruplarda su tüketimleri değişim ortalamaları Tablo 10’da ve Şekil 10’da verilmiştir. K grubuna göre; MS ve MS+OLE gruplarında su tüketiminin arttığı bulundu; K grubu ile OLE grubu su tüketimleri arasında ise istatistiksel fark bulunmadı.

Tablo10: Tüm Gruplarda Ortalama Su Tüketim Değişimleri

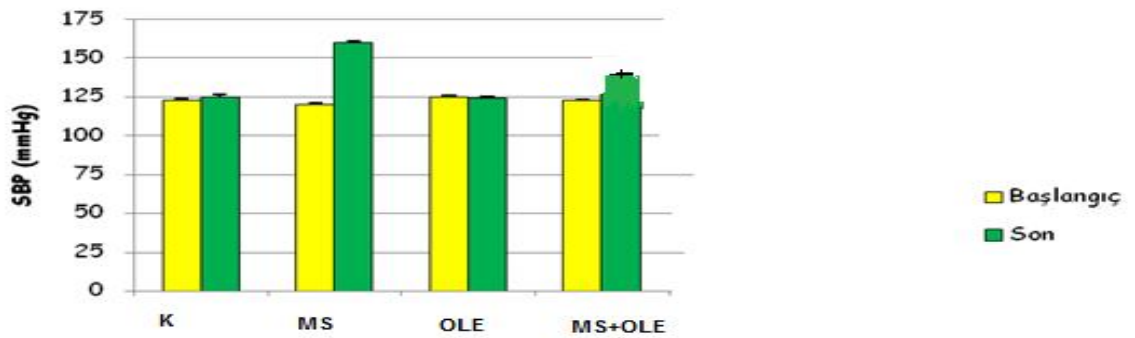
Gruplar	Kontrol	MS	OLE	MS+OLE
Su tüketimi	46.5±3.21	56.3±5.81	47.2±2.43	55.2±4.64



Şekil 10: Grupların haftalık su tüketimleri

5.3. Kan basıncı (sbp)

Tüm gruplarda Tail-Cuff metodu ile ölçülen sistolik kan basınçları Şekil 11’de verilmiştir. Bu sonuçlara göre, sistolik kan basınçları MS grubunda artmış ve MS+OLE grubunda MS grubuna göre azalma bulunmuştur ($P<0,001$).



Şekil 11: Grupların Başlangıç ve Son Sistolik Kan Basınçları

5.4. Serum Glukoz Düzeyleri

Tüm gruplarda serum glukoz düzeyi ortalamaları Tablo 11’da ve Şekil 12’de verilmiştir. Bu sonuçlara göre, serum glukoz düzeyleri K grubuyla karşılaştırıldığında MS ve MS+OLE gruplarında anlamlı artış saptandı. MS+OLE grubunda ise MS grubuna göre anlamlı azalma saptandı ($P < 0,001$).

Tablo 11: Tüm Gruplarda Serum Glukoz Düzeyleri Değişimleri

Gruplar	Kontrol	OLE	MS	MS+OLE
Glukoz mg/dl	114,17 $\pm$ 3,20 ^c	123,33 $\pm$ 1,74 ^{bc}	126,00 $\pm$ 3,27 ^a	137,33 $\pm$ 2,25 ^b

Farklı harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir ($P < 0,05$). K=c, MS = a, MS+OLE = b, OLE = c



Şekil 12: Gruplara Göre Serum Glukoz Düzeyleri

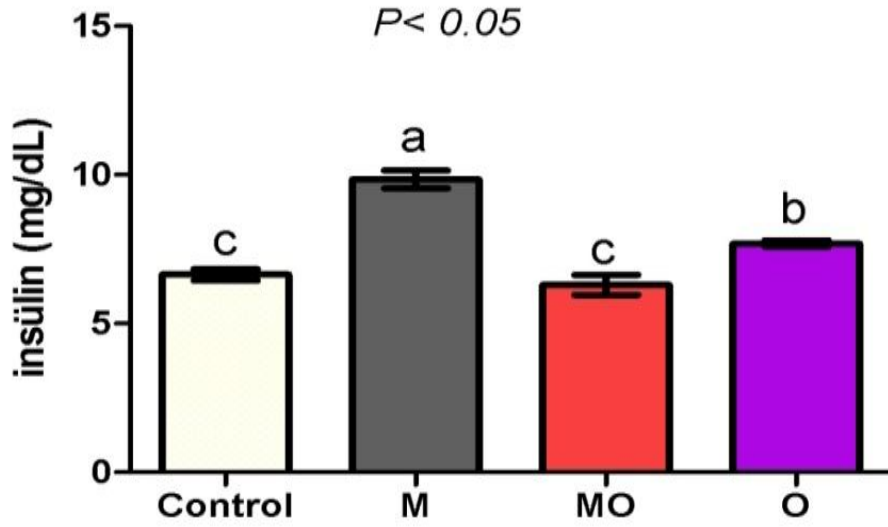
5.5. Serum İnsülin Düzeyleri

Tüm gruplarda serum insülin düzeyi ortalamaları Tablo 12 ve Şekil 13’de verilmiştir. Bu sonuçlara göre, serum insülin düzeyleri K grubuyla karşılaştırıldığında MS ve OLE gruplarında anlamlı artış saptandı ($P<0,001$). MS+OLE grubunda ise MS grubuna göre anlamlı azalma saptandı. MS+OLE grubu ile K grubu arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 12: Tüm Gruplar Arası Serum İnsülin Düzeyleri Değişimleri

Gruplar	Kontrol	MS	MS+OLE	OLE
insülin mg/dl	5,52±0,2 ^c	9,83±0,4 ^a	6,29±0,5 ^c	7,68±0,1 ^b

Farklı harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir ($P<0,05$). K=c MS = a, MS+OLE = b, OLE = c



Şekil 13: Gruplara Göre Serum İnsülin Düzeyleri

5.6. HOMA-IR Düzeyleri

Serum glikoz ve insülin değerlerine göre HOMA-IR değerleri;

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık serum insülin düzeyi } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Açlık serum glukoz düzeyi (mmol/l)} / 22,5$$

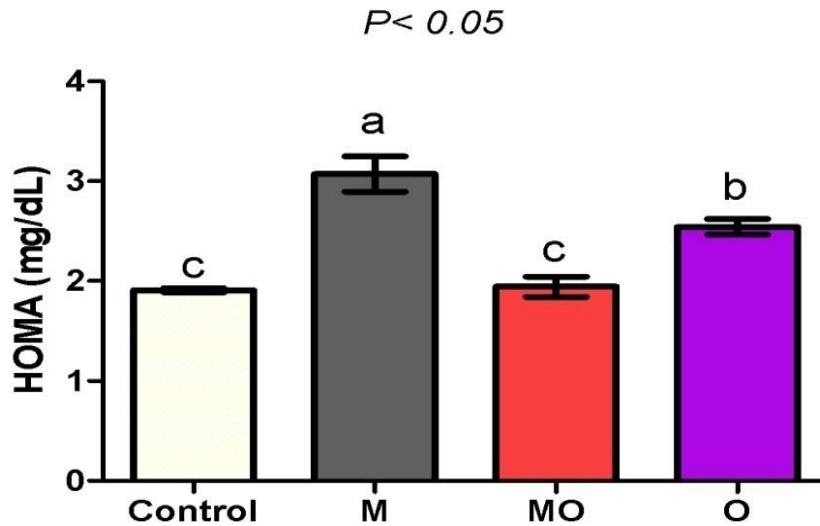
Formülüne göre hesaplandı.

Tüm gruplarda HOMA-IR düzeyi ortalamaları Tablo 13 ve Şekil 14’de verilmiştir. Bu sonuçlara göre, HOMA-IR düzeyleri K grubuyla karşılaştırıldığında MS ve OLE gruplarında anlamlı derecede arttığı saptandı ($P<0,001$). MS+OLE grubunda ise MS grubuna göre anlamlı azalma bulundu.

Tablo 13: Tüm Gruplarda HOMA-IR Düzeyleri Değişimleri

Gruplar	Kontrol	MS	MS+OLE	OLE
HOMA mg/dl	1,90±0,01 ^c	3,07±0,1 ^a	1,94±0,5 ^c	2,54±1,1 ^b

Farklı harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir ($P<0,05$). K=c MS = a, MS+OLE = b, OLE = c



Şekil 14: Gruplara göre HOMA Düzeyleri

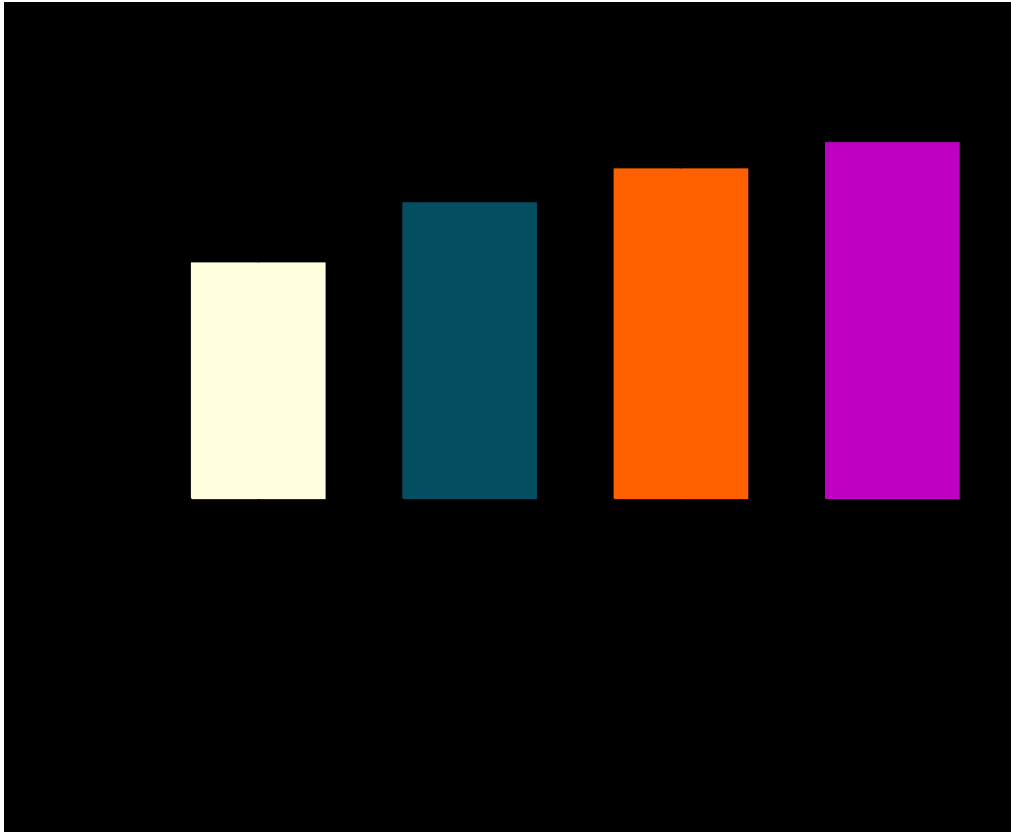
5.7. Serum HDL-K Düzeyleri

Tüm gruplarda serum HDL-K düzeyi ortalamaları Tablo 14 ve Şekil 15’de verilmiştir. Bu sonuçlara göre, serum HDL düzeyleri K grubu ile karşılaştırıldığında MS, MS+OLE ve OLE gruplarında anlamlı artış saptandı. MS+OLE grubunda ise MS grubuna göre anlamlı olmayan artış belirlendi.

Tablo 14: Tüm Gruplarda Serum HDL-K Düzeyleri Değişimleri

Gruplar	Kontrol	OLE	MS	MS+OLE
HDL mg/dl	14,63 $\pm$ 5,5 ^b	20,75 $\pm$ 1,02 ^{ab}	21,61 $\pm$ 3,6 ^a	24,38 $\pm$ 1,15 ^a

Farklı harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir (P<0,05). K=c MS = a, MS+OLE = b, OLE = c



Şekil 15: Gruplara Göre Serum HDL-K Düzeyleri

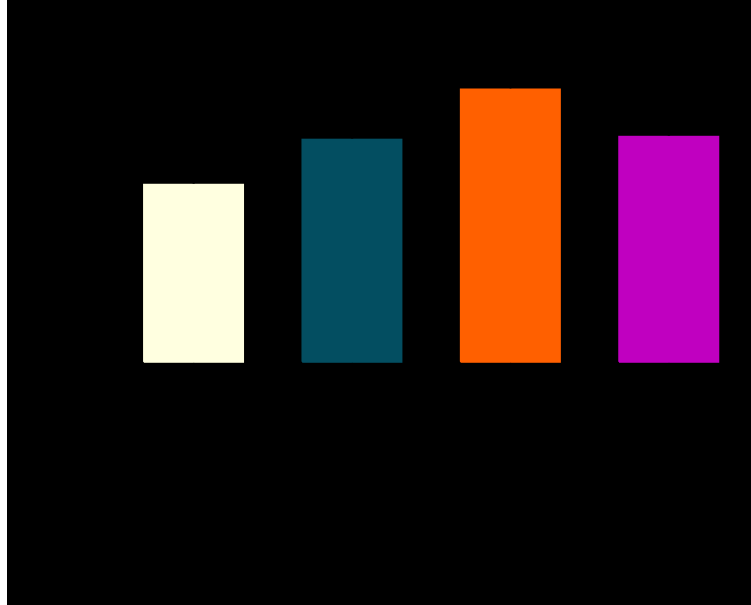
5.8. Serum Kolesterol Düzeyleri

Tüm gruplarda serum kolesterol düzeyi ortalamaları Tablo 15 ve Şekil 16’da verilmiştir. Bu sonuçlara göre, serum kolesterol düzeyleri K grubu ile karşılaştırıldığında; MS, MS+OLE, OLE gruplarında anlamlı artış saptandı. MS’de, MS+OLE ve OLE gruplarına göre daha yüksek bulundu.

Tablo15: Tüm Gruplarda Serum Kolesterol Düzeyleri Değişimleri

Gruplar	Kontrol	OLE	MS	MS+OLE
Kolesterol mg/dl	44,33 $\pm$ 2,17 ^c	55,33 $\pm$ 1,92 ^b	67,50 $\pm$ 2,60 ^a	56,00 $\pm$ 1,86 ^b

Farklı harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir (P<0,05). K=c MS = a, MS+OLE = b, OLE = c



Şekil 16: Gruplara Göre Serum Kolesterol Düzeyleri

5.9. Serum LDL düzeyleri

Tüm gruplarda serum LDL düzeyi ortalamaları Tablo 16 ve Şekil 17’de verilmiştir. Bu sonuçlara göre, serum LDL düzeyleri MS grubunda; OLE grubu ve K gruplarına göre LDL’nin yükseldiği, MS+OLE grubunda ise anlamlı düşüş gösterdiği saptandı.

Tablo16: Tüm Gruplar Arası Serum LDL Düzeyleri Değişimleri

Gruplar	Kontrol	OLE	MS	MS+OLE
LDL mg/dl	6,71 $\pm$ 2,8 ^a	6,33 $\pm$ 4,2 ^{ab}	7,33 $\pm$ 7,1 ^a	4,66 $\pm$ 3,3 ^b

Farklı harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir (P<0,05). K=c MS = a, MS+OLE = b, OLE = c



Şekil 17: Gruplara Göre Serum LDL Düzeyleri

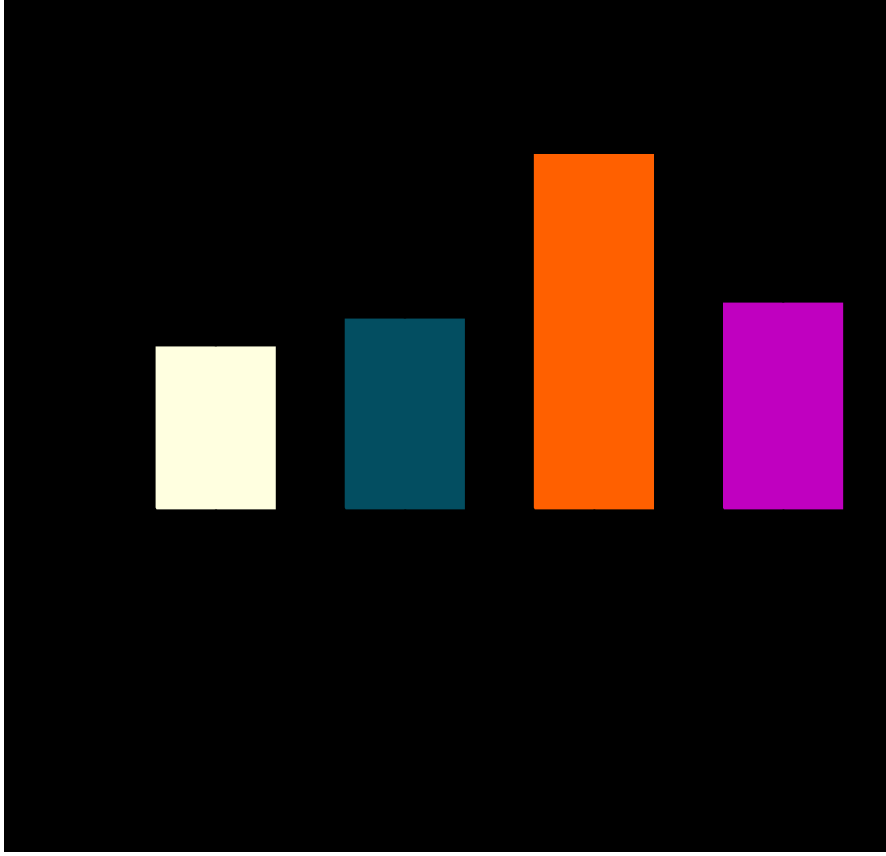
5.10. Serum VLDL düzeyleri

Tüm gruplarda serum VLDL düzeyi ortalamaları Tablo 17 ve Şekil 18’de verilmiştir. Bu sonuçlara göre, serum VLDL düzeylerinin MS grubunda diğer gruplara oranla anlamlı arttığı görüldü (P<0,001). MS+OLE grubunda ise MS grubuna göre anlamlı azaldığı saptandı.

Tablo17: Tüm Gruplarda Serum VLDL Düzeyleri Değişimleri

Gruplar	Kontrol	OLE	MS	MS+OLE
VLDL mg/dl	14,33 $\pm$ 7,6 ^b	15,00 $\pm$ 8,1 ^b	31,83 $\pm$ 3,53 ^a	18,66 $\pm$ 1,74 ^b

Farklı harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir (P<0,05) K=c MS = a , MS+OLE = b , OLE = c



Şekil 18: Gruplara Göre Serum VLDL Düzeyleri

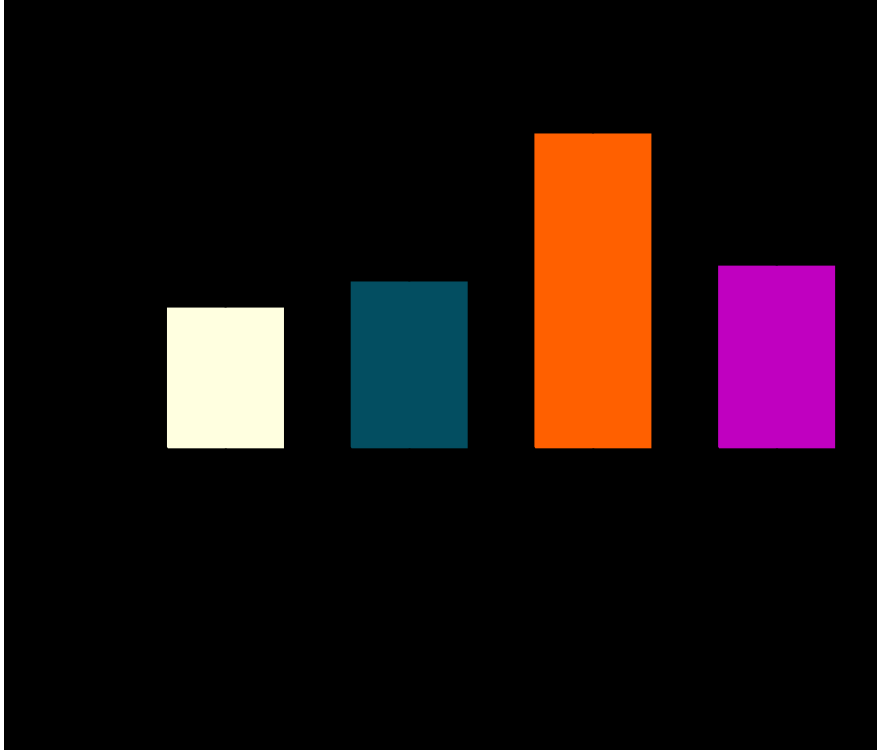
5.11. Serum Triglicerit Düzeyleri

Tüm gruplarda serum trigliserit düzeyi ortalamaları Tablo 18 ve Şekil 19’da verilmiştir. Bu sonuçlara göre, serum trigliserit düzeylerinin MS grubunda, diğer gruplara göre anlamlı olarak arttığı saptandı ($P < 0,001$). MS+OLE grubunda ise MS grubuna göre anlamlı azaldığı saptandı ($P < 0,001$).

Tablo18: Tüm Gruplar Arası Serum Triglicerit Düzeyleri Değişimleri

Gruplar	Kontrol	OLE	MS	MS+OLE
Trigliserit mg/dl	69,83±3,87 ^b	74,66±3,64 ^b	160,00±17,71 ^a	94,00±8,46 ^b

Farklı harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir ($P < 0,05$) K=c MS = a, MS+OLE = b, OLE = c



Şekil 19: Gruplara Göre Serum Trigliserit Düzeyleri

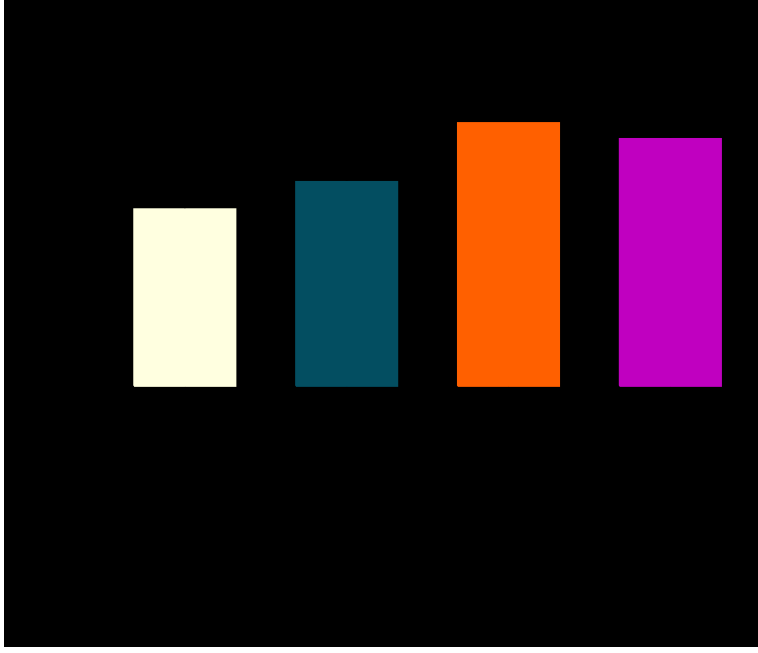
5.12. Ürik asit düzeyleri

Tüm gruplarda ürik asit düzeyi ortalamalar Tablo 19 ve Şekil 20’de verilmiştir. Bu sonuçlara göre, serum ürik asit düzeyleri K grubuna göre MS ve MS+OLE gruplarında anlamlı arttığı saptandı ($P<0,001$). MS+OLE grubunda ise MS grubuna göre azalma saptandı.

Tablo 19: Tüm Gruplarda Serum Ürik asit Düzeyleri Değişimleri

Gruplar	Kontrol	OLE	MS	MS+OLE
Ürik Asit mg/dl	1,5500±1,5 ^c	1,78±1,1 ^{bc}	2,28±1,0 ^a	2,15±0,5 ^{ab}

Farklı harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir ($P<0,05$) K=c MS = a , MS+OLE = b , OLE = c



Şekil 20: Gruplara Göre Ürik Asit Düzeyleri

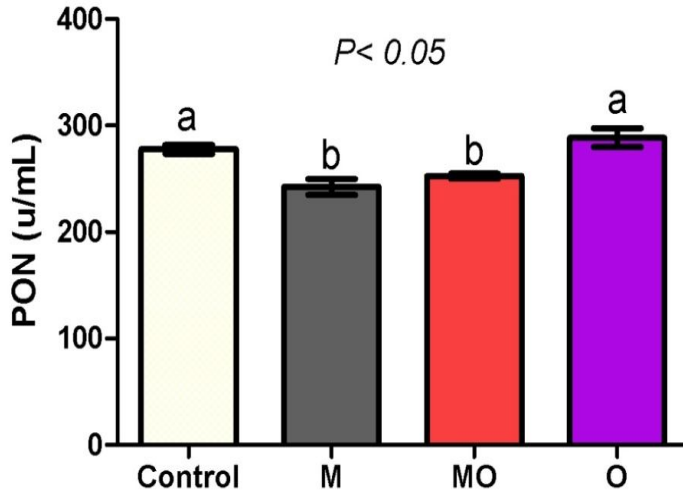
5.13. Serum PON1 Düzeyleri

Tüm gruplarda serum PON1 düzeyi ortalamaları Tablo 20 ve Şekil 21’de verilmiştir. Bu sonuçlara göre, serum PON1 düzeyleri K grubuyla karşılaştırıldığında MS ve MS+OLE gruplarında anlamlı azalma saptandı. MS+OLE grubunda MS grubuna göre anlamlı olmayan artış saptandı. OLE grubunda K grubuna göre anlamlı olmayan bir artış saptandı.

Tablo 20: Tüm Gruplarda Serum PON1 Düzeyleri

Gruplar	K	MS	MS+OLE	OLE
PON (U/ml)	277.54±1,5 ^a	241,33±1,0 ^b	251,33±0,5 ^b	288,76±1,1 ^a

Farklı harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir (P<0,05) K=a MS = b , MS+OLE = b , OLE = a



Şekil 21: Gruplara Göre Serum PON1 Düzeyleri

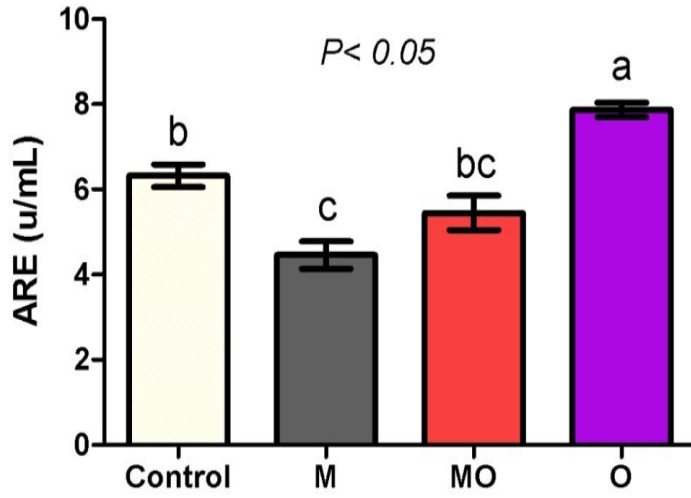
5.14. Serum ARE Düzeyleri

Tüm gruplarda serum ARE düzeyi ortalamaları Tablo 21 ve Şekil 22’de verilmiştir. Bu sonuçlara göre, serum ARE düzeyleri K grubuyla karşılaştırıldığında MS grubunda anlamlı azalma saptandı ($P<0,001$). MS+OLE grubunda MS grubuna göre kısmen anlamlı bir artış gözlemlendi. OLE grubunda ise K grubuna göre anlamlı bir artış bulundu($P<0,001$).

Tablo 21: Tüm Gruplarda Serum ARE Düzeyleri Değişimleri

Gruplar	Kontrol	MS	MS+OLE	OLE
ARE(U/ml)	6,32±0,8 ^b	4,46±1,0 ^c	5,45±0,5 ^{bc}	7,86±0,4 ^a

Farklı harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir ($P<0,05$) K=b MS = c , MS+OLE = bc , OLE = a



Şekil 22: Gruplara Göre Serum ARE Düzeyleri

Tablo 22: Tüm Gruplarda Biyokimyasal Serum Parametreleri Düzeyleri Değişimleri

<u>GRUPLAR</u>	<u>KONTROL</u>	<u>MS</u>	<u>MS+OLE</u>	<u>OLE</u>
Glukoz mg/dL	14,17±3,20 ^c	126,00±3,27 ^a	137,33±2,25 ^b	123,33±1,74 ^{bc}
Kolestrol mg/dL	44,33±2,17 ^c	67,50±2,60 ^a	56,00±1,86 ^b	55,33±1,92 ^b
HDL mg/dL	14,63±5,5 ^b	21,61±3,6 ^a	24,38±1,15 ^a	20,75±1,02 ^{ab}
LDL mg/dL	6,71±2,8 ^a	7,33±7,1 ^a	4,66±3,3 ^a	6,33±4,2 ^{ab}
VLDL mg/dL	14,33±7,6 ^b	31,83±3,53 ^a	18,66±1,74 ^b	15,00±8,1 ^b
Trigliserit mg/dL	69,83±3,87 ^b	160,00±17,71 ^a	94,00±8,46 ^b	74,66±3,64 ^b
Ürik Asit mg/dL	1,5500±1,5 ^c	2,28±1,0 ^a	2,15±0,5 ^{ab}	1,78±1,1 ^{bc}
İnsülin mg/dl	5,52±0,2 ^c	9,83±0,4 ^a	6,29±0,5 ^c	7,68±0,1 ^b
HOMA mg/dl	1,90±0,01 ^c	3,07±0,1 ^a	1,94±0,5 ^c	2,54±1,1 ^b
PON (U/ml)	277,54±1,5 ^a	241,33±1,0 ^b	251,33±0,5 ^b	288,76±1,1 ^a
ARE(U/ml)	6,32±0,8 ^b	4,46±1,0 ^c	5,45±0,5 ^{bc}	7,86±0,4 ^a

Farklı harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir (P<0,05)

6. TARTIŞMA

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz toleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir. Temelinde yatan esas fizyopatolojik olayın, hedef dokuların insülinin uyardığı glukoz kullanımına direnci olduğu düşünülmektedir (1).

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşam tarzı değişiklikleri, hareketsiz yaşam tarzı, beslenme alışkanlığında değişmelerin metabolik sendrom oluşumunu tetiklemektedir. Buna bağlı olarak çevresel ve genetik etkenler sonucu oluştuğuna inanılan bu tablo, dünyada ve ülkemizde giderek daha fazla sıklıkla görülmektedir (1). Yapılan çalışmalarda pirimitif toplumlara göre batılı toplumlarda, metabolik sendrom prevalansı aşırı derecede yüksek bulunmuştur (7). Çevresel faktörlerin en önemlisi artmış fruktoz kullanımıdır. MS'i bir epidemi haline getirerek, ateroskleroza bağlı kardiyovasküler hastalıkların sıklığında artışa yol açmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, tüm dünyada en önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir (1,7,113). Dolayısıyla, toplumumuzda metabolik sendrom kriterlerindeki artış ve ve metabolik anormalliklerin ciddi bir sağlık sorunu oluşturması, bu konu üzerinde çalışılmasının değerini artırmaktadır.

Bu çalışmada, patogenezinde insülin rezistansı ve oksidatif stresin önemli rol oynadığı fruktoz aracılı metabolik sendrom oluşumu modelinde, serum paraoksanaz ve arilesteraz aktivitesi üzerine oleuropeinin olası koruyucu etkilerinin incelenmesi amaçlandı. Ayrıca, metabolik sendromda etkilenen serum glikoz, insülin, ürik asit, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, VLDL-K, trigliserit düzeylerine oleuropeinin herhangi bir etkisinin olup olmayacağı da değerlendirildi. Bu amaçla, fruktoz aracılı metabolik sendrom modeli oluşturmak amacıyla ratlara 60 gün boyunca %20 fruktoz içeren içme suyu ve 10mg/kg/gün dozunda oleuropein gavaj yolu ile uygulandı.

Son zamanlarda diyetle alınan fruktoz, obezite ve MS'un diğer komponentlerine neden olan çevresel faktörlerden biri gibi görünmektedir (21). Yüksek fruktoz tüketimi ile MS modeli oluşturulabilmektedir. Bu model, farelerde hipertansiyon, hipertrigliseridemi, hiperinsulinemi ve insülin direncini

oluşturmaktadır. Çünkü fruktoz, glukoza göre daha lipojeniktir ve genellikle trigliserid seviyelerini daha fazla yükseltir (22).

Laboratuvar hayvanlarının yüksek fruktoz diyetiyle beslenmesi metabolik sendrom kriterlerinin ortaya çıkmasına neden olmakta ve bu kriterler insan modeline uygunluk göstermektedir. Fruktoz ile beslenen ratlarda gözlenen metabolik değişimlerin yapılan çalışma planı dolayısıyla farklı olduğu bildirilmiştir. Bu farklılıklara neden olan faktörler kullanılan ratın soyu, Wistar ve Sprague–Dawley, fruktoz verilme yolları, oral veya yem içinde, hayvanın yaşı, genç veya yetişkin oluşu, fruktoz verilme süresi şeklinde sıralanabilir (114). Bu çalışmada wistar soyuna kıyasla fruktoz aracılıklı metabolik sendrom oluşumuna daha hassas olduğu iddia edildiği için Sprague–dawley soyunu kullandık. Yöntem bölümünde belirtildiği gibi %20 oranında ve 8 hafta boyunca içme sularına fruktoz ilave edildi. Çalışmanın sonunda metabolik sendrom kriterlerinden insülin direnci, hipertansiyon, hiperinsulinemi ve trigliserit artışını gözledik.

Oleuropein, şeker hastalarında kan şekerini ayarlayıcı ve antioksidan etki göstermektedir. Şeker hastalarında, oksidatif strese ve serbest radikallere maruz kalma sonucunda retinopati, nefropati ve nöropati gibi komplikasyonlar gelişmektedir. Oleuropeinin serum insülinini artırırken, oksidatif strese bağlı bu diyabetik komplikasyonları antioksidan özelliği sayesinde azalttığı gözlenmiştir (84).

Çalışmamızda, deneyin başlangıcında ve sonunda ölçülen ağırlık artışları değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre en fazla artışın metabolik sendrom grubunda olduğu görüldü. Yine, su tüketimin ve sistolik kan basıncının metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna göre attığı belirlendi. Serum glikoz, insülin HOMA değerlerinin arttığı; lipit profilinin bozulduğu, ürik asit düzeylerinin arttığı da tespit edildi. Bu sonuçlara dayanarak da metabolik sendromun oluştuğu kanaatine varıldı.

Oleuropein zeytin yaprağında bulunan, antioksidan, antimikrobiyal, antiviral, antiinflamatuvar, hipoglisemik etkileri olduğu düşünülen polifenolik bir bileşiktir. Zeytin yaprağı ekstraktının; kan basıncını düşürücü, kalp ritmini düzenleyici özelliği ile koroner kan akışı üzerine olan olumlu etkisi ve kardiyovasküler sistemde de

birçok hastalığı önlediği ortaya çıkmıştır (82). Çalışmamızda oleuropeinin serum parametrelerine olumlu katkıları olduğu görülmüştür.

Gruplar arası ağırlık değişimleri incelendiğinde MS grubunda artışın, oleuropein uygulaması ile MS+OLE grubunda azaldığı gözlemlendi. Su tüketiminin MS grubunda arttığı bu artışın oleuropein uygulamasıyla değişmediği saptandı.

Hipertansiyon ve obezite arasındaki ilişki tam olarak belirlenmiştir. Framingham ve Ark.'larının kalp çalışmasında gösterildiği gibi erkeklerde ve kadınlarda hipertansiyon prevalansı vücut ağırlığındaki artış ile birlikte artmaktadır (36). Çoğunlukla obez gruplarda hipertansiyon prevalansı %50'lere yaklaşır. Obezite ile ilişkili hipertansiyonun patofizyolojisi karmaşıktır ama ilişkisi de yüksektir. Çalışmamızdaki sonuçlar bu duruma uygunluk göstermektedir. Çalışmamızda metabolik sendrom grubunda sistolik kan basıncının arttığı, oleuropein uygulaması ile de azaldığı görülmektedir. Bu sonuçlar ağırlık artışı ile de uygun bulunmuştur. Oleuropeinin metabolik sendromda da kan basıncını düşürücü etkisi olduğunu göstermektedir.

Yüksek tansiyon hastalarında, zeytin yaprağı ekstraktının kullanılmaya başlanmasından 3 ay sonra önemli derecede yüksek kan basıncının düştüğü gözlemlenmiştir. Sistolik ve diyastolik kan basınçlarını düşürerek yüksek tansiyonu düşürücü özelliği olduğu gibi kalbin ritim bozukluğunu da düzenlemektedir. Yüksek tansiyonu önleyici etkisiyle birlikte LDL kolesterol seviyesini de azalttığı gözlemlenmiştir (83).

İnsülin direnci, leptin, tuza duyarlılık ve uygunsuz sempatik sinir sistemi aktivitesi kan basıncının yükselmesinde rol oynamaktadır (40).

İnsülin direnci ile birlikte dislipidemi, hipertansiyon, hiperkoagulabilite ve proinflamatuar aktivite endotel hasarına ve aterosklerozis ile makrovasküler hastalığa yol açar. Görüşler aterosklerotik komplikasyonların altında yatan patogenezin endotelial disfonksiyon olduğu yönündedir (40).

Tip-2 DM hastalarının %80'inin obez olması nedeniyle obezitenin tip-2 DM için önemli bir risk faktörü olduğu söylenebilir. Obezitenin kendisinin mi tek başına glukoz intoleransına yol açtığı yoksa başka bir faktörün mü hem obeziteye hem de diyabete neden olduğu ise kesin olarak açıklanmış değildir. Ancak günümüzde daha

çok kabul edilen görüş, obezitenin tip-2 DM’da mevcut olan hepatik insülin rezistansını ağırlaştırdığıdır (32).

Çalışmamızda serum glikoz düzeylerinin metabolik sendromda kontrole anlamlı artış gösterdiği bulundu. Oleuropein uygulamasının ise metabolik sendrom glikoz düzeylerinde iyileştirici etkisi bulunamadı.

Oleuropein, şeker hastalarında kan şekerini ayarlayıcı ve antioksidan etki göstermektedir. Şeker hastalarında, oksidatif strese ve serbest radikallere maruz kalma sonucunda retinopati, nefropati ve nöropati gibi komplikasyonlar gelişmektedir. Oleuropeinin serum insülinini artırırken, oksidatif strese bağlı bu diyabetik komplikasyonları antioksidan özelliği sayesinde azalttığı gözlenmiştir (84). Çalışmamızın verilerine göre de metabolik sendromda insülin düzeyinin arttığı oleuropein verilmesiyle ise kontrol değerine yakın bir düşüş olduğu belirlendi. Tek başına oleuropein uygulamasının ise literatüre uygun olarak insülini artırdığı saptandı.

Kan insülin düzeyinde artma ve HOMA değerleri, periferik insülin rezistansını göstermektedir. Bulgularımıza göre, glikoz ve insülin değerlerine göre hesaplanan ve insülin direncinin göstergesi olarak kabul edilen HOMA değerinin, metabolik sendromda arttığı oleuropein uygulanması ile ise azalarak kontrole yakın bir değer aldığı görülmektedir. Bu da metabolik sendromda oleuropein uygulamasının insülin direncini iyileştiren bir rol oynadığını göstermektedir.

İnsülin direncinin özelliklerinden biri de artmış plazma serbest yağ asitleri konsantrasyonudur. Serbest yağ asitleri, karaciğerde trigliserid birikmesini uyarır. SYA’leri hem kas dokusunda glukoz alımını azaltmak hem de karaciğerden glukoz çıkışını arttırmak yönünde insülin karşıtı etkiler göstermektedir (26). Çalışmamızda trigliserit düzeyinin kontrole göre metabolik sendromda arttığı, oleuropein verilmesiyle ise TG düzeyinin düştüğü görülmektedir. Bu bulgular da oleuropein uygulamasının metabolik sendromda trigliserit düzeylerine olumlu etki sağlayacağını göstermektedir.

Mayo Clinic’in tarifine göre, artmış kan basıncı, yükselmiş insülin ve kolesterol düzeyleri, ayrıca karın çevresinde yağ birikimi ile seyreden ve kalp damar hastalıklarına yakalanma, inme ve şeker hastalığı risklerini arttıran bir durumdur.

Journal of Nutrition'da 2010 yılında yayınlanmış olan bir çalışmada, deney koşullarında, bu sendromun yaratılmış olduğu fareler, fakir bir diyet ve zeytin yaprağı ekstraktı ile beslenmeğe alındıktan 16 hafta sonra metabolik sendrom belirtilerinin, kontrol gruplarına göre düzeldiği gösterilmiştir. Buna uygun olarak da bulgularımıza göre, metabolik sendromda artan total kolesterol düzeyinin de oleuropein uygulaması ile düştüğü saptandı.

Yapılan çalışmalar abdominal obez hastalarda HDL-kolesterol düzeylerinde azalma olduğunu göstermektedir (35). Abdominal obezitede HDL3'ün, HDL2'ye dönüşümünü uyaran lipoprotein lipaz enzim düzeyleri azalmış, aksine HDL2'nin HDL3 haline dönmesini uyaran hepatik trigliserid lipaz enzim düzeyleri artmıştır. Bu nedenle abdominal obezite vakalarında görülen HDL azalması başlıca plazma HDL2 düzeylerindeki azalma nedeniyle olmaktadır. HDL3 düzeyleri ise normal veya artmış olarak bulunmuştur. Visceral yağ miktarı yüksek olan gerek erkek ve gerekse kadın hastalarda, HDL kolesterol ve HDL2 düzeylerinde azalma görülmektedir (35). Bizim bulgularımıza göre de metabolik sendromda HDL kolesterolün azaldığı, oleuropein uygulaması ile arttığı tespit edildi. Buna dayanarak, metabolik sendromda oleuropeinin HDL-K için iyileştirici etkinin olabileceği söylenebilir.

Oleuropein, antioksidan özelliği sayesinde LDL kolesterolünün okside olmasını önlemekte ve damar sertliği oluşumunu azaltmaktadır. Toplam kolesterol ve trigliserid miktarını düşürmektedir. Damarlarda trombositlerin birleşip kümeleşmesini engeller, anjiyotensin dönüştürücü enzimleri de inaktive ederek kalbin çalışmasında ve kalp yetmezliğinde yararlı etki göstermektedir. Atardamarların kasılmasıyla gerçekleşen düzensiz kalp atışı olayını da önlemektedir. Ayrıca enfarktüs riskini de azaltıcı özelliğe sahiptir (82) .

Abdominal obezite vakalarında VLDL ve trigliserid düzeyleri artmış olarak bulunur. VLDL düzeylerinin yüksek olması LDL-K düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır. VLDL ve trigliserid düzeylerinin yüksek olması ise HDL-K düzeylerinin düşük olmasına neden olmaktadır (35).

ABD'de Michigan Üniversitesi'nde yapılan bir hayvan çalışmasında, oleuropeinin damarları gevşettiği ve bunun da kan basıncını düşürmeğe yardımcı olduğu gösterilmiştir. Bir laboratuvar çalışmasında da oleuropeinin LDL kolesterolün

okside olmasını önlediği gösterilmiştir. LDL kolesterolün, okside olarak, damar cidarlarına çöktüğü ve damar sertliğine, dolayısıyla da yüksek tansiyona sebep olduğu düşünülmektedir. Ayrıca oleuropein, kan şekeri seviyelerini düşürebildiği gösterilmiştir. Oleuropein bunu, insulin salgılanmasını uyarak ve şekerin vücuttaki kullanılmasını arttırarak yaptığı düşünülmektedir. Deney hayvanlarında yapılabilmiş olan çalışmalar çok olumlu sonuçlar vermiştir. Bizim bulgularımızda buna uymaktadır; metabolik sendromda TG, VLDL-K, LDL-K düzeylerinin arttığı, oleuropein uygulaması ile azaldığı görülmüştür.

Günümüzde, kalp hastalığı ve tip-2 diyabet, sağlığımızı sıkıntıya sokma riski yüksek olan klinik gerçeklerdir. Zeytin yaprağındaki en bilinen bileşik olan oleuropein'in kan şekerini, kolesterolü ve kan basıncını düşürücü etkisi, bu hastalıklardan korunmada, odaklaşılan besin takviyesi haline gelmesine neden olmuştur. Diyetle yapılacak iyileştirmeler, günlük fizik egzersiz miktarının artırılması gibi iyi bilinen önlemlerin zeytin yaprağı ekstraktı ile takviyesi, bizi yüksek şeker, kolesterol ve yüksek tansiyondan koruyarak, kalp hastalığı riskinden uzaklaştırır. Son yıllarda yapılan bazı önemli çalışmalar, damar sertliğinin asıl nedeninin LDL kolesterolden ziyade damar iç tabakasının maruz kaldığı oksidatif stres olduğu belirlenmiştir. Bu durumda, kolesterol düzeylerinin yükselmesi, damarları bu yangıdan korumak amaçlı olabilir. Tıp literatüründe bunun delilleri vardır. Zeytin yaprağının kolesterolü düşürücü etkisi de büyük ihtimalle damar iç tabakasındaki yangıyı durdurması ile ilişkilidir. Yani, zeytin yaprağı polifenollerini antioksidan etkileri ile, damar iç duvarlarındaki yangıyı ortadan kaldırıncaya, kan kolesterol seviyeleri de aşağıya, normale iniyor olabilir. Ayrıca, yangının durmasıyla, kanın pıhtılaşmadan sorumlu hücreler de (trombositler) atardamar cidarlarına yapışamazlar ve damarlar açık kalır (burada bahsedilen damarlar, çok küçük çaplı atardamarlardır).

Zeytin yaprağı ekstraktının, ortaya çıkmış olan ateroskleroza tedavi etmesi üzerine bir çalışma henüz yapılmamıştır. Ancak, zeytin yaprağı ekstraktı devamlı olarak kullanıldığında kan basıncında ortaya çıkabilen kalıcı düşmeler, zaman içinde bu tip iyileşmelerin dahi olabileceğine işaret eder. Ciddi klinik çalışmalar, zeytin yaprağı ekstraktının LDL kolesterolü (1) ve yüksek kan basıncını normal seviyelere indirdiğini göstermiştir (2).

Etki mekanizmalarının içinde, zeytin yaprağının antioksidan özellikleri başta gelir (3). Özellikle LDL kolesterol molekülleri ve damarların bizzat kendileri serbest oksijen radikallerinin okside edici etkilerine çok açıktır. Bir öncü çalışmada, zeytin yaprağındaki bileşiklerin, kanın pıhtılaşmasını sağlayan trombosit adlı hücrelerin çalışmalarını da düzenlediği ve anormal pıhtılaşmaları önlediğini göstermiştir (6).

PON1'in büyük ebattaki HDL'ye bağlanma eğilimi diabet gibi HDL'nin azaldığı hastalıklardaki değişimini açıklayabilir (95). Paraoksonazın fosfotidilkolinleri hidroliz etme kapasitesi, okside LDL'deki kolesterol linoleat hidroperoksitleri ve hidroksitleri indirgemesi nedeni ile peroksidaz benzeri aktivitesi olduğu bildirilmiştir (115). LDL üzerine PON1'in antioksidan etkisi endotel hücrelerine monosit adezyonunu ve okside fosfolipidlere bağlanan makrofaj kemotaksisini azalttığı bildirilmiştir (116).

Tip-1 ve Tip-2 diabette PON1 aktivitesinin azaldığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bu azalmanın diabetik hastalarda okdidatif stresin artması sonucu antioksidan kapasitenin azalmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Diabetiklerde PON1'in azalma mekanizması tam bilinmemektedir. Fakat artmış glukoz konsantrasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Glikasyon hem PON'u inaktive eder hem de HDL üzerindeki lipid peroksidasyonun arttırır. Glike HDL oksidasyona da dirençsiz hale gelir. Yüksek glukoz seviyesi olan sağlıklılarda da PON1 aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (94).

Son yıllarda yapılan çalışmalar genellikle, HDL'nin üzerinde bulunan kalsiyuma bağlı paraoksonazın, okside olmuş lipidlerin metabolizması ve aterosklerozdan korumada önemli fizyolojik rolü olduğu yönündedir. PON1 ile ateroskleroz arasındaki ilişki HDL'nin anti-aterojenik özelliklerine bağlanmaktadır. Knockout ve transgenik fare çalışmalarında PON1'in vasküler hastalıklarda güçlü bir rolü olduğu ileri sürülmüş; serum PON1 seviyesi düşük olan farelerde ateroskleroza yatkınlığın ve stenoza oranının arttığı gösterilmiştir (103).

Senti ve ark, metabolik sendromda azalmış PON1 aktivitesini göstermiş (109), bir diğer çalışmada LL PON genotipi varlığının insülin direncinin şiddetiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (117).

Ferreti ve ark,sağlıklı ve obez kişilerde lipoprotein, oksidatif stresve HDL-PON aktivitesini araştırdıkları çalışmada; obezlerde HDL-PON aktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiş, HDL içeriğindeki değişimlerin HDL yüzeyine paraoksonaz bağlanmasını etkileyerek enzim aktivitesini azalttığını öne sürmüşlerdir (110). Çalışmamızdaki PON1 ve ARE aktivitesi ile paraleldir. Metabolik sendrom'da PON1 ve ARE aktivitesinin azaldığı, oleuropein uygulanması ile PON1 ve ARE aktivitesinin arttığı görüldü.

Yukarıdaki açıklamalar ve bulgularımız değerlendirildiğinde, çalışmamızda yüksek fruktoz diyeti ile metabolik sendrom oluşum sürecinde, metabolik sendrom kriterlerinin sağlandığı görülmektedir. Diğer yandan bulgularımız; oleuropein uygulamasının metabolik sendrom parametrelerinde iyileşme yapabileceğini göstermektedir. Oleuropein uygulamasının serum paraoksanaz aktivitesinde artışa neden olarak da olumlu etkisi olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak, metabolik sendrom oluşum sürecinde bu dozda ve sürede oleuropein uygulamasının, rat serum parametreleri üzerinde oksidatif strese karşı koruyucu etkilerinin olabileceğini göstermektedir. Ancak, metabolik sendromda oleuropein kullanımına bağlı tedavi yaklaşımlarının, klinik kullanıma yönelik olabilmesi için daha ayrıntılı çalışmaların yapılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
2. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper -body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514.
3. Kim SH, Reaven GM. The metabolic syndrome: one step forward, two steps back. *Diab Vasc Dis Res* 2004; 1: 68-75.
4. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173 –194.
5. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, SternMP. Prospective analysis of the insulin -resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41: 715–722.
6. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34: 416 – 422.
7. Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sciences* 2009; 84: 705-712.
8. Roberts CK, Barnard RJ. Effects of exercise and diet on chronic disease. *Journal of Applied Physiology* 2005; 98: 3 –30.
9. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings i n the US population from the third national health and nutrition examination survey, 1988 – 1994. *Archives of Internal Medicine* 2003; 163: 427 –436.
10. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third natio nal health and nutrition examination survey. *Journal of the American Medical Associaton* 2002; 287: 356 –359.
11. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683–689.
12. Onat A, Sansoy V. Halkımızda Koroner Hastalığın Başşuçlusu Metabolik Sendrom: Sıklığı, Unsurları, Koroner Risk ile İlişkisi ve Yüksek Risk Kriterleri. *Türk Kardiyo l Dern Araş* 2002; 30: 8-15.

13. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, Celik S. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 548 -553.
14. Onat A, Yüksel H. Metabolik sendrom hekimlerimiz için odak TEKHARF çalışması <http://tekharf.org>
15. Alberti K.G, P.Z. Zimmet. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet. Med.* 15 (1998), pp. 539–553
16. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA*, 285 (2001), pp. 2486–2497
17. American College of Endocrinology. Findings and recommendations from the American College of Endocrinology Conference on the Insulin Resistance Syndrome Available at: <http://www.aace.com/pub/press/releases> [Accessed October 8, 2002]
18. International Diabetes Fedaration. The IDF consensus worldwide defination of the metabolic syndrome [artical online]. 2005
19. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF Metasyndrome definition. pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf). Accessed March 24,2008.
20. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome -a new world-wide definition. A Consensus Statement from the new International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469-480.
21. Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K and Havel PJ. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 911-922
22. Hwang IS, Ho H, Hoffman BB and Reaven GM. Fructose-induced insulin resistanceand hypertension in rats. *Hypertension* 1987; 10: 512-516.
23. Hallfrisch J. Metabolic effects of dietary fructose. *FASEB J* 1990; 4: 2652-2660.
24. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causalrole for uric acid in fructose -induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*2006; 290: 625-631.
25. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, vila -Casado C, Soto V, Nepomuceno T,Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ and Herrera -Acosta J. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidneyrats. *Kidney Int* 2005; 67: 237-247.

26. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171-176.
27. Altuntaş Y. İnsulin direnci ve ölçüm metodları. Ed. Yenigun M. Her yönüyle diabetes mellitus. 2. Basım, İstanbul: Nobel tıp kitapevi 2001: 839 -852.
28. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J* 2005; 149: 33-45.
29. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57-63.
30. Koloğlu S. Diabetes Mellitus. In: Endokrinoloji. 1.baskı. Koloğlu S. Medikal Network, 1996; 367-386
31. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities. A factor determining preposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4: 20-34
32. Unwin N, Harland J, White M. et al: Body mass index, waist circumference, waist:hip ratio and glucose intolerance in Chinese and European adults in Newcastle, UK. *J Epidemiol Community Health* 1997; 51: 160-166
33. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N. et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res.* 2004; 12(6): 962-971
34. Silha J.V, Krsek M, Skrha J, Sucharda P, Nyomba B.L, Murphy L.J Plasma resistin, leptin and adiponectin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol.* 2003; 149: 331-335.
35. Allison S.P. Form and functions Nutritional assesment. *Nutrition in Medicine a Physician's View* Ed: _nstitut Danone 1996 kitabından S: 25-37.
36. Reaven G, Strom T. Tip 2 Diyabet Sorular ve Cevaplar, Çev. ed: Satman İ, Merit Publishing International. 2003: 17-35.
37. İmamoğlu S. Diabetes Mellitus. Ed. Dolar E. İç Hastalıkları, Nobel&Günes Tıp Kitabevi İstanbul; 2005: 692-719.
38. Chobanian A.V, Bakris G.L, Black H.R. et al. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.

39. Kenchaiah S, Evans J.C, Levy D. et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 305–313.
40. Björntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand* 1988; Suppl 723: 121–134.
41. Kozan O, Oguz A, Abaci A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61(4): 548-53.
42. Ford ES. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using twoproposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26: 575-581.
43. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associatedwith the metabolic syndrome. A summary of the evidence. *Diabetes Care*2005; 28: 1769-1778.
44. Stern MP, Williams K, Gonzalez -Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does themetabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetesand/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004; 27: 2676 -2681.
45. Wannamethee SG, Sharper AG, Lennon L, Moris RW. Metabolic syndrome vsFramingham risk score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2644 -2650.
46. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, et al. The metabolic syndrome and 11 -year risk of incident cardiovascular disease in theAtherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 385 -390.
47. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a criticalappraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the EuropeanAssociation for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1684-1699.
48. Deurenberg P, Deurenberg-Yap M, Guricci S. Asians are different from Caucasiansand from each other in their body mass index/body fat per cent relationship. *Obes Rev* 2002; 3: 141-146.
49. Araneta MR, Barrett-Connor E. Ethnic differences in visceral adipose tissue and type 2diabetes: Filipino, African-American, and white women. *Obes Res* 2005; 13: 1458 -1465.
50. Kadowaki T, Sekikawa A, Murata K, Maegawa H, Takamiya T, Okamura T, et al. Japanese men have larger areas of visceral adipose ti ssue than Caucasian men in thesame levels of waist circumference in a populationbased study. *Int J Obes*2006; 30: 1163-1165.
51. Khoo CM, Liew CF, Chew SK, Tai ES. The impact of central obesity as a prerequisitefor the diagnosis of the metabolic syndrome. *Obes ity* 2007; 15: 262-269.

52. Lee J, Ma S, Heng D, Tan CE, Chew SK, Hughes K, et al. Should central obesity be an optional or essential component of the metabolic syndrome Diabetes Care 2007; 30: 343-347.
53. Grundy SM. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. Nature Reviews Drug Discovery 2006; 5: 295-309.
54. Lien LF, Brown AJ, Ard JD, Loria C, Erlinger TP, Feldstein AC, et al. Effects of PREMIER lifestyle modifications on participants with and without the metabolic syndrome. Hypertension 2007; 50: 609-616.
55. Lafayette RA, Mayer G, Park SK, Meyer TW. Angiotensin II receptor blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. J Clin Invest 1992; 90: 766-771.
56. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Benini G, Remuzzi G. Chronic protein uric nephropathies. Outcome and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. Am J Kidney Dis 2000; 35: 1155 - 1165.
57. Rugale C, Cordaillat M, Mimran A, Bernard J. Prevention and reversal by enalapril of target organ damage in angiotensin II hypertension. JRAAS 2005; 6: 154 -160.
58. Ma LJ, Nakamura S, Aldigier JC et al. Regression of glomerulosclerosis with high-dose angiotensin inhibitor is linked to decreased plasminogen activator inhibitor -1. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 966-976.
59. Osicka TM, Kiriazis Z, Pratt LM, Jerums G, Comper WD. Ramipril and aminoguanidine restore renal lysosomal processing in streptozotocin diabetic rats. Diabetologia 2001; 44: 230-236.
60. Ruggenenti P, Perna A, Lariga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomized controlled trial. Lancet 2005; 365: 939 - 946. 73. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD et al: Effect of inhibition of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. Lancet 2005; 366: 2026 -2033.
61. Pyorala K, Ballantyne CM, Gumbiner B, Lee MW, Shah A, Davies MJ et al. for the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome. Diabetes Care 2004; 27: 1735 -1740.
62. Schwartz G, Olsson A, Szarek M, Savelle W. Relation of characteristics of metabolic syndrome to short-term prognosis and effects of intensive statin therapy after acute coronary syndrome. An analysis of the Myocardial Ischaemia Reduction

with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) trial. *Diabetes Care* 2005; 28: 2508 -2513.

63. Athyros VG, Mikhailidis DP, Liberopoulos EN, Kakafika AI, Karagiannis A, Papageorgiou AA, et al. Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: a subgroup analysis of the Greek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) Study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 118 -127.
64. Canner PL, Furberg CD, McGovern ME. Benefits of niacin in patients with versus without the metabolic syndrome and healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am J Cardiol* 2006; 97: 477 -479.
65. The BIP Study Group. Secondary Prevention by Raising HDL Cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000; 102: 21 -27.
66. Tenenbaum A, Motro M, Fisman E, Tanne D, Boyko V, Behar S. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1154 -1160.
67. Tappy L, Le K-A. Metabolic Effects of Fructose and the Worldwide Increase in Obesity. Department of Physiology, Faculty of Biology and Medicine, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland *Physiol Rev* 90: 23–46, 2010; doi: 10.1152 / physrev.00019.2009.
68. Elliott S. S, Keim N. L, Stern J. S, Teff K, Havel P. J. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome Department of Nutrition, University of California, Davis 95616, USA *American Society for Clinical Nutrition* 2002 Nov; 76(5): 911-22.
69. Jalal R, Bagheri S.M, Moghimi A, Rasuli M.B. Hypoglycemic effect of aqueous shallot and garlic extracts in rats with fructose-induced insulin resistance. Department of Chemistry, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad 91779, Iran. *Journal Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2007 Nov; 41(3): 218-23
70. Dai S, McNeill J.H. Fructose induced hypertension in rats is concentration and duration dependent Division of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of British Columbia, Vancouver, Canada *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1995 Apr; 33(2): 101-7
71. Bergheim I, Weber S, Vos M, Kramer S, Volynets V, Kaserouni S et al Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice: Role of endotoxin *Journal of Hepatology* 48 (2008) 983–992
72. Malik, N.S.A. and J.M. Bradford. 2006. Changes in oleuropein levels during differentiation and development of floral buds in ‘Arbequina’ olives. *Scientia Hort.* 110: 274-278.

73. Panizzi, L, M.L. Scarpati and G. Oriente. 1960. Chemical structure of oleuropein, bitter glucoside of olive with hypotensive activity. *Gazz. Chim. Ital.* 90: 1449-1485
74. Winkelhausen, E. R. Pospiech and G. Laufenberg. 2005. Antifungal activity of phenolic compounds extracted from dried olive pomace. *Bull. Chem. Techn. Macedonia.* 24(1): 41-46.
75. Sanchez, J.C, M.A. Alsina, M.K. Herrlein and C. Mestres. 2007. Interaction between the antibacterial compound, oleuropein, and model membranes. *Colloid Polym. Sci.* 285: 1351–1360.
76. Tokuşoğlu Ö. 2010. Özel Meyve Zeytin: Kimyası, Kalite ve Teknolojisi. Seher Matbaacılık. Yayın No: 006-1B; Sidas Medya Ltd. Şti, Fevzipaşa Bulvarı Çelik İş Merkezi-İzmir. 350 s.
77. Marsillo, V. and B. Lanza. 1998. Characterisation of an oleuropein degrading strain of *Lactobacillus plantarum*. Combined effects of compounds present in olive fermenting brines (phenols, glucose and NaCl) on bacterial activity. *J. Sci. Food Agric.* 76: 520-524.
78. Soler-Rivas, C, J.C. Espin and H.J. Wichers. 2000. Oleuropein and related compounds. *J. Sci. Food Agric.* 80: 1013-1023.
79. Visioli, F, S. Bellostia, and C. Galli. 1998. Oleuropein, the bitter principles of olives, enhances nitric oxide production by mouse macrophages. *Life Sci.* 62: 541–546.
80. Owen, R.W, A. Giacosa, W.E. Hull, R. Haubner, G. Würtele, B. Spiegelhalder and H. Bartsch. 2000. Olive oil consumption and health: the possible role of antioxidants. *Lancet. Oncol.* 21: 107–112.
81. Benavente-Garcia, O, Castillo J, Lorente J, Alcaraz M, 2002. Radioprotective effects in vivo of phenolics extracted from *Olea europaea* L. leaves against X-ray-induced chromosomal damage. *J Med Food*, 5(3): 125-35.
82. Andreadou I., F. Sigala, E. K. Iliodromitis, M. Papaefthimiou, C. Sigalas, N. Aligiannis, P. Savvari, V. Gorgoulis, E. Papalabros, D. Th. Kremastinos. Acute doxorubicin cardiotoxicity is successfully treated with the phytochemical oleuropein through suppression of oxidative and nitrosative stress. *J Mol Cell Cardiol*, 42: 549-558, 2007
83. Perrinjaquet-Moccettil, T, Busjahn, A, Schmidlin, C, Schmidt, A, Bradl B, Aydogan, C, 2008. Food supplementation with an Olive (*Olea europaea* L.) leaf extract reduces blood pressure in borderline hypertensive monozygotic twins. *Phytotherapy Research*, 22: 1239- 1242.
84. Eidi, A, Eidi, M, Darzi, R, 2009. Antidiabetic effect of *Olea europaea* L. in normal and diabetic rats. *Phytotherapy Research*, 23 (3): 347-350.

85. Sudjana, A.N, Ryan, V, Rasool, N, Islam, N, Riley, T.V, Hammer, K.A, 2008. Antimicrobial activity of commercial *Olea europaea* (olive) leaf extract. International Journal of Antimicrobial Agents.
86. Ferreira, I.C.F.R, Barros, L, Soares M.E, Bastos, M.L, Pereira, J.A, 2006. Antioxidant activity and phenolic contents of *Olea europaea* L. leaves sprayed with different copper formulations. Food Chemistry, 103: 188-195.
87. Advanced Health and Life Extension <http://www.advance-health.com/oliveleaf.html>
88. Puel, C, Mathey, J, Agalias, A, Kati, S, Mardon, J, Obled, C, Lebecque, P, Coxam, V, 2006 Dose-response study of effect of oleuropein, an olive oil polyphenol, in an ovariectomy/inflammation experimental model of bone loss in the rat. Clin Nutritive, 25(5): 859-68.
89. Giamarellos, EJ, Geladopoulos, T, Chrisofos, M, Koutoukas, P, Vassiliadis, J, Alexandrou, I, Tsaganos, T, Sabracos, L, Karagianni, V, Pelekanou, E, Tzepe, I, Kranidioti, H, Koussoulas, V, Giamarellou, H, 2006. Oleuropein: a novel immunomodulator conferring prolonged survival in experimental sepsis by *Pseudomonas aeruginosa*. Shock, 26(4): 410-416.
90. Olive Leaf Extra Strong Tincture Dosage <http://www.advance-health.com/oliveleaf.html>
91. Durrington P.N., B. Mackness, M.I. Mackness Paraoxonase and Atherosclerosis Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001; 21: 473-480
92. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. FEBS Lett 1991; 286: 152-4.
93. Deakin S, James R. W, Genetic and Enviromental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-I Clinical Science (2004) 107, 435-447
94. Başkol G, Köse G. Paraoksonaz: Biyokimyasal özellikleri, fonksiyonları ve klinik önemi Erciyes Tıp Dergisi 26 (2) 75-80, 2004
95. Harel, M, Aharoni, A, Gaidukov, L. et al. Structure and evolution of the serumparaoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. Nat. Struct. Mol. Biol. 2004: 11, 412–419
96. Mackness B. Effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorfizms. Febs Letter 1998: 423; 57-60
97. Ekmekçi Ö, Donma O, Ekmekçi H. Paraoksonaz Cerrahpaşa Tıp Dergisi 35(2), 2004.

98. Humbert R, Adler DA, Disteché CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE. The molecular basis of the human paraoxonase activity polymorphism. *Nat Genet* 1993; 3(1): 73-6.
99. Tuncel P, Örmən M, Şişman AR. Paraoksonazın biyolojik varyasyonu ve HDL-Kolesterol ile ilişkisi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2009; 7(1): 17-22.
100. Blatter MC, James RW, Messmer S, Barja F, Pometta D. Identification of high density lipoprotein subspecies defined by a lipoprotein associated protein, k-45. *Eur J Biochem* 1993; 211(3): 871-9.
101. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, Winocour PH, Arrol S, Ishola M, et al. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1991; 86(2): 193-9.
102. Hegele RA, Brunt JH, Connelly PW. A polymorphism of the paraoxonase gene associated with variation in plasma lipoproteins in a genetic isolate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(1): 89-95.
103. Rozenberg O, Rosenblat M, Coleman R, Shih DM, Aviram M. Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: studies in PON1-knockout mice. *Free Radic Biol Med* 2003; 34(6): 774-84.
104. Odawara M, Tachi Y, Yamashita K. Paraoxonase polymorphism (Gln192-Arg) is associated with coronary heart disease in Japanese noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (7): 2257-60.
105. Imai Y, Marita H, Kurihara H, Sugiyama T, Kato N, Ebihara A, et al. Evidence for association between paraoxonase gene polymorphisms and atherosclerotic diseases. *Atherosclerosis* 2000; 149(2): 435-42.
106. Ombres D, Pannitteri G, Moutali A, Candelero A, Seccareccia F, Campagna F, et al. The Gln-Arg 192 polymorphism of the human paraoxonase gene is not associated with coronary artery disease in Italian patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(10): 1611-6.
107. Ko YL, Ko YS, Wang SM, Hsu LA, Chang CJ, Chu PH, et al. The Gln- Arg 191 polymorphism of the human paraoxonase gene is not associated with the risk of coronary artery disease among Chinese in Taiwan. *Atherosclerosis* 1998; 141(2): 259-64.
108. Paolisso G, Tagliamonta MR, Rizzo MR, Giugliano D. Advancing age and insulin resistance: new facts for an ancient history. *Eur J Clin Invest* 1999; 29(9): 758-69.
110. Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Savino S, Liuzzi A, Balzola F, et al. Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females. *J Clin Endocrinol Metabol* 2005; 90(3): 1728-33.

111. Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 1126-38.
112. Haagen L, Brock A. A new automated method for phenotyping arylesterase (E.C.3.1.1.2.) based upon inhibition of enzymatic hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate by phenyl acetate. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30: 391-5.
113. Mackness MI, Durrington PN, Mackness B. The role of paraoxonase 1 activity in cardiovascular disease: potential for therapeutic intervention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4(4): 211-7.
114. Chait A, Han CY, Oram JF, Heinecke JW. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease? *J Lipid Res* 2005; 46(3): 389-403.
115. Shih DM, Xia Y-R, Wang Y-P, et al. Combined serum paraoxonase knockout/apolipoprotein E knockout mice exhibit increased lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *J Biol Chem* 2000; 275: 17527–17535
116. Berliner JA, Navab M et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 9: 2488–96.
117. Barbieri M, Bonafe M, Marfella R, Ragno E, Giugliano D, Franceschi C, et al. LL-paraoxonase genotype is associated with a more severe degree of homeostasis model assessment IR in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(1): 222-5.

8. ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Elazığ'da doğdum. İlköğretimi Selçuklular İlk Okulu'nda bitirdim. Lise öğrenimimi Elazığ Balakgazi Lisesi'nde tamamladım. 2011 yılında Fırat Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nden mezun oldum. Aynı yıl Fırat Üniversitesi Eğitim Fakültesi'nde Tezsiz Yüksek Lisans'ımı bitirdim. Daha sonra Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Eğitimi'ne başladım. 2012 yılında ERASMUS öğrenci değişim programı ile Universitatea De Medicina Şi Farmacie (Tirgu Mureş/ROMANYA) Üniversitesi'nde Hematoloji, Farmakoloji, İmmünoloji ve Biyokimya Anabilim Dalları'nda üç aylık bir sürede eğitim aldım. Çukurova Üniversitesi Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası eğitimine katılarak sertifika almaya hak kazandım. 25-27 Haziran 2013 tarihleri arasında VI. Kafkas Üniversitesi Ulusal Veteriner Biyokimya ve Klinik Biyokimya Kongresi'ne 'Metabolik Sendrom'da Oleuropein'in Rat Serum Parametrelerine Etkisi' başlıklı poster ile katıldım. 11-14 Eylül 2013 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi IV Ulusal Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Kongresi'ne 'Fruktoz Diyeti Uygulanan Ratların Karaciğer Dokusu Katalaz Aktivitesi ve MDA Düzeylerine Oleuropein'in Etkisi' başlıklı poster ile katıldım. 2013 yılında Malatya'nın Arapgir ilçesinde bulunan Kerem Aydınlar Fen Lisesi'nde Kimya Öğretmeni olarak çalıştım. 2014 yılının ikinci döneminden beri Elazığ Çubuk Bey Anadolu Lisesi'nde İngilizce Öğretmeni olarak çalışmaktayım.