T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA VE SAĞLIKLI BİREYLERDE OKSİDATİF STRESİN ARAŞTIRILMASI

Humeyra ERCAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Danışman

Yrd Doç. Dr. Aysel KIYICI

KONYA-2009

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA VE SAĞLIKLI BİREYLERDE OKSİDATİF STRESİN ARAŞTIRILMASI

Humeyra ERCAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Danışman

Yrd Doç. Dr. Aysel KIYICI

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 09202038 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2009

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez çalışmamda daima bana yol gösteren değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof Dr. İdris MEHMETOĞLU'na ve bölümdeki diğer hocalarıma,

Hasta ve kontrol gruplarının oluşturulmasında yardımcı olan Aile Hekimliği Polikliniği Öğretim Üyesi Doç.Dr. Kamile MARAKOĞLU' na,

Tez çalışmam sırasında örneklerin toplanması ve bazı analizlerin yapılmasında bana yardımcı olan Araş. Gör. Hatice KARAOĞLAN'a ve arkadaşım Ayşe Şenelmiş'e,

Beni bugünlere getiren, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili anneme, babama ve hep yanımda olan kardeşlerime,

Bir tanecik oğluma ve yüksek lisans eğitimim her aşamasında yanımda olan; hem maddi hem de manevi desteğini hissettiğim değerli eşime

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ŞEKİL VE ÇİZELGELER iv

SİMGELER VE KISALTMALAR v

1.GİRİŞ 1

1.1.Metabolik Sendrom Tanımı 3

1.1.1.Metabolik Sendrom Prevalansı 5

1.1.2.Metabolik Sendrom Etiyolojisi 6

1.1.3.Metabolik Sendrom Komponentleri 9

1.1.3.1. Obezite 9

1.1.3.2. Dislipidemi 10

1.1.3.3. Hipertansiyon 11

1.1.3.4. İnsülin Direnci 12

1.1.4.Metabolik Sendrom ve İnflamasyon 12

1.1.5.Metabolik Sendromun Tedavisi 13

1.2.Oksidatif Stres Genel Bilgi 13

1.2.1.Hücrelerde Serbest Radikal Kaynakları 14

1.2.2.Serbest Radikallerin Doku Ve Hücrelerde Yaptığı Hasarlar 15

1.2.3.Antioksidanlar Genel Bilgi 16

1.3.İzoprostanlar 17

1.3.1. İzoprostanların Sirkülasyonu 19

1.3.2.İzoprostanların Yapısı ve Oluşumu 20

1.3.3.Biyosentezi 22

1.3.4.İzoprostanlar ve Oksidatif Stress 24

1.3.5.İzoprostanların Diğer Biyolojik Aktiviteleri 25

1.4.Koenzim Q_{10} 26

1.4.1. KoenzimQ_{10}'nun Kimyası ve Biyosentezi 26

1.4.2. KoenzimQ_{10}'nun Etki Mekanizması ve Antioksidan Görevi 27

1.4.3.KoenzimQ_{10}'nun Klinik Kullanımı 30

2.GEREÇ VE YÖNTEM 31

2.1.Çalışma Şekli 31

2.2.Olgu Seçimi 31

2.3.Örneklerin Toplanması ve Saklanması 32

2.4.Fiziksel Özelliklerin Ölçümü 32

2.4.1.Arteriyel Tansiyon Ölçümü 32

2.4.2.Vücut Kütle İndeksi Hesaplanması 32

2.4.3.Bel Çevresi ve Kalça Çevresi Ölçümü 33

2.5.Biyokimyasal Analizler 33

2.5.1. 8-İzoprostan Aktivitesi Tayini 33

2.5.2. Koenzim Q_{10} Tayini 36

2.5.3.Diğer Biyokimyasal Ölçümler 38

2.5.4. İstatistiksel Analiz 39

3.BULGULAR 40

4.TARTIŞMA 42

5.SONUÇ VE ÖNERİLER 47

6. ÖZET 48

7.SUMMARY 49

8. KAYNAKLAR 50

9.ÖZGEÇMİŞ 61

ŞEKİL VE ÇİZELGELER

Çizelge 1–1	Metabolik sendrom tanımlamaları
Çizelge 1–2	Metabolik sendromun inflamatuar komponentleri
Şekil 1-1	Global diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık riskini öngören faktörler
Şekil 1–2	Metabolik sendromun teşhisi bir mezura veya doğru bir gözü gerektirir. Açlık lipogram ve glukoz ölçümü ve kan basıncı ölçümü.
Şekil 1-3	4 ana F2 izoprostanların temel yapıları
Şekil 1-4	Endoperoksit ara maddelerin yoluyla 15-F_2 isoprostan izomerleri sentezi
Şekil 1-5	Serbest radikallerin katalizlediği dioxetane mekanziması
Şekil 1-6	CoQ_{10} biyosentez basamakları
Şekil 1-7	CoQ_{10}·nun ubikinon, semikinon ve ubikinol formu
Çizelge 3–1	Metabolik sendrom ve kontrol gruplarına ait demografik özellikler.
Çizelge 3–2	Metabolik sendrom ve kontrol gruplarının biyokimyasal analiz verileri.

SİMGELER VE KISALTMALAR

MS : Metabolik Sendrom

BKI : Beden Kütle İndeksi

DM : Diabetus Mellitus

HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HDL-C : Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterolü

HOMA : Homeostatik Model Değerlendirme

IDF : Uluslararası Diyabet Federasyonu

LDL : Düşük Dansiteli Lipoproteinler

METSAR : Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması

MS : Metabolik Sendrom

NCEP : Ulusal Kolesterol Eğitim Programı

NCEP-ATP III: Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı 3.Erişkin Tedavi Paneli

IDF : Uluslar arası Diabet Vakfı

TEKHARF : Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması

TURDEP : Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi

VLDL : Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

Co Q : Koenzim Q

FFA : Serbest Yağ Asitleri

TNF :Tümor Nekroz Faktör

PPAR : Peroksizom Proliferatör Activated Reseptör

ABCAI : ATP Binding Casette Transporter I

NO : Nitrik Oksit

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Test

CRP : C Reaktif Protein

hsCRP : High Sensitivite CRP

IL-6 : Interlökin -6

BP : Kan Basıncı

PAI : Plazminojen aktivatör inhibitör I

SAA : Serum Amyloid A

İzoP : İzoprostanlar

COX : Siklooksijenaz

PGD2 : Prostoglandin D2

PGE2 : Prostoglandin E2

1.GİRİŞ

40 yıldan uzun bir süreden beri koroner kalp hastalıkları risk faktörlerinin; hipertansiyon, yükselmiş LDL, sigara kullanımı ve tip 2 diabeti kapsadığı bilinmektedir. Geniş çaplı araştırmalarla bu çeşitli kardiovasküler risk faktörleri grubu şimdilerde daha büyük bir değişimle açıklandı ve bu semptomlar bütünü spesifik bir durum olarak belirlenmiştir: Metabolik sendrom.

Sanayileşmiş ülkelerde ortak sağlık problemi haline gelmiş ve glukoz intoleransı, hipertansiyon ve viseral yağ akümülasyonu ile birlikte dislipideminin oluşturduğu metabolik sendrom, aterosklerotik kardiovasküler hastalıkları engellemede en büyük hedef haline gelmiştir (Robert ve ark 2005). Çünkü bu sendrom en tehlikeli kalp krizi risk faktörlerinin toplandığı bir durumdur. Bunlar; diyabet ve diyabet öncesi, abdominal obezite, kolesterol değişimi ve yüksek kan basıncıdır (Paoletti ve ark 2006). Metabolik sendromun olumsuz etkileri kardiovasküler hastalıklar risk faktörleri grubu ile doğrusal bir ilişki gösterir. Büyük uluslar arası INTERHEART çalışması, bu risk faktörleri ve miyokard infarktüsü arasındaki doğrusal ilişkiyi göstermiştir. Belirli bir biçimde abdominal obezite, yükselmiş açlık veya tokluk glukozu, yükselmiş kan basıncı, azalmış HDL ve yükselmiş trigliserit düzeyleri kardiovasküler risk faktörlerini oluşturmaktadır (Lionel ve ark 2007).

Metabolik sendromun nüfusun önemli bir oranını etkilediği görülmektedir. Dünyada 200 milyon kadar erişkin diyabetli neredeyse %80'nin üstünde oranda, kardiovasküler hastalık nedeniyle hayatını kaybederken, metabolik sendromlu kişilerde ölüm oranlarının 2 kat daha fazla olduğu görülmektedir. Metabolik sendromlu olmayan kişilerle karşılaştırıldığında ise 3 kat daha fazla kalp krizi veya inme riski olduğu bilinmektedir (Isomaa ve ark 2001). Metabolik sendromlu hastalarda tip 2 diyabetin gelişme riski de 5 kat daha fazladır (Stern ve ark 2004). Metabolik sendrom ve diyabetin morbidite ve mortalite oranı AIDS'ten açık bir farkla önde olmasına rağmen henüz bu problem yeterince bilinmemektedir (Paoletti ve ark 2006).

İnsülin direnci ve obezite metabolik sendromun bazı özellikleri arasında bulunmaktadır. İnsanda obezitenin ise oksidatif stres belirtici olduğu

düşünülmektedir (Keaney ve ark 2003). İnsanlarda oksidatif stres; obezite ve insülin direnci yoluyla metabolik sendroma ve TipII diabete yol açıyor olabilir.

Metabolik sendrom, bileşenleri arasında kardiyovasküler hastalıklar için ciddi risk faktörleri bulunan, mortalite ve morbidite oranlarının yüksekliği ve eşlik eden pek çok organ ve sisteme ait komplikasyonlarına bağlı ciddi ekonomik ve toplumsal etkileri olan önemli bir hastalıktır. Klinik TipII diabette sistematik oksidatif stres belirteçlerinin yüksek olduğunu gösteren fakat diabet öncesi durumlarda insülin direncine bağlı oksidatif stres seviyesini gösteren sınırlı sayıda veri vardır (Vijayalingam ve ark 1996- Urakawa ve ark2003- Urakawa ve ark 2003- Gopaul ve ark 2001- Yesilova ve ark 2005- Sjogren ve ark 2005 - Couillard ve ark 2005- Shin ve ark 2006-Il'yasova ve ark 2005-Boyne ve ark 2007). Bu nedenle biz çalışmamızda metabolik sendromlu hastalar ile sağlıklı bireylerde oksidatif stres göstergelerinden biri olan 8-isoprostan ve bir antioksidan olan Co-Q plazma düzeylerini araştırmayı ve bunların metabolik sendrom kriterleri ile ilişkileri olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

1.1.Metabolik Sendrom Tanımı

Metabolik sendrom, ortak genetik ve çevresel ortamlarda gelişen aterosklerotik risk faktörlerinin bir arada bulunmasıyla karakterize bir hastalıktır. Metabolik sendrom kavramı en az 80 yıldır var olan bir kavramdır (Matsuzava ve ark1999). Bu kavramın ilk tanımlanması 1920 yılında İsveçli hekim Kylin tarafından; bütün kardiovasküler hastalık risk faktörlerinin oluşmasına neden olan metabolik bozukluk şeklinde olmuştur (Cameron ve ark 2004). Daha sonra 1947'de Vague, erkek tip obezitede metabolik anormalliklerin kardiovasküler tip hastalık ve tip II diabet ile ortak olduğuna dikkati çekmiştir (Kylin ve ark 1993). Bunların ardından 1988'de Reaven, çeşitli risk faktörlerinin sıklıkla bir arada bulunduğuna dikkat çekmiş ve "Sendrom X" olarak adlandırdığı bu beraberliğin kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskini arttırdığını belirtmiştir (Reaven ve ark1988).

Sendrom X tablosu içine sonraları vücudun üst yarısının şişmanlığı eklenerek Sendrom X Plus adı verilmiştir. Vücut üst yarısı şişmanlığı, hipertrigliseridemi, glukoz intoleransı ve hipertansiyon birlikteliği, kardiyovasküler riski arttırması nedeniyle "deadly quartet" (ölümcül dörtlü) olarak adlandırılırken; insülin direncinde buzdağının yüzeyde görünen kısmı olan şişmanlık, diyabet, hipertrigliseridemi, HDL kolesterol düşüklüğü, hipertansiyon ve ateroskleroz birlikteliği "deadly pentat" (ölümcül beşli); bunlara ilave olarak yine kardiyovasküler risk faktörü olması sebebiyle eritrositoz ve ürik asit yüksekliğinin eklenmesi deadly sextet hatta "deadly orchestra" (ölümcül orkestra) olarak isimlendirilmiştir (Özbey ve ark 2003).

Günümüzde insülin direnci sendromu veya metabolik sendrom isimleriyle anılan bu sendromun farklı organizyonlara ait değişik tanımlamaları bulunmaktadır. Bu tanımlamaların temel bileşenlerini abdominal obezite, insülin direnci, artmış kan basıncı ve lipid bozuklukları oluşturmaktadır (Oğuz 2008).

Bu tanımlamaların biri, 1998'de WHO (World Health organization) tarafından, diğeri NCEP ATPIII (NCEP:Ulusal Kolesterol Eğitim Programı–Yetişkin Tedavi Paneli III - National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel) tarafından 2001'de yapılmıştır ([NCEP]2001). Her iki tanımlamada da ortak olan temel bileşenler vardır. Bu bileşenler; glukoz intoleransı, obezite, hipertansiyon ve dislipidemidir. Fakat bu tanımlama ayrıntı ve kriterlerinde

birbirinden ayrılmaktadır. Nisan 2005'de Uluslararası Diabet Vakfı (IDF:International Diabets Foundation) tarafından daha önceki tanımlamalar yeni bir fikir birliği ile tekrar düzenlenerek abdominal obeziteyi temel olarak alan yeni bir tanımlama ortaya konulmuştur. ATP III' ün tanımı ise klinik uygulamadaki basitliği nedeni ile tercih edilmektedir. ATP III kriterlerinin kullanımını önerenler abdominal obezitenin insülin direnci ile çok iyi korelasyon gösterdiğini ve bu nedenle zahmetli insülin direnci ölçümlerinin gerekli olmadığını düşünmüşlerdir (Gazi 2007) (Çizelge 1-1).

Metabolik sendrom tanısı konulabilmesi için bireylerde santral obezitenin yanında dört esas ve iki yan kritere ihtiyaç vardır. Bunlar; yükselmiş trigliserit ve azalmış HDL-kolesterol seviyeleri; yüksek kan basıncı veya yüksek açlık kan şekeri seviyesidir. Bu özelliklere cinsiyet ve bel çevresi ölçümü ile saptanan abdominal obezite de dahil edilmiştir (Paoletti ve ark 2006)

Çizelge 1-2: Metabolik Sendromun Tanımlamaları (Paoletti ve ark 2006)

Riskfaktörü*	**ATP III**	**WHO**	**IDF**
Obezite	Bel çevresi Erkek > 102cm Kadın > 88cm	Vücut kitle indeksi ≥30kg/m^2 ve/veya Bel / Kalça oranı Erkek > 0.90 Kadın >0.85	Bel çevresi Erkek ≥ 94 Kadın ≥ 80cm
Kan basıncı	≥ 130 / ≥ 85 mmHg	>140 / >90 mmHg	≥ 130 / ≥ 85 mmHg
Açlık glukozu	≥110 mg/dl	_	≥100 mg/dl
Mikroalbüminüri		≥20 µg/dk	
Trigliserid	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl
HDL kolesterol	Erkek <40 mg/dl Kadın <50 mg/dl	Erkek <35 mg/dl Kadın <39 mg/dl.	Erkek <40 mg/dl Kadın <50 mg/dl

*ATP III ve IDF: en az üç kriter gerekli, WHO: tüm kriterler gerekli

1.1.1.Metabolik Sendrom Prevalansı

Günümüze kadar farklı tanımlamalar kullanıla gelmişse de metabolik sendromun prevalansının belirlenmesinde zorlanılmıştır (Paoletti ve ark 2006). Metabolik sendrom sıklığı ilerleyen yaş ve vücut ağırlığı artışıyla artar, aynı zamanda kullanılan kriterler ve incelenen toplumlara göre de değişkenlik göstermektedir (Oğuz 2008).

Milletler arasında kıyaslama yapılarak ve son verilere göre Avusturya ve Amerika'da erişkin nüfusunun %20-25'i gibi geniş bir prevalans ölçümü yapılmıştır (Dunstanve ark 2002, Ford ve ark 2002).

Son 20 yılda NHAES III (Third US National Health and Nutrition Examination Survey) tarafından her yaştaki 8606 katılımcısından yaşa uyarlı olarak belirlenen metabolik sendrom prevalansı yaklaşık %25'tir. Yaşla birlikte artan insidans oranı ve koroner kalp hastalığı prevalansı da bu şartlardaki hastalarda artmaktadır. En önemlisi de metabolik sendrom genç jenerasyonu şiddetli bir şekilde etkisi altına almaktadır. Amerika'da yaşayan 12–19 yaş arası 19002' den fazla çocuk ve genç değerlendirildiğinde ve NCEP'e dayalı pediatrik tanımlamalara göre %60' tan fazlasında en azından bir tane metabolik anormallik görülmüş ve neredeyse %10' unun ise metabolik sendromlu olduğu görülmüştür. Bu şekilde çocuklardaki metabolik anormallikler grubu esas kaygıları arttırmaktadır ve bu gruba risk azaltıcı müdahalelere izin verilmektedir (Ferranti ve ark 2004).

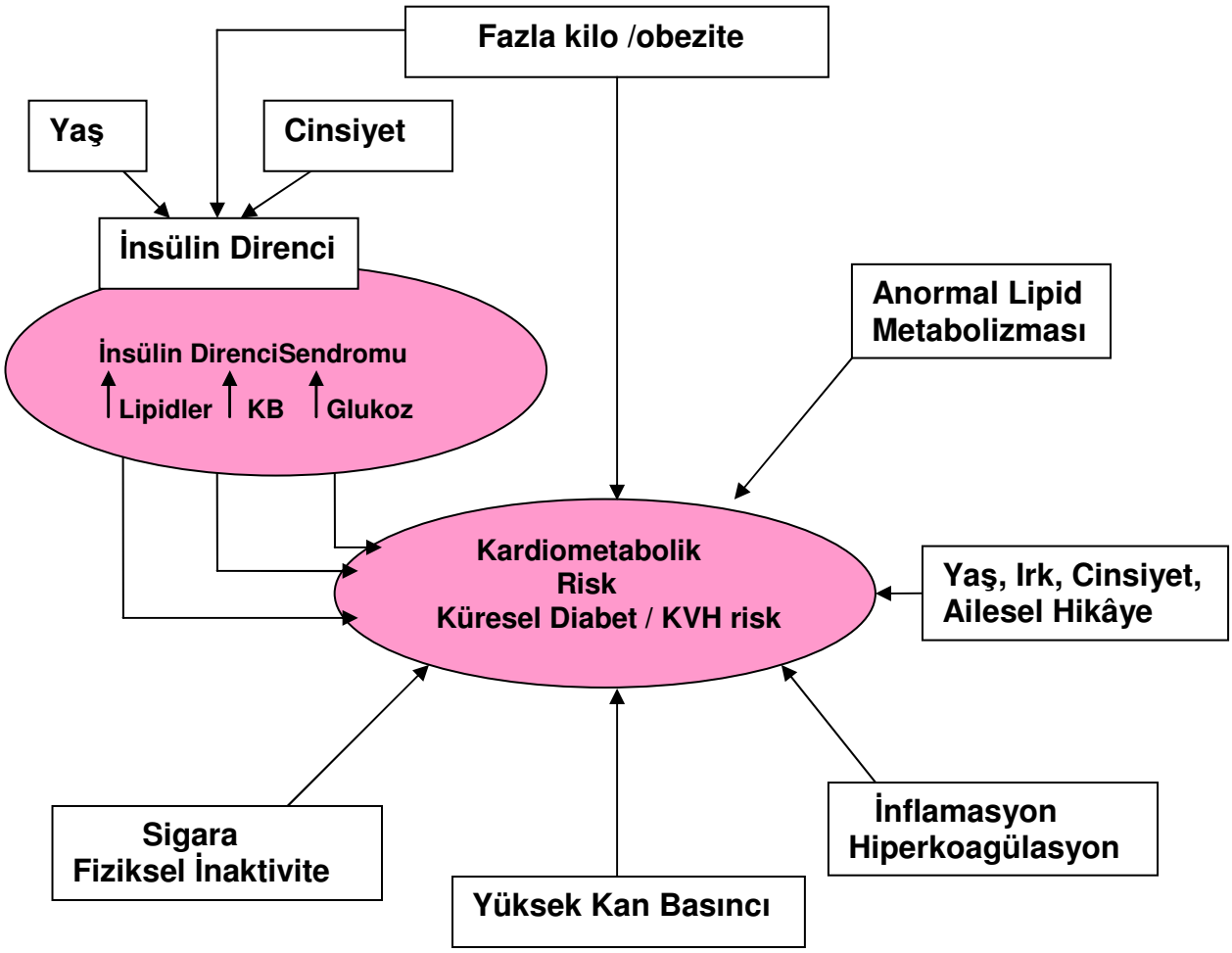
Yapılan bir çalışmada, çocuklarda obezitenin farklı derecelerinin metabolik sendrom prevalansı üzerine etkisi ve insülin direnci ile ilişkisi 439 obez, 31 fazla kilolu ve 20 obez olmayan çocuk ve adelosan üzerinde incelenmiştir. Bu kohortta metabolik sendromun tüm prevalansının orta derecede obezlerde %38,7 ve şiddetli obezlerde %49,7 oranında olduğu görülmüştür (Weiss ve ark 2004).

Ülkemizde ise 2004 yılında yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %35 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada kadınlarımızda metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda %41.1, erkeklerde %28.8) (Metabolik Sendrom Araştırma Grubu METSAR sonuçları 2004).

Geniş kapsamlı diğer bir çalışma olan TEKHARF (Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı) çalışmasında metabolik sendrom sıklığı 30 yaş ve üstü erkeklerde %28, kadınlarda da %45 olarak tespit edilmiştir (Onat ve ark 2002).

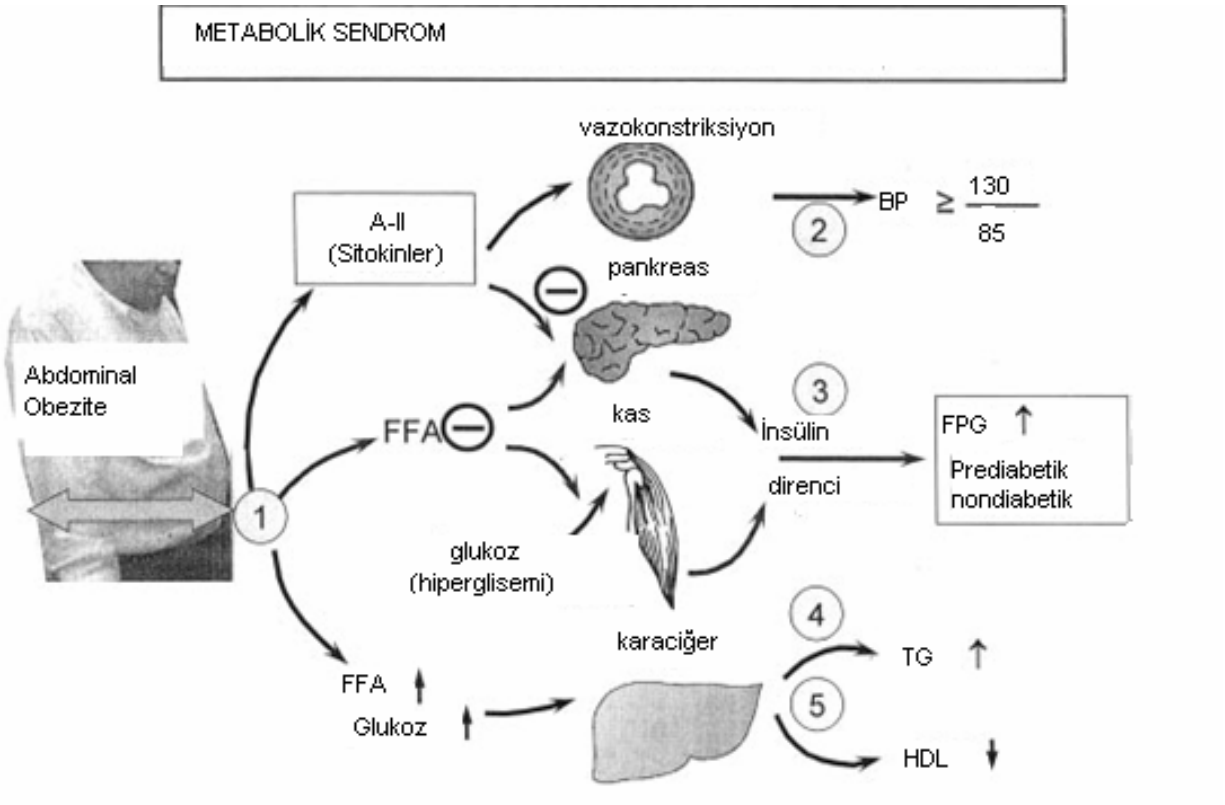
1.1.2.Metabolik Sendrom Etiyolojisi

Metabolik sendromun temel nedeni halen tartışma konusuyken birbiri ile ilişkili sebepler arasında insülin direnci ve anormal abdominal yağ dağılımı potansiyel belirleyici olmuştur. Karaciğerde esterleşmemiş yağ asitlerinin dağılımı da yardımcı faktör olarak viseral yağ birikimine bağlanmıştır (Paoletti ve ark 2006) (Şekil 1-1).



Şekil 1-1. Global diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık riskini öngören faktörler (Kahn 2007).

Bu sendrom en iyi şekilde dolaşıma fazla miktarada zararlı serbest yağ asidi, anjiyotensin II ve adipokin salgılayan ve endokrin organ gibi çalışan abdominal adipoz doku ile açıklanabilir. Öncelikle kanda artmış FFA (Serbest yağ asitleri), kasta glukoz alımını inhibe eder. Fazla FFA ve anjiyotensin II pankreasa zarar verir. Pankreas daha fazla insülin üretmesine rağmen hiperglisemiyi yeteri kadar karşılayamamaktadır. Böylece insülin direnci olarak bilinen, artmış plazma insülin seviyesine rağmen açlık hiperglisemisi paradoksu da açıklanmış olur. Anjiyotensin II vazokonstriktif etkisi ile kan basıncını artırır. TNF-α (Tümör Nekrozis Faktör) ve diğer sitokinler inflamatuar reaksiyonları tetiklerken, insülinin etkisini azaltır ve hipertansiyonu ilerletebilir. Hiperglisemi ve dolaşımda artmış FFA karaciğer tarafından artmış trigliserit üretimi için doğru substratları sağlar. Dolaşımda trigliserit artınca da lipoproteinler HDL'den daha çok trigliserit taşımak durumunda kalır ve kanda HDL seviyesi düşer (Lionel ve ark 2007) (Şekil 1-2).



Şekil 1-2: Açlık lipogram ve glukoz ölçümü ile kan basıncı ölçümü

Buna göre metabolik sendromlu erkek ve bayanlarda normal kiloda olsalar bile karın bölgesi iç organlarda veya kasta meydana gelen fazla yağ birikiminin hastalıkla ilişkisi büyüktür (Goodpaster ve ark 2005). %42'sini Afrikalı ve Amerikalıların oluşturduğu yaşları 70-79 arasında olan 30-35 erişkin üzerinde yapılan bir çalışmada bu bilgi tesbit edilmiştir. Bilgisayarlı tomografi ile yağ dağılımı belirlenmiştir ve metabolik sendromlu katılımcılarda viseral adipoz dokunun diğerlerine göre yaklaşık %50 oranında daha yüksek olduğu bulunmuştur. Steroid hormon reseptörleri PPAR (Peroksizom Proliferatör Activated Reseptör) ligand ile aktivite olurlar ve metabolik transkripsiyon faktörleri ligand bağlayıcı ve DNA bağlayıcı bölge ihtiva ederler (Paoletti ve ark 2006). PPAR'lar değişik genler tarafından kodlanan ve α, ß/ ð ve γ adlı üç izoformdan oluşan nükleer hormon reseptör ailesi üyeleridirler. Adipogenez, lipid metabolizması, insülin duyarlılığı, inflamasyon ve kan basıncı üzerinde düzenleyici rolleri vardır. Yağ asitleri ve eikozanoidler doğal ligandlarıdır. Yakın zamanda elde edilen bulgular insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 diyabet, obezite, dislipidemi, hipertansiyon, ateroskleroz ve albuminüri de dahil olmak üzere metabolik sendrom bileşenleri ile PPAR aktivitesi arasında nedensel bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Spesifik ligand tarafından PPAR aktivasyonu hedef gen ekspresyonunun hem tetiklenmesi hem de bastırılması ile sonuçlanır. PPARα'nın dokulardan ekspresyonu yağ asitlerinin β-oksidasyonunda karmaşık bir şekilde yüksek enerji gerektirir ve yüksek oranda karaciğerde eksprese edilir.

PPARγ ise yapı olarak PPARα'ya benzemekle birlikte ekspresyonu ağırlıklı olarak adipoz dokuda adipojenezde, glukoz homeostazında ve lipid metabolizmasında gerçekleşir (Paoletti ve ark 2006). PPAR- γ 1 subtipi dokularda daha yaygın bulunurken PPAR- γ 2 subtipi adipoz dokuya daha spesifiktir. PPAR aktivasyonu glukoz ve lipid seviyesi gibi metabolik parametreleri yükseltebilir, fakat aynı zamanda uygun vasküler yanıtlar aracılığı ile adezyon moleküllerini, ABCAI (ATP binding casette transporter I); lipoprotein lipazı ,sitokinler ve kimyasalları kodlayan hedef genleri doğrudan değiştirir (Chinetti-Gbaguidi ve ark 2005). Bütün bunlar gösteriyor ki PPARα insülin direnci patogenezinde oldukça karmaşık bir role sahiptir. Örneğin çok şaşırtıcı bir şekilde farede PPARα, diyetle indüklenen insülin direncinden korunur ve muhtemelen inhibisyonun nedeni PPARα bağımlı yağ asidi oksidasyonudur (Tordjman ve ark 2001). Buna karşılık insan PPARα daki genetik

defektler metabolik sendromun bütün bariz özelliklerini özetleyebilir (Savage ve ark 2003). Bundan dolayı muhtemelen PPAR metabolik sendromun gelişimi ile yakından ilgilidir ve dolayısıyla PPAR metabolik sendromun tedavi ve engellenmesinde potansiyel bir terapatik bir hedef olabilir (Berger ve ark 2005).

1.1.3.Metabolik Sendrom Bileşenleri

1.1.3.1. Obezite

Artmış vücut kitle indeksi metabolik sendrom için bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve VKİ (vücut kitle indeksi) 30'un üzerinde olanlar obez olarak değerlendirilmektedir. Obezite direk olarak insülin direncine yol açarak kan insülin seviyelerini yükseltir (Gazi 2007). Obez veya fazla kilolu bireylerde insülin direncinin artmasından bu yana obezite, metabolik sendrom teşhisinde bir numaralı kriter olarak anlaşılmıştır (Shin ve ark 2006, Il'yasova ve ark 2005). Bunun üzerine ATPIII ve WHO tarafından yeni bir öneri getirilmiş ve fazla adipositlerin metabolik sendromun diğer bileşeni olan insülin direnci ile olan ilişkisine dikkat çekilmiştir. Özellikle ATPIII ve WHO tarafından önerilmiş farklı diğer değişkenler obezitenin insülin direncinin bir sonucu olmadığını göstermiştir. Bu yüzden, fazla kilolu ve veya hareketsiz olan bir birey, insülin-direnci gelişimi için daha yüksek risk taşırken; insülin direnci, bir bireyi aşırı şişman veya hareketsiz yapmamaktadır (Shin ve ark 2006, Il'yasova ve ark 2005, Boyne ve ark 2007). Hem ATPIII hem de, WHO'ya göre, abdominal obezite, metabolik sendrom tanısı koyulması için gerekli kriterlerden biridir. Yine de ATPIII bunu bel çevresini ölçerek belirlemeyi önermişse de, WHO kalça çevresinin bel çevresine oranını tercih etmektedir. Öte yandan hiçbir grubun bu ölçümlerin nasıl alınması gerektiği konusunda bir önerisi bulunmamaktadır.

Gerek viseral gerekse subkütan yağ dokusu artışı obeziteye yol açarken özellikle viseral ve santral obezite insülin direnci gelişimine daha fazla yol açmaktadır (Weiss ve ark 2004, Metabolik Sendrom Araştırma Grubu METSAR 2004). Öyle ki normal vücut kitle indexine sahip ancak viseral yağ depolanması olanlarda bile metabolik sendrom ve insülin direnci görülebilmektedir (Onat ve ark 2002).

Yağ hücreleri santral sinir sistemine affarent yollarla bağlıdırlar ve β hücre fonksiyonu, hepatik glukoz üretimi, kas dokusuna glukoz girişi, iştah, leptin, rezistin, TNF-α ve adinopektin gibi çeşitli adipositokinler vasıtasıyla arteriel enflamasyon üzerine etkilidirler (Kahn ve ark 2007, Goodpaster ve ark 2005).

1.1.3.2. Dislipidemi

Metabolik sendromlu hastalarda viseral obezite ve insülin direnci etkisi ile gelişen dislipidemi, HDL kolesterol düşüklüğü ve trigliserid yüksekliği ile karakterizedir. LDL kolesterol genellikle normal düzeylerde olmasına rağmen, apolipoprotein B partikülleri artmıştır. Bunun sebebi daha kolay okside olan ve dolayısıyla daha fazla aterojenik özelliği olan küçük ve yoğun LDL alt grubundaki artıştır (Brunzell ve ark 1999, Ginsberg ve ark 2000).

Yüksek plazma trigliserit ve düşük HDL konsantrasyonları insülin direnci ve kardiovasküler hastalıklarla sıkı ilişki içerisindedir (Reaven ve ark 1988, Özbey ve ark2003, Oğuz 2008 , [NCEP] 2001, Gazi 2007**,** de Ferranti ve ark 2004. ,Weiss ve ark 2004).

ATPIII ve WHO, metabolik sendrom kriterlerinden trigliserit seviyesini aynı düzey olarak belirlemelerine rağmen; WHO, kadın ve erkek HDL seviyesinde biraz daha katı kurallara sahiptir. Muhtemelen bu farklılık Amerika'da daha büyük olan obezite prevalansının bir yansımasıdır.

Metabolik sendromun dislipidemik bileşenleri diğerlerine göre insülin direnci ve kardiovasküler hastalıklarla daha sıkı ilişki içerisindedir. Çizgili kaslarda insülin direnci, serbest yağ asitlerinin kas hücresine girişini engeller. Bu etkilerin sonucunda fazla miktarda ortaya çıkan serbest yağ asitleri, portal sistem yoluyla karaciğere ulaşarak trigliserid sentezinde kullanılır. Trigliseridden zengin lipoproteinlerin artışının, HDL'den kolesterolün ayrılmasını sağlayan kolesterol ester transferaz enzimine substrat sağlayarak HDL kolesterol seviyelerinin düşmesine yol açtığı kabul edilmektedir (Oğuz 2008).

Üstelik metabolik sendrom kriterlerinden biri olmamasına rağmen azalmış LDL partikül çapı ve yemek sonrası trigliseritten zengin lipoprotein birikimini kapsayan aterojenik lipoprotein profili de insülin direnciyle ilişkilidir (Gazi 2007**,**

Ferranti ve ark 2004). Bu değişimler aynı zamanda artmış kardiovasküler riski göstermektedir (Ferranti ve ark 2004, Weiss ve ark 2004).

1.1.3.3. Hipertansiyon

Hipertansiyon sıklıkla dislipidemi, glukoz intoleransı ve abdominal obezite ile birliktedir. Bu nedenle de metabolik sendromlu hastaların yaklaşık 1/3' ünde hipertansiyon görülmektedir. İnsülin direnci, hipertansiyon ve vasküler hastalıkların gelişimi ile ilişkili olup endotel fonksiyon ve vasküler sinyalizasyon üzerine NO gibi mediatörler vasıtasıyla direkt etki gösterebilir (Tordjman ve ark 2001).

Metabolik sendrom kriteri olarak kan basıncı sınırlarında kılavuzlar arasında da farklılık gözlenmektedir. ATPIII ve IDF kılavuzlarında kan basıncı kriteri 130/85 mmHg ve üzeri olarak alınırken WHO sınıflamasında 140/90 mmHg alt sınır olarak belirtilmiştir.

İnsülin direnci ve kan basıncı arasında net bir ilişki vardır ve bu ilişkiyi açıklayan açık kanıtlar vardır bunlar: Esansiyel hipertansiyonlu hasta grubunda insülin direncinin bulunması (Savage ve ark 2003, Berger ve ark 2005), normotensif olup ailesinde hipertansiyon hikayesi bulunan hastalarda insülin direnci gözlenmesine rağmen, ailesinde hipertansiyon olmayan bireylerde ise insülin direnci gözlenmemiş olması (Keskin 2004, Ferrannini ve ark 1997, Abbasi ve ark 2002), toplum temelli çalışmalarda insülin direnci olarak değerlendirilen hiperinsülineminin esansiyel hipertansiyon gelişiminin habercisi olarak görülmesi (Bogardus ve ark 1985, Kım 2004, Reaven 2004, Hayashi ve ark 2003, Tracy ve ark 2003) gibi.

Bu sonuçlar hipertansiyonun patogenezinde insülin direncinin kuvvetli rolü olduğunu göstermektedir. Hipertansiyonlu hastaların yaklaşık yarısı insülin direncine sahiptir ve bu grupta kardiovasküler hastalık oranı en üst düzeydedir. Obez bireylerde sık görülmesinin yanısıra obez olmayan hipertansiyon hastalarında da insülin direnci gözlenmektedir (Ferrannini ve ark 1997).

İnsülin direnci ve hiperinsülineminin etkisi ile renal sodyum atılımında azalma, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve vasküler fonksiyonlarda bozulma hipertansiyon gelişiminde etkili olmaktadır (Abbasi ve ark 2002).

1.1.3.4. İnsülin Direnci

Normal biyolojik yanıtın oluşması için daha fazla insüline gerek duyulduğu durumlara insülin direnci denmektedir. Hemen hemen tüm tip 2 diyabet hastalarında insülin direnci olmasına rağmen, henüz diyabetin gelişmediği ancak metabolik sendrom kriterlerinin bulunduğu hastalarda da insülin direnci gösterilmiştir (Tracy ve ark 2003). Bozulmuş açlık glukozu tanımlamasında açlık glukoz seviyelerinin 110 ile 126 mg/dl arasında olması kabul edilirken, yakın zamanda alt sınır daha da aşağıya çekilerek 100 ile 126 mg/dl arası olması önerilmiştir. Bozulmuş glukoz toleransı ise, OGTT'nin 2. saat değerlerinin 140 ile 200 mg/dl arasında bulunmasıdır. Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı bir arada olabileceği gibi birbirinden bağımsız olarak da bulunabilir. Bu hastalarda diabetes mellitus ve makrovasküler komplikasyonların gelişme riski yüksektir. Hastaların yaklaşık üçte birinde 10 sene içinde aşikar diyabet gelişebilir (Oğuz 2008). Aşikar diyabetin oluşmasından önce normal plazma glukozunu sağlayabilmek için hastalar daha fazla insülin salgılayabilme kapasitesine sahiptirler. Bir noktada, tip 2 diyabet gelişen bireylerde B hücre disfonksiyonu olmakta, insülin seviyeleri düşmekte ve bunların neticesinde plazma glukozu yükselmektedir. Maalesef ancak açlık glukozu bozulduğunda prediabet tespit edilebilmektedir. Klinik olarak diyabetin olmadığı ancak hiperinsülineminin bulunduğu metabolik sendrom hastalarında günlük pratikte kan insülin seviyelerinin ölçümü önerilememektedir; çünkü piyasadaki kitler arasında çeşitli farklılıklar bulunmaktadır. Bu yüzdendir ki insülin rezistansı metabolik sendromda temel patoloji olmakla birlikte aslında en son teşhis edilen parametredir (Gazi 2007).

1.1.4.Metabolik Sendrom ve İnflamasyon

Global kardiyovasküler risk tahminini geliştirmek için inflamasyon belirteçlerinin ölçümü önerilmiştir. Bu belirteçler arasında CRP gibi sistemik inflamasyon belirteçleri de vardır. CRP yüksek hassasiyet testi ile belirlendiğinde kardiyovasküler olayların bağımsız habercisi olmakla birlikte lipit taraması için de prognostik bilgi sağlar.Yürütülen geniş çaplı çalışmalarda CRP seviyesindeki yükselmenin daha önce kardiyovasküler hikayesi olmayan bireylerde bile ilk kardiyovasküler vaka riski ile bağlantılı olduğu bulunmuştur (Ridker 2003).

IDF'nın yeni sunmuş olduğu metabolik sendrom tanımı inflamatuar parametreleri de kapsamaktadır.

Çizelge 1-2: Metabolik Sendromun İnflamatuar Komponentleri

Vasküler Disfonksiyon	**Endotelyal Fonksiyon**	**Mikroalbüminüri**	
Proinflamatör Durum	Yüksek hsCRP ve SAA	Yüksek İnflamatör Sitokinler TNFα ve IL-6	Azalmış Adiponektin Seviyeleri
Protrombotik Durum	Artmış Antifibrinolitik Faktörler PA-1	Artmış Fibrinojen	
İnsülin Direnci			
Visseral Adipozite			

Yükselmiş hsCRP, SAA, yükselmiş inflamatuar sitokinleri (TNF α, IL-6) ve azalmış plazma adiponektin seviyesi gibi ekstra kriterler kardiovasküler hastalık veya diabetin önceden daha kesin tahminine katkı sağlayabileceğinden araştırma çalışmalarına dahil edilebilir.

1.1.5.Metabolik Sendromun Tedavisi

Metabolik sendromu tam olarak tedavi edebilmek henüz tek bir tedavi metodu ile mümkün olmazken, yaşam tarzı değişikliği en iyi olan tedavidir. Örneğin; diyette değişiklik ve günlük egzersizde artış, tedavinin temel stratejisini oluşturur.

1.2.Oksidatif Stres Genel Bilgi

Serbest radikaller dış orbitallerinde bir veya daha fazla paylaşılmamış elektron taşıyan atom veya moleküllerdir (Halliwell ve ark 1994). Elektronlar, orbitalde çiftler halinde bulunduklarında o bileşik daha kararlı ve sabit bir yapıya sahip olur. Eksik elektronlu moleküller kolaylıkla elektron alıp vererek, herhangi bir molekül ile reaksiyona girebilir. Serbest radikallerin önemli bir özelliği radikal

olmayan bileşiklerle yeni radikaller oluşturmak üzere reaksiyonlara girebilmeleridir. Yarı ömürlerinin çok kısa olmasına rağmen serbest radikaller genel olarak çok reaktiftirler. Başka moleküllerle kolayca elektron alışverişine girip, onların yapısını bozan bu moleküller "serbest oksijen radikalleri", "reaktif oksijen metabolitleri" şeklinde adlandırılabilmektedir (Halliwell ve ark 1994). Serbest oksijen radikallerinin oluşumunda birçok endojen ve ekzojen kaynak mevcuttur (Freeman ve ark 1982).

1.2.1.Hücrelerde Serbest Radikal Kaynakları

Endojen Kaynaklar:	**Ekzojen Kaynaklar**:
1-Mitokondriyal elektron transport zinciri	1-Redoks siklus bileşikleri (ör, paraquat, doksorubisin)
2-Mikrozomal elektron transport zinciri	2-İlaç oksidasyonları (ör, parasetamol)
3-Oksidan enzimler	3-Sigara
4-Ksantin oksidaz	4-Güneş
5-Endolamin dioksijenaz	5-Isı şoku
6-Galaktoz oksidaz	6-Okside glutatyon
7-Siklooksijenaz	
8-Lipooksijenaz	
9-Monoamin oksidaz	
10-Fagositik hücreler	
11-Nötrofiller	
12-Monositler ve makrofajlar	
13-Eozinofiller	

14-Endotelyal hücreler

15-Otooksidasyon reaksiyonları (ör, Fe^{+2})

Serbest radikaller en sık olarak elektron transfer zincirinde oluşan elektronların transferi ile veya oksidazlar ile tek elektron transferi ile oluşur. Serbest radikallerin bir başka oluşma şekli de moleküldeki bağların parçalanması sonucu elektronlardan her birinin farklı atomlar üzerinde kalmasıyla olur. Mitokondriyal elektron transport zincirinde oksijenin tamamlanmamış redüksiyonu, sigara içimi, radyasyon gibi çeşitli faktörler oksidatif strese neden olabilirler (Yalçın 2002). Oksijen canlıların yaşamlarını sürdürebilmeleri için mutlak gerekli bir elementtir. Oksijen hücre içinde dört elektron gerektiren bir dizi reaksiyon sonunda indirgenir, bu sırada hücre kendisi için gerekli enerjiyi sağlar. Bu süreçte oksijenin az bir kısmı (%1-3) tam olarak suya dönüşemez ve bu reaksiyonlarda ara ürün olarak serbest radikaller olan süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali ($OH^{-)}$ oluşur (Festa ve ark 2000).

1.2.2.Serbest Radikallerin Doku Ve Hücrelerde Yaptığı Hasarlar

-DNA hasarı,

-Nükleotid yapılı enzimlerin yıkımı,

-Protein ve lipidlerle kovalan bağlanma,

-Enzim inaktivasyonu,

-Proteinlerin oksidatif hasara uğraması,

-Lipid peroksidasyonu,

-Zar yapılarının ve fonksiyonlarının etkilenmesi,

-Kollajen ve elastin gibi uzun ömürlü yapılardaki oksidasyon ve redüksiyon olaylarının bozularak kapillerde aterofibrotik değişikliklerin oluşumu,

-Zar proteinlerinin hasarı ve transport sistemlerinin bozulması (McCord ve ark 1993)

Plazma membranı birçok nedenle serbest radikal reaksiyonları için kritik bir organeldir. Ekstrasellüler olarak üretilen serbest radikaller diğer hücresel bileşenlerle etkileşmeden plazma zarından geçmelidir. Membranlarda bulunan doymamış yağlar (fosfolipidler, glikolipidler, gliseridler ve steroller) ve okside olabilen amino asit bulunduran transmembran proteinleri serbest radikal hasarına duyarlıdır. Lipid peroksidasyonu veya yapısal olarak önemli proteinlerin oksidasyonu membran geçirgenliği, transmembran iyon gradientinin bozulması, sekretuar fonksiyonların kaybı ve entegre hücresel metabolik olayların inhibisyonu ile sonuçlanır (McCord ve ark 1993). Biyolojik ortamların basamakları en iyi bilinen ve en çok çalışılan radikal reaksiyon zinciri lipid peroksidasyonudur (Festa ve ark 2000). Lipid peroksidasyonu biyolojik membranlarda akıcılığın kaybına, membran potansiyelinde azalmaya, hidrojen ve diğer iyonlara karşı geçirgenliğin artışına ve sonuçta hücre içeriğinin dışarı boşalmasına neden olur (Halliwell ve ark 1994).

1.2.3.Antioksidanlar Genel Bilgi

Organizmada serbest oksijen radikalleri antioksidan sistem tarafından etkisizleştirilerek bir denge oluşturulmaktadır (Halliwell ve ark 1994). Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisindedir ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. 'Oksidatif stres' olarak adlandırılan bu durum özetle serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (Freeman ve ark 1982).

Antioksidanlar, hedef moleküldeki oksidatif hasarı engelleyen veya geciktiren hatta oluşan hasarı tamir eden maddelerdir. Antioksidanlar bir oksidatif olayın değişik basamaklarında etkili olabilirler. Antioksidanların bazıları serbest radikallerin oluşumunda önleme aşamasında etkiliyken bazıları zincir kırma ve zararsız hale getirmede etkilidir. Zincir kırma aşamasında etkili antioksidanlar arasında A,C ve E vitaminleri, glutatyon, ürik asit ve bilirübin; zararsız hale getirmede etkili olanlar arasında ise süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon

peroksidaz enzimleri sayılabilir (Halliwell ve ark 1994). Antioksidanlar dört farklı mekanizma ile oksidanları etkisizleştirirler:

1-Scavenging (temizleme) etkisi: Oksidanları zayıf bir moleküle çevirme şeklinde olan bu etki enzimler tarafından yapılır.

2-Quencer (baskılama) etkisi: Oksidanlara bir hidrojen aktararak etkisiz hale getirme şeklinde olan bu etki vitaminler ve flavonoidler tarafından yapılır.

3-Onarma etkisi

4-Zincir koparma etkisi: Oksidanları bağlayarak fonksiyonlarını engelleyen ağır metaller şeklinde olan bu etki hemoglobin, seruloplazmin ve E vitamini tarafından yapılır (Yalçınve ark 2002). Antioksidan moleküller endojen ve eksojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirirler (Freeman ve ark 1982). Organizmayı oksidan etkilere karşı koyarak dengede tutmaya çalışan endojen ve eksojen antioksidanların tümünün etkisi total antioksidan kapasite olarak adlandırılır. Hücre dışı savunma, albümin, bilirubin, transferrin, seruloplazmin, ürik asit gibi çeşitli molekülleri içermektedir. Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır. Bu enzimler süperoksit dismutaz, glutatyon-S-transferaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, katalaz ve sitokrom oksidazdır. Bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler ise bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir (Freeman ve ark 1982). Enzimsel savunma yeterli olmayıp lipid peroksidasyonu başlarsa düşük molekül ağırlıklı serbest radikal tutucuları, GSH, E vitamini, askorbik asit, bilirubin, karotenler, ürik asit gibi, yağ asitleri yerine kendileri yükseltgenerek reaksiyonun devamını engellerler (Akkuş 1995).

1.3.İzoprostanlar

İzoprostanlar serbest radikallerin indüklediği, araşidonik asit gibi poliansatüre yağ asitlerinin nonenzimatik peroksidasyonu ile oluşan ürünlerdir. İnsanda izoprostanların in vivo oluşumu ilk kez Morrow ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (Morrow ve ark 1990). Bu tarihten itibaren izoprostanların *in vitro* ve *in vivo* lipid peroksidasyonunun sensitif ve spesifik göstergesi olduğunu gösteren birçok kanıt bulunmuştur. İzoprostanlar, prostaglandinlerin kimyasal olarak stabil,

yapısal izomerleridir. İzoprostanlar ve prostaglandinler arasındaki önemli yapısal fark; izoprostanların özel olarak *cis* yan zincirine sahipken prostaglandinlerin prostan halkasına *trans* pozisyonunda yan zincirler içermesidir. Bu maddeler siklooksijenaz (COX) ile oluşan prostaglandin F2α'nın izomerleri olması nedeniyle F2 izoP'lar olarak adlandırılmaktadır. PGD2 benzeri bileşik olarak D2 izoP'lar ile PGE2 benzeri bileşik olarak E2izoP'ların *in vivo* aynı yolla oluştuğu gösterilmiştir. Bunların yanında lökotrienlerin ve tromboksanın da benzer izomerleri tanımlanmıştır ama bunların içinde en fazla üzerinde çalışmalar yapılan ve hakkında bilgi sahibi olduğumuz F2 izoP'lardır (Morrov ve ark 1996, Harrison ve ark 1995). Öncülleri araşidonik asit doku fosfolipidlerinden esterifiye olduğundan in situ F2 izoP'lar oluşur ve hedef dokularda birikir. Ardından hücresel aktivasyona yanıt olarak ve fosfolipaz bağımlı bir mekanizma ile dolaşıma geçer ve idrarla atılırlar (Morrow ve ark 1992). Oluşum ve membrandan salınımını kontrol eden mekanizma ve metabolik işevleri henüz tam olarak bilinmemektedir.

Kısaca izoprostanlar aşağıdaki gibi isimlendirilmiştir:

8-izoPGF2α

• izo ön eki temel yapıya yan zincirlerin çiralitisini gösterir.

• D, E, F, G ve H harfleri prostaglandin adlandırılmasındaki siklopentan halkası tipini belirtir.

• Çift bağların sayısı altta yazılan 1, 2, 3, 4 rakamlarıyla gösterilir.

• α veya β sembolleri siklopentan halkasında hidroksil gruplarının stereokimyasını gösterir (Souvignet ve ark 2000).

F2 izoP'lar lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak idrar, kan, safra (Pratico ve ark 1998a, Leo ve ark 1997) perikardiyal sıvı (Mallat ve ark 1999) ve beyin-omurilik sıvısı (Pratico ve ark 1998b, Montine ve ark1999) gibi çeşitli vücut sıvılarında, beyin ve karaciğer dokusunda ölçülmüştür.

Oksidatif stresin ve lipid peroksidasyonunun göstergesi olan F2 izoP'larla ilgili yapılan çalışmalarda kronik sigara içiminde (Morrow ve ark 1995), hiperkolesterolemi (Reilly ve ark 1998), koroner anjioplasti (Reilly ve ark 1997) gibi

kardiyovasküler hastalıklarda, kronik obstrüktif akciğer hastalığında (Repine ve ark 1997), Tip I ve Tip II diabetes mellitusta (Gopaul ve ark 1995, Davi ve ark 1999), Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda (Pratico ve ark 2000) kan, beyin omurilik sıvısı, perikard sıvısı gibi vücut sıvılarında yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca izoP düzeyi yüksekliği sistemik lupus eritematozus (Iuliano ve ark 1997), skleroderma (Stein ve ark 1996) ve çeşitli romatolojik hastalıklar (Basu ve ark 2001) gibi inflamatuar durumlarda da gösterilmiştir.

1.3.1. İzoprostanların Sirkülasyonu

Kardiovasküler hastalıklar ve oksidatif stres arasında sıkı bir ilişki olduğu uzun yıllardan beri bilinen bir gerçektir. Bunun yanında ateroskleroz, diabet, hipertansiyon ve iskemik kalp hastalıkları gibi benzer durumlarda da oksidatif stresin rolü büyüktür. Oksidatif stres; reaktif oksijen türleri (ROS) tarafından oluşturulur. Bunlar çoğunlukla mitokondrial solunum zincirinde, NADPH oksidazın aracılığıyla oluşturulur ve endotelyal vazomotor kontrolü ve vasküler fonksiyonun düğüm noktası olan nitrik oksitin (NO) biyoyararlanımını azaltır (Feletou ve ark 2008).

Geçtiğimiz son on yılda yine kardiyovasküler risk faktör sebepleri ve bu hastalığın önemi ve sonuçları hakkında bilgi verebilecek yeni oksidatif stres belirteçleri tanımlanmıştır. Bu belirteçler arasında siklooksijenazdan bağımsız olarak araşidonik asite bağımlı serbest radikallerin nonenzimatik yolla (fosfolipidlerin peroksidasyonu ile katalizlenen) oluşmuş PGF2α sınıfı benzer bileşikler (F_2 izoprostanlar) bulunmaktadır. Günümüze kadar izoprostanların yalnızca kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini gösteren oksidatif stres belirteçlerinin bir sınıfı olduğu düşünülüyordu. Çünkü bu belirteç iskemi/reperfüzyon ve ateroskleroz gibi durumlarda yüksek bulunuyordu. Fakat şimdilerde yüksek kardiyovasküler hastalık riski bulunanlar, sigara içenler ve hiperkolesterolemisi olanlar ile diabet hastalarında ve obezlerin plazma ve idrarlarında izoprostanların yüksek bulunduğu çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte izoprostanların biyolojik fonksiyonlarını araştırmak için yapılan bir inceleme, aslında bu izoprostanların spesifik sinyal iletim yollarını aktive ettiğini ve çok çeşitli hastalıkların patogenezinde öneme sahip olabileceğini gözler önüne sermiştir. Bunlar kardiyovasküler hastalıklar ile Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklardır (Montuschi ve ark 2007).

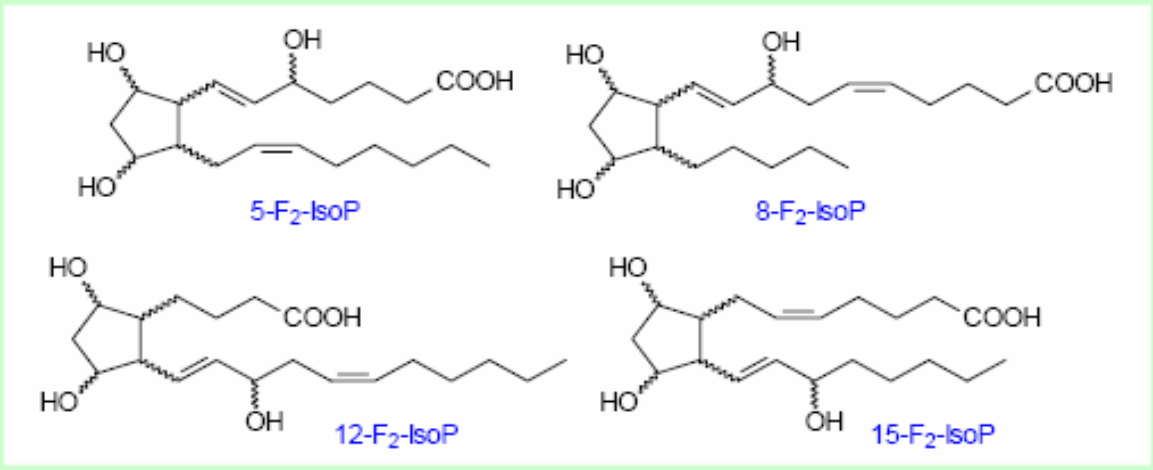
Plazma, idrar, bronkoalveoler lavaj sıvısı, serebrospinal sıvı ve safrada olmak üzere tüm biyolojik doku ve sıvılarda izoprostanların varlığı saptanmıştır. Kimyasal olarak 3 araşidonik radikal her biri 8 rasemik diasteroizomer içeren 4 F2-izoprostan rejyoizomer oluşumuna sebep olmaktadır (Comporti ve ark 2008). Çünkü bunlar lipoperoksit ve aldehitlerle kıyaslandığında daha stabildir ve tüm vücut sıvılarında kolaylıkla saptanabilir. Ulusal Çevre Sağlık Bilimleri Enstitüsü (National Institute of Enviromental Health Sciences) tarafından yapılmış çoklu laboratuar çalışmasında lipid peroksidasyonunun en güvenilir belirteci olduğu gösterilmiştir (Kadiiska ve ark 2005). Yine daha yakın zamanda yapılan çalışmalarda izoprostanların önemli aktiviteleri daha belirgin bir şekilde görülmeye başlanmıştır. İzoprostanların oksidatif stres belirteçlerinin kolay bir göstergesi olması dışında oksidan hasarla birlikte kardiyovasküler hastalık patogenezinde de rol oynadığı gösterilmiştir. Şöyle ki izoprostanların trombositlerle hem sitümülatör hem de inhibitör yollarla etkileşerek (Khasawneh ve ark 2008) ateroskleroz gelişimine katkıda bulunduğu ve güçlü bir vazokonstriktör olduğu böylece hipertansiyonu indüklemesi, iskemik değişimler ve potansiyel tehlikesi olan ROS siklusunu başlattığı görülmüştür. İzoprostanların anjiogenez (damar oluşumu) inhibisyonuna da vasküler endotelyal büyüme faktör (VGEF) sinyal yollarına müdahale etmek suretiyle neden olduğu gösterilmiştir (Bendorf ve ark 2008).

1.3.2. İzoprostanların Yapısı ve Oluşumu

İzoprostanlar prostoglandin benzeri bileşiklerdir ve dokularda serbest radikallerin katalizörlüğünde öncelikli olarak esterifiye araşidonik asitten in vivo nonenzimatik bir reaksiyonla üretilirler. Yani oluşumları için siklooksijenaza (COX-1, COX-2) ihtiyaç yoktur. Bunun gibi oksidasyon reaksiyonları spesifiteden yoksundur ve birçok farklı yapıların ve stereoizomerlerin oluşumuna öncülük ederler. İzoprostanlar kısa yarı ömre sahip olmalarına rağmen bunlardan bazıları özellikle akciğer ve böbrekte olmak üzere normal fizyolojide güçlü biyolojik aktiviteye sahiptir. Bu bileşiklerin güvenilir bir oksidatif stres belirteci olduğuna ve en önemlisi noninvazif yöntemle analiz edilebileceğine inanılmıştır. Bu tip bileşikler hayvanlarda eikozapentoenoik asit ve dekozahekzoenoik asitten oluşurken, bitkilerde α-linolenik asitten biçimlenmektedir. İzoprostanlar ilk olarak 1967'de test tüpünde üretildikten 20 yıl kadar sonra izoprostanların oldukça çok miktarda in vivo ve

önemli biyolojik özelliklere sahip olduğunun farkına varılmıştır (Morrow ve ark 2005, Roberts ve ark 2005).

Esas olarak sebest asitlerden üretilen, bildiğimiz prostanoidlerin tersine izoprostanlar fosfolipidlerin sn-2 konumunda ester bağlarında sentezlenirler. İzoprostanların bazı yolları normal prostonoidleri andırmaktadır ve PGD_2 ve PGE_2'nin yanı sıra en çok bulunan analoğu prostoglandin $F_{2\alpha}$'dır. Bunlar stereokimyası ile diğerlerinden ayrılmaktadır. Örneğin (normal prostanoidlerde olduğu gibi) yan zincirinde trans izomerlerinin de bulunmasına rağmen esasen sis siklopentan halkası taşımaktadır. İzoprostanların F, D ve E serilerinde 4 rejyoizomer bulunur ve bunların her biri 8 ayrı diasteroizomerik formda üretilir, yani her dizinden 64 ayrı izomerin var olması mümkündür. Normal prostoglandinlerden onları ayırmak için ''isop'' ön eki verilmiştir ve yan zincirindeki hidroksil grubunun yeri de (5,8,12,veya 15) gibi rakamlarla daha iyi tanımlanmıştır (Şekil 1–3)(Jahn ve ark 2008).



Şekil 1–3: 4 ana F2 izoprostanların temel yapıları

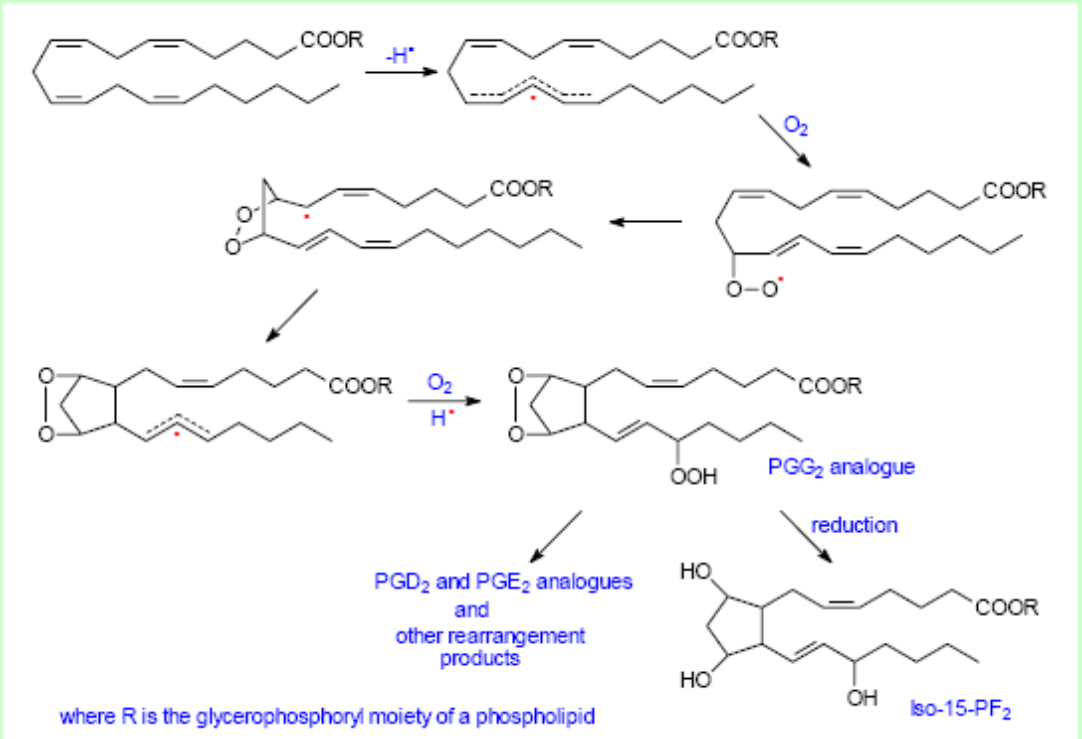
İsoprostanların düzeyleri plazma ve idrar gibi biyolojik sıvılarda en fazla olmak üzere birçok hayvansal dokuda oksidatif stres derecesine göre farklılık göstermektedir. Bir örnek verilecek olursa sağlıklı ibir insanda F_2 isoprostanların plazmadaki düzeyleri tipik olarak 20 ila 30 pg/ml' dir. Bu COX'tan türeyen PG $F_{2\alpha}$'dan yaklaşık 10 kat daha büyüktür. İdrar PG $F_{2\alpha}$ konsantrasyonu, plazma PG $F_{2\alpha}$ konsantrasyonundan 40 kat daha fazladır ve bunun çoğunluğunu isoprostan yolundan eşit miktarlardaki 2 enantiomeri oluşturmaktadır. İsoprostanların 5 ve 15. serileri en

bol bulunan serilerdir. Çünkü bunların prekürsörleri daha fazla oksidasyona uğrayabilen 8 ve 12. serilere öncülük eder (Basu ve ark 2004).

İsoprostan benzeri bileşikler (F_3,A_3,J_3 İsoP'lar, son 2'si siklopentan halkaları) fare kalp kasında in vivo eikozapentaenoik asidin oksidasyonu ile oluşur. Ayrıca beyin dokusunda dekozahekzoenoik asit (22:6(n-3)) oranı daha yüksektir ve bu da 'nöroprostanlar' olarak adlandırılan isoprostan türevi bileşiklere dönüşür. Bunlar PGA ve PGJ' ye benzer halka yapılarına sahip olabilirler (Montine ve ark 2004).

1.3.3.Biyosentezi

Hayvansal dokularda in vivo isoprostanların sentezi bir dizi serbest radikallerin katalizlediği reaksiyon serileri ile gerçekleşir. Bunların çoğunluğu enzime ihtiyaç duymaz ve 3 veya daha fazla çift bağa sahip yağ asitleri substrat olabilir. Endoperoksit ara maddelerin yoluyla 15-F_2 isoprostan izomerleri sentezi örnek olarak şekilde verilmiştir (Şekil 1–4).



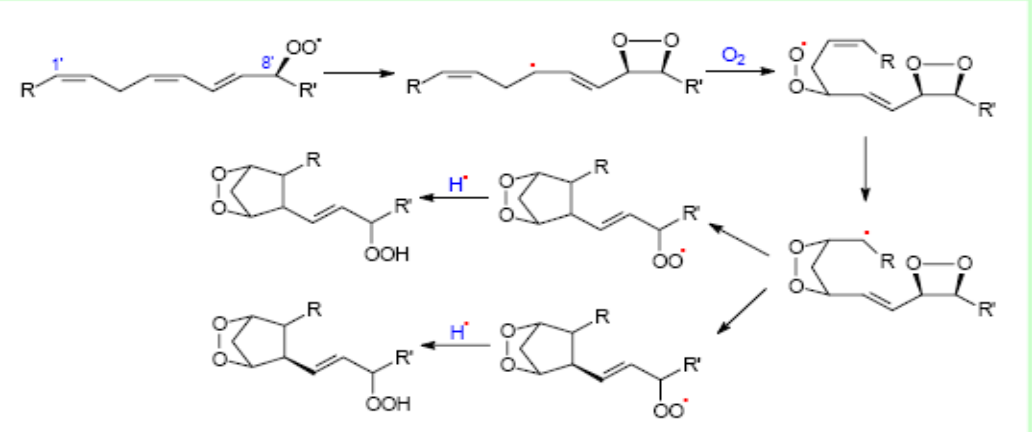
Şekil 1-4: Endoperoksit ara maddelerin yoluyla 15-F_2 isoprostan izomerleri sentezi

İzoprostan oluşumunu başlatmak için peroksil radikalleri süperoksit radikali gibi reaktif oksijen türlerine (ROS) ihtiyaç vardır. Bunlar da artmış oksidatif stres durumunda üretilirler (Milne ve ark 2008).

H'nin ayrılmasından sonra, pentadienil radikali bir rasemik peroksi radikalini oluşturması için hemen hemen yalnızca sis siklopenton halkası ile konfigüre olan eşit miktarda α,α ve β, β-bisiklik endoperoksi radikalleri ile yeniden düzenlemeye eğimli bir oksijen molekülü ile birleşir. Bir sonraki adımda, bisiklik endoperoksi radikali rasemik hidroperoksi bisiklik radikallerini üretmek için yan zincirin her iki yüzünde bulunan daha fazla oksijen molekülü ile tepkimeye girer. Radikal zincir reaksiyonu çoklu doymamış yağ asidi veya glutatyon gibi uygun donör molekülden H'nin ayrılmasıyla sonlanır (Musiek ve ark 2005).

Şiddetli oksidatif strese maruz kalan hayvanlarda ise yalnızca "izotromboksanlar" ın anlamlı bir artışı saptanmıştır. Örneğin karbon tetra kloridin mekanizmasının sebep olduğu oksidatif hasardan sonra izotromboksanların oluşumunun halen önemli olduğu tahmin edilmektedir. Endoperoksit yoluyla isop biyosentezi olduğu zaman tam 64 steryoizomerinin üretilmesi mümkün olabilir(Salomon 2005).

G ve H endoperoksit halka yapıları yarı ömrü yalnızca birkaç dakikadır. Yüksek ölçüde kararsız bileşiklerdir ve bunlar PGE ve PGD analoglarını da kapasayan çeşitli ürünler vermek için hızlı bir şekilde izomerize olabilirler. Bunlar siklopentan halkası olan isoP'ları spontan bir şekilde, yani PGA_2 ve PGJ_2' de prostan halkasındaki karbonil grup ve çift bağla dehidrate edebilirler. Bir takım farklı biyosentez yolları da tanımlanmıştır. Örneğin isoprostan sentezin 2. mekanizması aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi serbest radikallerin katalizlediği dioxetane mekanzimasıdır (Şekil 1–5)(Yin ve Portner 2005)



Şekil 1-5: Serbest radikallerin katalizlediği dioxetane mekanziması

Bu endoperoksit mekanizması aşamasında ilk substratlardan 1' ve 8' hidroperoksi radikalleri, 4'- 5' hidroksi peroksi radikallerinden daha gereklidir. Bu ikinci yolun ilkinden çok daha fazla stereo seçici olduğu ve her biri siklopentan halkasında sis veya trans değişimi olan 2 rasemik diyosteryoizomerden oluşan 2 rejyizomer verdiği dikkate değerdir. Bu ikinci yolun izoprostan sentezine katılımı halen iyi belirlenmemekle birlikte muhtemelen ikincinin katılımı daha az orandadır (Milne ve ark 2008).

Hayvansal dokularda izoprostanları ağırlıklı olarak zarlarda fosfolipidlerin ikinci konumundaki araşidonik asitten oluşturulduğundan fosfolipaz A2 ve ilişkili enzimlerin aktivitesi ile salınırlar. Serbest asit formunda plazmada sirküle olabilir ve membran reseptörleri ile etkileşimde bulunabilirler. Yine de fosfolipidlere bağlıyken de bazı biyolojik fonksiyonlara sahip olmaları mümkündür. İzoprostanlar deaktive olmuş görünürler ya da prostanoidler için benzer enzim mekanizmaları ile katabolize edilirler (Milne ve ark 2008).

1.3.4.İzoprostanlar ve Oksidatif Stress

İzoprostanların hayvansal dokularda oksidatif stresin önemli bir göstergesi olduğuna inanılmıştır. Yani, örneğin kanserin şiddetlenmesi veya kardiyovasküler ve nörolojik hastalıkların gelişiminde ilgili olabilen lipid peroksidasyon ürünlerinin bu durumlarda üretimi artmaktadır (Musiek ve ark 2005)

Sağlıklı insanda normal izoprostan seviyeleri belirlenmiştir ve bunun ardından hastalık durumunun etkileri ile izoprostan düzeylerindeki değişiklikler belirlenebilmektedir. Bazıları tarafından oksidatif hasar ve stresi belirleyebildiği için izoprostan ölçümü ''altın standart'' olarak adlandırılmıştır. Böylece paraquat ve karbon tetra klorid zehirlenmesi, sigara kullanımı, alkolizm, karaciğer sirozu gibi durumlarda serbest radikallerin aşırı üretimi ile birlikte üriner izoprostan seviyesinin de artmış olduğu gözlenmiştir. İzoprostanlar, beyin dejenerasyonu, böbrek hastalıkları, iskemi-reperfüzyon hasarı, ateroskleroz ve diabeti kapsayan birçok hastalık patofizyolojisine dahil olmaktadırlar. Örneğin, idrarda F2 izoprostanın koroner kalp hastalığının bağımsız bir belirteci olduğunu ve yüksek konsantrasyonunun aterosklerotik plakları yansıttığını gösteren güzel klinik kanıtlar bulunmaktadır. Lipid peroksidasyonunun beyinle ilgili birçok hastalık durumunda iyi

bir faktör olabileceğine inanılmaktadır. IsoP A2 ve IsoP J2 genellikle beyinde izprostan yolunun tercih edilen ürünleri olarak düşünülmüştür. Bunlar nöronal apoptozda güçlü etkiye sahip olmakla birlikte çok düşük konsantrasyonlarda bile nöron dejenerasyonunun şiddetlenmesine sebep olabilirler. Siklopentan izoprostanlarının ayırıcı fonksiyonel grubunun glutatyon kalıntısıyla reaksiyon oluşturması ve sisteinle birlikte hücresel proteinlerde zararlı sonuçlar vermesi bunun için bir sebeptir. Diğer dokularda IsoPA2 ve IsoPJ2 anti-inflamatuar etkilere sahip olabilmektedir. Araşidonat türevli izoprostanlar, izofuranlar ve dekozahekzoenoik asit türevli nöroprostanların konsantrasyonunun ilerlemiş Alzheimer ve Parkinson hastalıkları sebebiyle ölen hastaların beyin bölgesinde artmış olduğu görülmüştür. Alzheimer ve Huntington hastalıklarının erken safhalarında da serebrospinal sıvıda bu bileşiklerin konsantrasyonunun artmış bulunması teşhise yönelik bir değeri olduğunu ve deneysel tedavilerin değerlendirilmesine yardımcı olabileceğini göstermektedir (Montine ve ark 2004).

1.3.5.İzoprostanların Diğer Biyolojik Aktiviteleri

İzoprostanların in vitro sayısız fonksiyona sahip olduğu gözlemlenirken in vivoda öneminin boyutu kesin olmamakla birlikte tartışmalıdır. Çoğunlukla izoprostanların yalnız oksidatif olayların belirteçleri ya da mediatörleri olup olmadığı açık değildir. 15-$F_{2\alpha}$ izoprostan biyolojik aktivitesi ticari olarak uygun olan ve en çok üzerinde çalışılan ilk izoprostan türüdür. Vasküler tabakalarda, böbrek dahil kan damarlarında, lenfatik damarlarda, bronşlarda, gastrointestinal bölge ve uterusta yapılan intravenöz uygulamalar en çok vazokonstriktör bir tür olduğunu göstermiştir. Ayrıca belirli vasküler düz kas hücrelerinde mitoz indüksiyonunu stimüle eder ve tromboksanların proagregatör etkilerinin reseptörlerle etkileşim yoluyla engellendiğine dair kanıtlar vardır. Akciğerde birçok farklı doku ve hücre tipleri çeşitli yollarla izoprostanlara yanıt verir. Hücresel ve hayvansal türün doğası gibi izoprostanın spesifik türünün nitelik ve konsantrasyonuna bağlı olarak sitümülatör veya inhibitör etkileri olabilir. Diğer dokularda olduğu gibi akciğerin çeşitli hastalık durumlarında izoprostanların önemli bir oksidatif stres faktörü olduğuna inanılır. Aslında izoprostanların yalnız oksidatif stres belirteci olmadığı, aynı zamanda farklı bir biçimde inflamatuar medyatörlerin bir sınıfı olabileceği, muhtemelen vasküler düz kas tonusunun düzenlenmesinde rolü olduğu öne sürülmektedir. Benzer bir

şekilde izoprostanların karaciğerde oksidatif hasarı da belirleyici rolü vardır (Pratico ve ark 2004).

İzoprostanların eikozapentaenoik asitten türediği ve önemli biyolojik aktivitelere sahip olduğu bilinen bir gerçektir. Örneğin denek hayvanlarının diyetine yağ asitlerinden ekleme yapılmış ve proinflamatuar araşidonat türevli F_2 izoprostanların seviyelerinin azaldığı bulunmuştur. Bu etki eikozapentaenoik asidin kalbi koruyucu etkisi ile gerçekleşmektedir. İzoprostan analoglarından siklopentan nöroprostanları güçlü anti-inflamatuar mediatörlerken dekozahekzoenoik asitten türeyen izoprostanlar kanser hücrelerinin apoptozunu ilerletebilirler. İzoprostanların ilk olarak serbest formdan ziyade fosfolipidlerin bir bileşeni olarak oluşturulduğu ve bu durumda işlevsel olduğu unutulmamalıdır. Örneğin araşidonat analoglarından türeyen 1-Palmitoil-2-Epoksi izoprostan E_2 –sn-glisero-3 fosfoklorinin insan aortik endotelyal hücrelerinde in vitro olarak çok sayıda genin sayısını düzenlediği gösterilmiştir. Bu aynı zamanda (Peroksizom Proliferatör-activated Reseptör) PPAR $_{\alpha}$ nın güçlü bir aktivatörüdür (Pratico ve ark 2004).

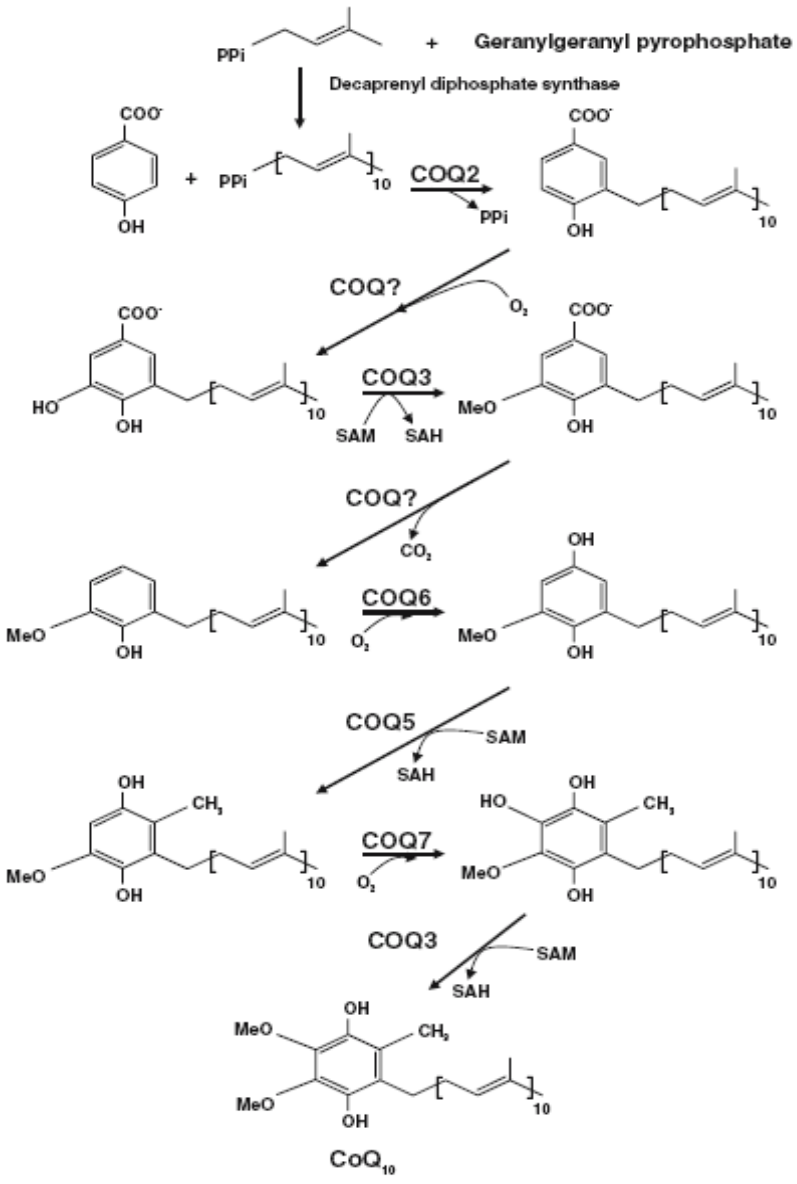
1.4.Koenzim Q_{10}

Koenzim Q_{10} (CoQ_{10}, ubikinon, vitamin Q_{10}, ubidekaquinon veya ubidekarenon) insan vücudunda doğal olarak sentezlenen aerobik solunum, aerobik metabolizma veya hücre solunumu sürecinde hayati rolü olan vitamin benzeri bir benzokuinon bileşiğidir (Crane ve ark 1957). İlk kez 1957'de sığır kalp mitokondrisinden izole edilmiştir ve 1958'de de kimyasal yapısı belirlenerek sentezi aydınlatılmıştır (Folkers ve ark 1970).

1.4.1. KoenzimQ_{10}'nun Kimyası ve Biyosentezi

CoQ_{10} ubikinonlar olarak bilinen bileşik ailesine aittir. İnsanlar ve tüm hayvanlarda ubikinon sentezi gerçekleşebildiğinden dolayı CoQ_{10} bir vitamin olarak düşünülemez (Ernster ve ark 1995). Ubikinonlar 1'den 2'ye kadar yağda eriyen izopren ünitelerinden oluşur. İnsanda ubikinon, yan ünitelerine 1,4 benzokinon bağlı (Crane ve ark 2001) 10 izoprene sahip ve vitamin K'ya yapısal olarak benzeyen CoQ_{10} şeklinde bulunmaktadır (Greenberg ve ark 1990). Vücutta toplam CoQ_{10} içeriği 0.5-1.5 mg olarak tahmin edilmektedir. Normal kan seviyeleri 0,7-1,0 µg/ml arasında değişir. Kalp, karaciğer, kas ve pankreas gibi yüksek enerji ihtiyacı olan

hücrelerde diğerlerine oranla daha yüksek konsantrasyonda bulunur. İnsan hücreleri, folik asit, niasin, riboflavin ve piridoksin gibi vitaminlerin yeterli düzeyi gerekli olduğu durumlarda aromatik bir yolla tirozinden CoQ_{10} sentezlerler (Folkers ve ark 1996). Parahidroksibenzoat halkasının kondensasyonu ve tirozinden 10 izoprenoid zinciriyle fenilalaninin ortaya çıkması CoQ_{10} biyosentez sonuçlarıdır (Şekil 1–6) (Geromel ve ark 2004).



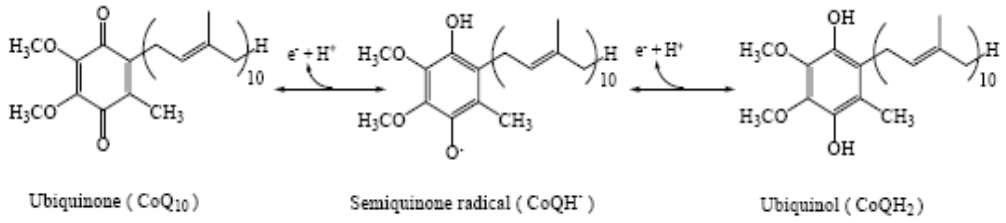
Şekil 1-6: CoQ_{10} biyosentez basamakları

1.4.2. KoenzimQ$_{10}$'nun Etki Mekanizması ve Antioksidan Görevi

CoQ_{10} neredeyse tüm hücre membranlarında ve ek olarak lipoproteinlerde bulunan ve lipidlerde yüksek oranda çözülebilir bir moleküldür. CoQ_{10} mitokondrial

iç zarda kompleks I, II ve III de en azından 3 mitokondrial enzimin kofaktörü olarak bulunur ve oksidatif fosforilasyonda kilit rolü oynar. Oksidatif fosforilasyon flavinler, quinoid bileşikleri (CoQ_{10}) ve geçiş metallerini (FeS grupları, hem ve proteine bağlı bakır elementi) kapsayan, mitokondrial iç zara yerleşmiş 5 protein – lipid kompleksinden meydana gelmiştir. Bu enzimler düzenli olarak kompleks I (NADH: ubikinon oksidoredüktaz) kompleks II (süksinat: ubikinon oksidoredüktaz), kompleks III (ubikinol: ferro sitokrom C oksidoredüktaz), kompleks IV (ferrositokrom C: oksijen oksidoredüktaz veya sitokrom C oksidaz) ve kompleks V (ATP sentaz)'dir. CoQ_{10} kendisi bir proteine bağlı olmadığı halde elektron transport zincirinde tek protein olmayan bileşen olarak iş görür. Bu benzersiz karakteristik özellik mitokondrial solunum zincirinin (MRC) çeşitli dehidrojenaz ve sitokrom segmentlerinde CoQ_{10}'nun flavoproteinler arasında elektron taşıması ve transfer etmesini sağlar. CoQ_{10} mitokondrial solunum zincirinin merkezi hız sınırlayıcı kompenenti olarak düşünülür ve ETC' de işelenen her bir elektron çifti ilk olarak CoQ_{10} ile etkileşime girer. CoQ_{10} glukoz ve yağ asidi metabolizması sırasında elektronları kabul eder ve diğer elektron akseptörlerine transfer eder. CoQ_{10} yağ asitleri ve glikoz metabolizması süresince azalan eş değerlerden oluşmuş elektronlar kabul eder ve bunları elektron akseptörlerine transfer eder. Aynı zamanda iç mitokondrial zarında çapraz proton gradientini oluşturur ve protonları zarın dışına transfer eder. Mitokondrial iç kısma ATP üretimi için kullanılan geri proton akışı olduğu zaman enerji salınır. Bu nedenle CoQ_{10} ATP üretiminde esansiyel bir rol oynamaktadır (Crane ve ark 2001,Geromel ve ark 2004, Zimmerman 1991).

CoQ_{10}'nun fizyolojik fonksiyonlarında kritik bir özellik olan elektronları alması ve vermesi yapısındaki benzokinon grubunun yeteneğidir. CoQ_{10} 3 oksidasyon durumunda mevcut olabilmektedir. Tam olarak okside edilmiş ubikinon formu (CoQ_{10}), orta serbest radikal semikinon formu (CoQH) ve tam olarak redükte edilmiş ubikinol formu ($CoQH_2$)(Şekil 1-7) (Mathews ve ark 2000).



Şekil 1-7: CoQ_{10}'nun ubikinon, semikinon ve ubikinol formu

Antioksidan olarak, CoQ_{10} serbest radikalleri temizler ve lipid ve protein oksidasyonunu inhibe eder. CoQ_{10} devamlı olarak oksidasyon-redüksiyon geri dönüşümüne maruz kalır (Rauchova ve ark 1995). Redükte formu olan $CoQH_2$ hem lipofilik antioksidan olarak çalışır hem de MRC'ye elektron ve proton taşıyıcısı olarak katılır. Onun oksidanları nötralize etmesi için elektronları bırakması H_2O_2, süperoksit radikalleri gibi reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı koruma etkisini yansıtabilir (Mellors ve ark 1966-Gotz ve ark 2000). Onun redoks durumu farklı dehidrojenazların azalan aktiviteleri arasında dengeyi kontrol eder (Briere ve ark 2004). Bazı araştırmacılar CoQ_{10}'nun neredeyse lipid peroksidasyonunu vitamin E ile aynı oranda engellediğini göstermişlerdir (Halliwell ve ark 1999). LDL oksidasyonunu önlemede CoQ_{10}'nun α-tokaferol, likopen veya betakarotenden daha etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca CoQ_{10} alfatekoferolün aktif formunun rejenerasyonunda C vitamini ile aynı mekanizmayla rol alır. CoQ_{10} vücutta aktif formuna dönüşebilir. Yine de CoQ_{10} doku düzeylerinin yaşla birlikte azaldığı bildirilmiştir (Kalen ve ark 1989).

Artan prostaglandin metabolizmasında CoQ_{10}'nun membran stabilizasyon özelliğinin fosfolipid-protein etkileşimi ile ilgili olduğu varsayılmıştır. CoQ_{10} kalsiyuma bağımlı miyokardial iyon kanallarını stabilize eder ve ATP sentezi için esansiel metabolitlerin tüketimini engeller (Greenberg ve ark 1990). İskemik kalp hastalarında da CoQ_{10} kalp kasında kanın viskozitesini azaltarak kan akışını hızlandırır (Kato ve ark 1990).

Bir araştırmada 22 bireyin günlük diyetlerine CoQ_{10} eklenmiş ve sonuç olarak plazma $CoQH_2$ düzeylerinin arttığı görülmüştür (Weber ve ark 1994). Sağlıklı insanların plazmasında $CoQH_2$/CoQ_{10} oranının (95/5) oksidatif stres indeksini gösterdiği öne sürülmüştür (Yamashita ve ark 1997).

1.4.3.KoenzimQ_{10}'nun Klinik Kullanımı

1. Kardiovasküler Hastalıklar (Langsjoen ve ark 1994): Çeşitli klinik uygulamalar birçok hastalıkların tedavisi ve engellemesinde (oksidatif stresle ilgili) CoQ_{10} kullanımının önemli olduğu desteklenmektedir. Konjektif kalp yetmezliği (Mortensen ve ark 1990-Mortensen ve ark 1993), anjina (Kogan ve ark 1999), hipertansiyon (Langsjoen ve ark 1994), ateroskleroz (Sinh ve ark 2000), ani kalp krizi (Singh ve ark 1998), ameliyatla indüklenen stres (Rosenfeldt 2002) , kardiyomyopati (Langsjoen ve ark 1999), açık kalp ameliyatı / aritmi (Chello ve ark 1994), kolesterol düşürücü statin ilaçları (Goli ve ark 2002), doxurubicin kardiotoksisite proflaksisi (Greenberg ve ark 1990).

Yine kardiovasküler hastalıklar dışında bağışıklık sisteminin düzenlenmesi (Folkers ve ark 1985), kanser (Jolliet ve ark 1998) , diabetes mellitus (Henriksen ve ark 1999), peridontal hastalıklar (Wilkinson ve ark 1977), migren kaynaklı baş ağrıları (Rozen ve ark 2002), erkek fertilitesi (Balercia ve ark 2004), kilo verme (Van Gaal ve ark 1984), nörodejeneratif hastalıklardan Parkinson (Shults ve ark2002-Beal ve ark 2003) ve Huntington hastalığı (Beal ve ark 2002) ve böbrek yetmezliği gibi hastalıklarda önemli role sahiptir.

2.GEREÇ VE YÖNTEM

2.1.Çalışma Şekli

Çalışmamız; Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne başvuran hastalarda gerçekleştirildi. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonu tarafından 25 Nisan 2008 tarih ve 2008/37 numaralı kararı ile tez projesi olarak onaylandı. Daha sonra 09202038 numarası ile Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordiantörlüğü tarafından desteklenmesine karar verildikten sonra çalışmaya başlandı.

2.2.Olgu Seçimi

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Polikliniği' nde tanı almış 20 yaş ve üzeri 30 (10 erkek, 20 kadın) metabolik sendrom hastası çalışmaya dahil edildi. Bireyler seçilirken, MS tanısı için ATP III kriterleri temel alındı. Bu kriterlere göre serum TG düzeyi 150 mg/dL ve üzerinde, açlık kan glukozu 110 mg/dL ve üzerinde, serum HDL-K düzeyi 40 mg/dL ve altında olan bireyler ile kan basıncı 130/80 mmHg ve üzerinde olanlar çalışmaya alındı. Diğer bir MS kriteri olan abdominal obezite ölçütü olarak erkekde 102cm, kadında 88cm ve üzerinde bel çevresine sahip bireyler seçildi. Bu 5 kriterden 3 veya daha fazlasının varlığı halinde MS tanısı konuldu.

Kontrol grubu olarak hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi yönünden benzer olan ve aynı polikliniğe check-up için gelmiş, her hangi bir akut ya da kronik hastalığı olmayan; ATP III tanı kriterlerinin 3 tanesinin birlikte bulunmadığı 20 (9 erkek, 11 kadın) sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi.

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylere projenin amacı ve kapsamını açıklayıcı bilgiler verildikten sonra kendilerinden yazılı aydınlatılmış onam belgesi alındı.

Kardiyovasküler veya serebrovasküler olay hikayesi olanlar, konjestif kalp yetmezliği, hepatik veya renal hastalığı olanlar, 12 aydan daha önce ACE inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokörü kullananlar, diğer antihipertansif ilaçlardan veya lipid düşürücü ajanlardan kullanmış olanlar, vitamin, koenzim Q ve Omega-3,

Omega-6, DHA vb preperatları alanlar, sigara ve alkol kullananlar ile çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler çalışmaya dahil edilmedi.

2.3.Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerden 8-12 saat açlığı takiben sabah saatlerinde venöz kan örnekleri; serum örnekleri için herhangi bir koruyucu ve antikoagülan madde içermeyen tüplere ve plazma örnekleri için ise antikoagülan olarak EDTA içeren tüplere alındı.

Alınan kan örnekleri Hettich marka santrifüj cihazı ile 4000 rpm/dk hızla 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örneklerinde glukoz, trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol ve insülin ile plazma örneklerinden HbA1c analizleri hemen yapıldı. Ayrıca daha sonra çalışılacak biyokimyasal analizler (8-izoprostan ve koenzimQ) için yeterli miktarda serum örneği ayrılarak -80° C'de derin dondurucuda analiz süresine kadar saklandı.

2.4.Fiziksel Özelliklerin Ölçümü

2.4.1.Arteriyel Tansiyon Ölçümü

Arteriyel kan basıncı ölçümleri, 10 dakikalık istirahat sonrası oturur pozisyonda sağ koldan Oncomed marka sfigmomanometre ile yapıldı.

2.4.2.Vücut Kütle İndeksi Hesaplanması

Çalışmaya katılan bireylerin; boyları metre olarak, vücut ağırlığı ise kg olarak ölçüldü. Obezite ölçütü olarak, vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m2) bölünmesiyle elde edilen vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılmıştır. Çalışmaya alınanlarda VKİ> 30 kg/m2 olanlar obez olarak, VKİ=18.5-24.9kg/m2 olanlar ise normal kabul edilmiştir.

Vücut Kütle indeksi (kg/m^2) = Vücut ağırlığı (kg) / boy ^{2} (m^2)

2.4.3.Bel Çevresi ve Kalça Çevresi Ölçümü

Bel çevresi olarak, arkus kostarum ile processus spina iliaka anterior süperior arasındaki en dar çap, kalça çevresi olarak da arkada gluteus maksimusların en çıkıntılı yerinden ve önde simfizis pubis üzerinden geçen en geniş çap kabul edildi.

2.5.Biyokimyasal Analizler

Cihazlar ve teknik araç, gereçler

Biotek EL/50 ELISA yıkama cihazı

Biotek EL/800 ELISA okuma cihazı

NM 110 shaker

Agilent 1100 Series HPLC sistemi

ImmuChrom HPLC kolon (IC 1700rp)

Hettich Micro 2000 santrifüj

Thomas Scientific vorteks

Tansiyon aleti (Oncomed)

Medispec mikropipetler (10-100 µl ve 100-1000 µl ayarlamalı)

Ultra saf su

2.5.1. Plazma 8-İzoprostan Düzeyi Tayini

Plazma 8-izoprostan düzeyi analizi için 8-izoprostan ticari kiti (Cayman,USA, katalog no: 516351.1) kullanılarak enzim immunoassay yöntemi ile ölçüm yapıldı. Ölçüm prensibi yarışmalı enzim immunoassay esasına dayanmaktadır.

Yöntemin çalışma içi % CV değerleri 5,1 pg/ml ve 500 pg/ml konsantrasyonlarda sırasıyla %20 ve %12,6 şeklindedir. Çalışmalar arası % CV değerleri ise aynı düzeydeki standartlar için %12,5 ve %10,5 olarak belirlenmiştir. Saptayabildiği en düşük 8-izoprostan konsantrasyonu ise 2,7 pg/ml dir.

Kullanılan Malzemeler

1. 8 isoprostan afinite kolonu

2. Eikozanoid afinite kolon tamponu (İçinde 13,3 g K_2HPO_4, 3,22 KH_2PO_4, 0,5 g NaN_3 ve 29,2 NaCl bulunan pH'sı 7,4 olan 0,1 M fosfat tamponu)

3. Eikozanoid afinite kolon elüsyon çözeltisi (%95 etanol ve %5 ultra saf su içeren çözelti)

4. EIA tamponu

Numune Hazırlanması

1. Tüm örnekler kolona uygulanmadan önce santrifügasyon ile partikül ve çökeltilerden arındırıldı.

2. Plazma örnekleri 1:5 oranında kolon tamponu ile seyreltildi ve kolona tatbik edildi. Örneğin tamamının kolondan süzülmesi için beklendi.

3. 4 ml' lik kolon 2 ml kolon tamponu ile ve takiben 2 ml ultra saf su ile yıkandı. Tüm suyun kolondan süzülmesi beklendi. Süzüntüler atıldı.

4. 2 kere 2 ml' lik elüsyon çözeltisi ile örnekteki 8 izoprostan ayrıldı.

5. Elüsyon çözeltisi azot gazı ile uçuruldu.

6. Tüplerdeki 8 izoprostan zaman geçirmeden 200 µL EIA tamponunda çözüldü.

7. Kolon 5 ml ultra saf su ve 5 ml kolon tamponu ile yıkanarak yenilendi ve ikinci bir örneğin saflaştırma işlemi için kullanıldı. (Firma tarafından hazırlanan ekstraksyion protokolünde her bir kolonun 2 örneğin ekstraksiyonu için kullanılabileceği belirtilmişti.)

Reaktiflerin Hazırlanması

1. 8 izoprostan standardı

Pipet ucu bir kaç kez etanol pipetlenerek etanolle sıvandı. Daha sonra standart vialinden 100 µL alınarak temiz bir tübe konuldu. 900 µL ultra saf su ile seyreltildi. Elde edilen stok standart konsantrasyonu 5 ng/ml oldu. Seri standart örneklerini hazırlamak için 8 adet tüp alındı ve 1'den 8'e kadar numaralandı. Tampondan ilk tübe 900 µL diğer tüplere ise 750 µL eklendi. Stok standarttan ilk tübe 100 µL aktarılarak karıştırıldı. Daha sonra sırasıyla her tübe bir öncekinden 500 µL aktarılıp karıştırılarak 8 ayrı standart çözeltisi hazırlandı. (Hazırlanmış standartlar 24 saat stabildir.)

2. 8 izoprostan AchE Tracer

Bir viali 6 ml tampon ile sulandırıldı. (Hazırlanmış olan işaretleyici +4ºC' de saklanmalı ve 4 hafta içinde kullanılmalıdır.)

3. 8 izoprostan antiserum

Bir viali 6 ml tampon ile sulandırıldı. (Hazırlanmış olan antiserum +4ºC' de saklanmalı ve 4 hafta içinde kullanılmalıdır.)

Çalışma Prosedürü

1. 100 µL tampon, NSB (özgün olmayan bağlanma) için ayrılmış olan kuyucuklara pipetlendi. 50 µL EIA tamponu B_0 (maksimum bağlanma) için ayrılmış olan kuyucuklara pipetlendi.

2. 8 numaralı standarttan S_8 için ayrılmış olan kuyucuklara 50 µL pipetlendi ve 8' den 1' e doğru tüm standartlar tamamlanıncaya kadar herbiri için ayrılmış olan kuyucuklara aynı pipet ucuyla ve her seferinde pipet ucu alınacak standarttan birkaç kez aspire edilip bırakılarak standartların pipetlemeleri yapıldı.

3. Örneklerden kendileri için ayrılmış kuyucuklara 50' şer µL pipetlendi.

4. 8 izoprostan AchE Tracer TA (total aktivite) ve Blank (Blk) kuyucukları hariç tüm kuyucuklara 50' şer µL pipetlendi.

5. 8 izoprostan antiserum TA (total aktivite), NSB ve Blank (Blk) kuyucukları hariç tüm kuyucuklara 50' şer µL pipetlenidi.

6. Plate plastik film ile kaplandı ve +4ºC' de 18 saat inkübe edildi.

7. Ellman reaktifi kullanımdan hemen önce hazırlandı. 96' lık bir plate için 20 ml reaktif yeterli olabileceği için bir vial reaktif 20 ml ultra saf su ile sulandırıldı.

8. Kuyucuklar boşaltılarak yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı.

9. Her kuyucuğa 200 µL Ellman reaktifi konuldu.

10. Total aktivite kuyucuklarına 5 µL işaretleyici konuldu.

11. Plate tekrar plastik film ile kaplandı ve karanlıkta oda sıcaklığında orbital çalkalayıcı üzerinde 90-120 dakika süre ile renk oluşumu için beklendi.

12. Plate 405-420 nm dalga boyu arasında B_0 kuycuklarının kör absorbansı çıkarıldıktan sonraki absorbansları 0,3-1,0 AU arasında olduğunda okundu.

Hesaplama

Standart konsantrasyonunun logaritmasına (x ekseni) karşı standartların $\%B/B_0$ (y ekseni) değerlerinden standart eğrisi elde edildi ve bu eğriden elde edilen denklemde örneklerin $\%B/B_0$ değerleri girilerek konsantrasyonları **pg/ml** olarak hesaplandı.

2.5.2. Koenzim Q_{10} Tayini

CoQ_{10} tayininde Immuchrom marka HPLC analiz kiti (Immuchrom, Almanya) (Cat No:IC1700) ve yine aynı firmaya ait HPLC kolon (Cat No: IC 1700rp) kullanıldı.

Kullanılan Malzemeler

1. Mobil faz (ELU) 1000ml

2. Kalibratör (CAL) 5Vial (500µ)

3. İnternal standart (IS) 110ml

4. Rekonstitüsyon solüsyonu (RECON) 5ml

5. Ekstraksiyon solüsyonu (EXT) 220ml

6. Dilüsyon solüsyonu (DIL) 85 ml

7. Etanol (ETHA) 20 ml

Yöntemin Prensibi

CoQ_{10} tayininde ilk basamak yüksek molekül ağırlığı olan maddelerin çöktürüldüğü presipitasyon işlemidir. İnternal standart eklenir. Santrifügasyondan sonra süpernatant ekstraksiyon solüsyonu ile karışır ve organik faza geçer. Organik solvent uçurulur. Tüpte kalan numune etanol fazına geçirilerek HPLC sistemine enjekte edilir.

HPLC'de 30 ºC'de karşıt faz kolon ile 15 dakikada ayırma gerçekleştirlir. UV dedektörü ile kromatogramlar şeklinde ölçümler dönüştürülür. Numune CQ_{10} konsantrasyonları, numune pik alanlarının internal standartın pik alanları ile kıyaslanması ile hesaplanır.

Yöntemin çalışma içi ve çalışmalar arası % CV değerleri sırasıyla;

Çalışma içi CV: % 2.1 (0.52 µg/ml) [n = 6]

% 0.6 (1.23 µg/ml) [n = 6]

Çalışmalar arası CV: % 6.0 (0.50 ng/ml) [n = 6]

% 6.2 (1.17 µg/ml) [n = 6]

şeklindedir.

Saptayabildiği en düşük CoQ_{10} konsantrasyonu 0,02 µg/ml'dir.

Çalışma Prosedürü

200 µl numune, kalibratör veya kontrol üzerine 800 µl dilüsyon solüsyonu eklenip vortekste 10 sn karıştırıldı. Yine üzerine 1ml internal standart eklenip vortekste 10 sn karıştırıldı ve 2 ml ekstraksiyon solüsyonu eklenip 2 dk vortekslendi.

Daha sonra 10sn 3000g' de santrifüj yapıldı. Üstteki tabakadan 1,5 ml alınıp azot gazı ile uçuruldu. 150 µl etanol ile tüpteki CoQ_{10} çözdürüldü ve bu örneğin 50 µl' si HPLC sistemine enjekte edilidi.

Kromotografik ayarlar

KOLON MATERYALİ : Bischoff Prontosil AQ, 5 µm

KOLON BOYUTU : 125 mm x 4 mm

AKIŞ HIZI : 0.8-1.2 ml/ dk

UV-DETEKSİYON : 275 nm

INJEKSİYON HACMİ : 100 µl

AKIŞ SÜRESİ : 15 dk

SICAKLIK : 30 °C

Hesaplama

Numune konsantrasyonu (**µg/ml**)= $\frac{\text{Hasta pik sahası x Standart konsantrasyonu}}{\text{Hasta pik sahası}}$ x F

F= $\frac{\text{Kalibratör IS pik sahası}}{\text{Kalibratör analit pik sahası}}$

2.5.3.Diğer Biyokimyasal Ölçümler

Glukoz, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol konsantrasyonları enzimatik kolorimetrik yöntemlerle Synchron LX20 analizöründe (Beckman Coulter, ABD) orijinal Beckman kitleri kullanılarak ölçüldü. LDL-kolesterol düzeyleri Friedewald formülü ile aşağıdaki şekilde hesaplandı.

Total kolesterol (mg/dl) = HDL-kolesterol + VLDL ([Trig]/5) + LDL-kolesterol.

İnsülin

İnsülin düzeyleri immünolojik olarak elektrokemilüminesan yöntemle Cobas İnsülin kiti (Roche, ABD, Katalog No: 12017547) kullanılarak Roche E170 (Roche, ABD) immunoassay cihazında saptandı.

HbA1c analizi

HbA_{1c} analizi HPLC tekniği ile Variant II hemoglobin analizöründe (BioRad Hemoglobin Analysing System, BioRad Laboratories, Almanya) gerçekleştirildi.

İnsülin rezistansının belirlenmesi

İnsülin rezistansının belirlenmesinde homeostaz model değerlendirmesi (HOMA) kullanıldı (Matthews ve ark 1985). HOMA-IR indeksinin hesaplanmasında şu formülden faydalanıldı:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Açlık insülini (U/ml) X açlık glukozu (mmol/L)}}{22,5}$$

2.5.4. İstatistiksel Analiz

Bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 15.0 for Windows istatistik paket programı kullanıldı. Önce hasta ve kontrol gruplarına ait demografik ve analitik verilerin dağılım analizleri Shapiro Wilk dağılım analizi ile yapıldı. Normal dağılım gösteren parametreler (yaş, kalça çevresi, total kolesterol ve LDL kolesterol) için bağımsız t testi yapıldı. Normal dağılım göstermeyen parametreler (BMI, bel çevresi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, serum glukoz, trigliserit, HDL-kolesterol, HbA_{1c}, ve insülin ile 8-isoprostan ve CoQ_{10} düzeyleri ve HOMA-IR indeksleri) için ise nonparametrik testlerden Mann Whitney testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkiler ikişerli olarak Spearman nonparametrik korelasyon analizi ile değerlendirildi. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.BULGULAR

Hasta ve kontrol grubundaki bireyler demografik özelliklerin dağılımı açısından incelendiğinde; her iki grubun yaş dağılımları benzerdi (>0,05). VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı değerleri metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$) (Çizelge 3-1).

Biyokimyasal analiz verileri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde MS'li hastalarda serum glukoz, total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, HbA1c ve 8-izoprostan seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlendi ($p<0,05$). Yine hasta grubundaki bireylerin HOMA-IR ve insulin değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$) (Çizelge 3-2).

HDL-K düzeyleri metabolik sendrom ve kontrol grubunda benzerdi ($p>0,05$) (Çizelge 3-2).

CoQ_{10} düzeylerinin ise MS grubunda kontrole göre azalmış olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Çizelge 3-2).

Parametreler arasındaki ilişkiler ikişerli olarak Spearman nonparametrik korelasyon analizi ile değerlendirildi. Bu analiz sonuçlarına göre 8-izoprostan düzeyleri ile bel çevresi ($r=0,303$, $p=0,032$), diastolik kan basıncı ($r=0,337$, $p=0,017$), sistolik kan basıncı ($r=0,329$, $p=0,020$) değerleri ve total kolesterol ($r=0,354$, $p=0,012$) düzeyleri arasında pozitif korelasyonlar bulunmuştur. Diğer parametrelerle 8-izoprostan arasında ise anlamlı ilişki saptanamamıştır.

CoQ_{10} düzeyleri ile diğer parametreler arasında ise korelasyon bulunamamıştır.

Çizelge 3-1: Metabolik sendrom ve kontrol gruplarına ait demografik özellikler.

Parametre		Metabolik Sendrom	Kontrol	P
N		30	20	
	Erkek	10	9	
	Kadın	20	11	
Yaş		50,60±10,51	51,10±11,13	p>0,05
VKİ (kg/m^2)		33,780±5,08	25,975±3,63	p<0,05
Bel Çevresi (cm)		107,30±8,108	78,10±12,056	p<0,05
Kalça Çevresi (cm)		119,37±15,24	89,95±15,62	p<0,05
Sistolik Kan Basıncı (Hg)		139,17±24,638	119,25±10,29	p<0,05
Diastolik Kan Basıncı (Hg)		89,33±13,113	73,75±9,580	p<0,05

Çizelge 3-2: Metabolik sendrom ve kontrol gruplarının biyokimyasal analiz verileri.

Parametre	Metabolik Sendrom	Kontrol	P
Glukoz (mg/dl)	114,93±37,68	89,90±9,18	p<0,05
Trigliserit (mg/dl)	167,57±96,78	86,95±34,94	p<0,05
Total Kolesterol (mg/dl)	200,80±47,44	163,65 ±31,88	p<0,05
HDL-Kolesterol (mg/dl)	36,91±8,04	39,43±13,05	p>0,05
LDL-Kolesterol (mg/dl)	129,97±43,9	108,44±23,19	p<0,05
HbA1c (mg/dl)	5,54 ±0,98	4,90±0,75	p<0,05
İnsülin (U/l)	11,21±6,6	6,58 ±3,51	p<0,05
HOMA-IR	3,06±1,67	1,45±0,83	p<0,05
8-İzoprostan (pg/ml)	32,67±19,90	18,03±7,38	p<0,05
Koenzim Q (µg/ml)	1,32±0,77	2,19±1,78	p>0,05

4.TARTIŞMA

Metabolik sendromlu bireyler ile sağlıklı kontrollerde 8-izoprostan ve CoQ_{10} düzeylerini ve bu parametrelerin metabolik sendrom kriterleri ile ilişkisini araştırdığımız çalışmamızda MS grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; VKİ, bel ve kalça çevresi, sitolik ve diyastolik kan basınçları ölçümleri ile biyokimyasal ölçümlerden serum glukoz, trigliserid, total kolesterol, LDL-kolesterol, HbA_{1c}, insülin düzeyleri, HOMA-IR indeksleri ve plazma 8-izoprostan düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Her iki gruba ait HDL-kolesterol ile CoQ_{10} konsantrasyonları arasında ise önemli bir fark bulunamadı (Çizelge 3-1, 3-2).

MS hastaları seçilirken her ne kadar ATP III kriterlerinden en az 3 tanesini taşıyanlar çalışmaya alınmış olsa da; hem VKİ, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı gibi demografik, hem de HDL-kolesterol hariç glukoz ve trigliserid gibi biyokimyasal MS kriterlerinin hepsinin sağlanmış olduğu bu hastaların bu parametrelerine ait ölçümlerinin kontrol grubundan belirgin olarak farklı olması ile de gösterilmiştir (Çizelge 3-1, 3-2). HDL kolesterol düzeyleri aslında MS grubunda sağlıklı bireylere göre düşük olmasını beklediğimiz bir bulgudur. Ancak MS grubuna hasta seçilirken ATP III kriterlerinden en az 3 tanesini taşıyanlar, kontrol grubu oluşturulurken de ATP III kriterlerinden 3 tanesinin birlikte bulunmadığı bireyler çalışmaya dahil edildiğinden; HDL kolesterol düzeyleri benzer MS ve kontrol vakaları çalışmaya alınmış olabilir.

Çalışmamızda oksidatif stres göstergesi olarak ölçtüğümüz 8-izoprostan düzeylerinin MS grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğunu gördük. Daha önce Fujita ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; sistemik oksidatif stresin belirteci olan üriner 8-epi prostoglandin F_2 konsantrasyonu metabolik sendromda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmada artan üriner 8-epiprostoglandin F_2 konsantrasyonu metabolik sendrom kriterleri (abdominal obezite, hipertrigliseridemi, LDL kolesterol yüksekliği, hipertansiyon, açlık kan şekeri) ile karşılaştırılmış ve metabolik sendromla ilgili parametreler arasında viseral yağ akümülasyonu ile üriner 8-epi prostoglandin F_2 arasında güçlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Bunun yanında obez olmayan bireylerde subkutan yağ dokusu ile üriner 8-epi prostoglandin F_2 arasında önemli bir korelasyon olmadığı

görülmüştür. Viseral yağ akümülasyonunun en güçlü ve bağımsız belirleyicisinin üriner 8-epi prostoglandin F2 olduğu ve bunu sırasıyla adiponektin ve hsCRP'nin izlediği belirlenmiştir (Fujita ve ark 2006).

Kelly ve arkadaşları tarafından 34 çocuğun vücut kompozisyonlarına göre kan basıncı, lipidleri, glukoz toleransı, insülin direnci belirteçleri, oksidatif stres ve adipokinler değerlendirilmiştir. Çocuklar normal kilolu, fazla kilolu ve sağlıklı ile fazla kilolu ve metabolik sendromlu olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Yaş ve antropometrik değişkenler arasında hiçbir fark bulunmazken; fazla kilolu ve sağlıklı ile fazla kilolu metabolik sendromlu grup arasında HDL-kolesterol, trigliserid, açlık insülini, homeostaz model değerlendirmesi (HOMA), adiponektin, leptin, CRP, IL-6 ve 8-izoprostan için anlamlı farklar bulunmuştur. Çocuklarda özellikle metabolik sendrom bileşenlerinin varlığında obezite ile birlikte oksidatif stres ve adipokin seviyeleri giderek kötüleşen bir tablo sergilemiştir. Fazla kilolu ve metabolik sendromlu olan çocukların gelecekte yüksek kardiovasküler hastalık riskine sahip olabileceği saptanmıştır (Kelly ve ark 2006).

Oksidatif stres ile insülin direnci ve diabet risk fenotipi arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada homeostaz modeli ile insülin direnci ölçülmüş ve HOMA-IR>%75'ten büyük olduğu görülmüştür. Oksidatif stres ölçümü üriner 8-epi prostoglandin F2α'nın kreatinine oranının tesbitiyle gerçekleştirilmiş ve bu oranlama yapılırken yaş ve cinsiyete bağlı regresyon modelleri kullanılmış, diabetli olmayan bireylerde ve yüksek risk alt grubunda bulunan kimseler arasında insülin direnci ve oksidatif stres arasındaki ilişki test edilmiştir. Bu bireylerde üriner 8-epi prostoglandin F2α/kreatinin oranının yüksek bulunduğu dolayısıyla insülin direncinin sistemik oksidatif stresle yakından ilişkili olduğu gözlenmiştir (James ve ark 2007).

MS' de oksidatif stres göstergesi olarak 8-izoprostan düzeyleri ile ilgili literatürde farklı sonuçlar da vardır. Bunlardan Sjogren ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 63 yaşında sağlıklı ve metabolik sendromlu erkeklerde okside LDL ve oksidatif stres belirteci olan 8-iso PGF2α arasında ilişki olup olmadığı araştırılmış ve herhangi bir ilişki bulunamamıştır (Sjogren ve ark 2005).

MS' de 8-izoprostan düzeyleri ile ilgili bulgularımız literatürdeki sonuçların çoğu ile uyumludur. Zaten 8-izoprostan düzeylerinin MS' nin komponentlerinden olan hiperlipidemi, hipertansiyon, obesite ve insülin direncinde de yükselmiş olduğu daha önce çok sayıda araştrıcı tarafından rapor edilmiştir (Rodrigo ve ark 2007, Schwedhelm ve ark 2004, John ve ark 2003, Urakawa ve ark 2003).

Bunlardan esansiyel hipertansiyonun oksidatif stresle ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmaya 31 hipertansiyonlu, 35 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Obez olanlar dislipidemisi bulunanlar, diabetli olanlar ve sigara içenler çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Katılımcıların 24 saat boyunca tansiyonları ambulatuvar şekilde ölçülmüş, plazma ve idrarlarında çeşitli oksidatif stres belirteçleri ve antioksidanlar tayin edilmilştir. Plazmada 8-izoprostan ve vitamin C, E ve renin, endotelin-1 ve homosistein düzeyleri ölçülmüştür. Sonuçta hipertansiyonun plazma antioksidan kapasitesi ile negatif korelasyona sahip olduğu ve plazma ve idrarda bakılan 8-izoprostanın kan basıncı ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür (Rodrigo ve ark 2007).

Oksidatif stresin ateroskleroz, diabet, hipertansiyon ve obezite patofizyolojisindeki rolünü test etmek amacıyla gerçekleştirilen bir başka çalışmada, koroner kalp hastalığı olanlar ve sağlıklı bireylerde üriner 8-izo-prostoglandin F2α ve C-rektif protein seviyeleri karşılaştırışmışve hasta bireylerde bu parametrelerin daha yüksek olduğu görülmüştür (Schwedhelm ve ark 2004).

Klinik şartlar altında sistemik oksidatif stresin kardiovasküler risk faktörleri ile ilişkisini araştırmak için Framingham çalışması gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya vasküler hastalığı ilerlemiş bireyler alınmış ve yaşa ve cinsiyete göre düzenlemeler yapılmıştır. Katılımcıların kreatinine endeksli 8- izo-prostoglandin F2α seviyesi bayanlarda, hipertansiyon tedavisi alanlarda, sigara içenlerde, yüksek kan şekerine sahip ve yüksek vücut kitle indeksine sahip olan bireyler ve kardiovasküler hastalık hikâyesi olanlarda yüksek bulunmuştur (John ve ark 2003).

Erkeklerde oksidatif stresin obezite ve insülin direnci ile direkt ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise katılımcılarda oksidatif stresin belirteci olan plazma 8-epi-prostoglandin F2α seviyeleri ölçülmüştür. Çalışmaya 14 obez ve 17 normal kilolu birey alınmış ve bu bireylerin vücut kitle indeksi, vücut yağ ağırlığı, visseral

ve subkutan yağ dokusu ve total yağ alanı tomografi ile belirlenmiştir. Sonuçta obez erkeklerde 8-epi-prostoglandin F2α seviyesi normal kilolu bireylere göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Obez ve normal kilolu bireylerde vücut kütle indeksi, vücut yağ ağırlığı, visseral ve total yağ alanı ile 8-epi-prostoglandin F2α anlamlı bir korelasyon içindeyken glukoz infüzyonu ile aralarında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Aynı zamanda plazma 8-epi-prostoglandin F2α'nın açlık serum insülin seviyesi ile de korelasyon gösterdiği görülmüştür (Urakawa ve ark 2003).

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz plazma 8-izoprostan düzeyleri ile bel çevresi, sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri ile total kolesterol düzeyleri arasındaki korelasyonlar literatürdeki diğer çalışmalarda da önerildiği gibi viseral yağlanma ile oksidatif stres ilişkisini düşündürmektedir. Damar içine verildiğinde kan basıncını yükseltici etkisi olduğu bilinen izoprostanların endojen olarak üretiminin artması da kan basıncını yükseltebilir. Bu da gerek hipertansiyonda gerek de kan basıncı yüksekliğinin önemli bir kriter olduğu MS' de 8-izoprostan ile sistolik ve diastolik kan basıncı arasındaki korelasyonu açıklayabilir.

Çalışmamızda CoQ_{10} düzeylerinin MS grubunda kontrol grubuna göre azaldığı ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gözledik. Ancak literatürdeki çalışmalarda CoQ_{10}' nun değişik formlarının düzeyleri MS' de değerlendirilmiş ve pek çoğunda MS grubunda artmış olduğu bulunmuştur. Bunlardan Miles ve arkadaşlarının çalışmasında denekler yaş, cinsiyet ve ırka göre ayrıldıktan sonra metabolik sendromlu kişilerde total CoQ, ubikinol ve CRP düzeylerinin anlamlı bir şekilde yüksek olduğu bulunmuştur. Metabolik sendrom gruplarının düşük risk ve yüksek risk gruplarının kıyaslanmasında yüksek risk grubunda artmış CoQ redoks oranı görülmüştür. Regresyon analizlerinde ise CRP, total kolesterol, LDL-kolesterol, ubikinol, ubikinon ve total CoQ' nun metabolik sendromun habercisi olduğu görülmüştür. CoQ redoks oranındaki bu artış bayanlarda cinsiyete özel oksidatif strese uyumlu yanıt olarak gösterilebilirken böyle bir şeyin erkeklerde söz konusu olmadığı düşünülmüştür (Michael ve ark 2004).

Bir diğer çalışmada yaşları 28 ila 78 arasında olan 223 erişkin bireyde obezite, kan basıncı, glukoz, lipid profilleri, CRP ölçümü ve ubikinol, okside ubikinon, total CoQ_{10} ve CoQ_{10} redoks (ubikinolün ubikinona) oranı değerlendirilmiştir. Yaş, cinsiyet ve ırka göre ayarlamadan sonra total CoQ_{10},

ubikinol ve CRP düzeylerinin metabolik sendromda anlamlı bir artış gösterdiği bulunmuştur (Miles ve ark 2004).

Ancak bu konuda da farklı bulgular vardır. Bunlardan biri obez ve normal kilolu olan çocuklarda CoQ_{10} düzeylerini karşılaştırmak amacıyla gerçekleştirilen bir çalışmadır. Çalışmaya 67 obez ve 50 normal kilolu çocuk alınmış ve normal kiloda olan çocuklar ile obez çocukların plazma CoQ_{10} seviyelerinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Menke ve ark 2004).

Kontush ve arkadaşlarının bulguları da benzerdir. Artmış oksidatif strese maruz kalan hastalar ile sağlıklı bireylerin plazma ubikinol–10 seviyelerinin araştırıldığı bir çalışmaya koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, karaciğer hastalığı gibi birçok komplikasyonu olan veya olmayan 38 hiperlipidemik hasta ve 30 sağlam birey dahil edilmiştir. Hiperlipidemik hastalardan elde edilen plazma numunelerinin oksidasyonunun kontrol grubuna göre artmış olması, hasta grubunun daha fazla oksidatif strese maruz kaldığını düşündürmüştür. Plazma ubikinol-10, total ubikinol+ ubikinon-10'un total yüzdesi olarak ifade edilmiş ve hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Aşağıdaki sıraya göre ubikinol-10 seviyesi giderek azalan bir oran göstermiştir. Genç kontrol grubu > yaşlı kontrol grubu > herhangi bir komplikasyonu bulunmayan hiperlipidemik hasta>komplikasyona sahip hiperlipidemik hastalar şeklindedir. Trigliserit ile ubikinol–10 arasında negatif bir korelasyon bulunurken; ubikinol–10'un hipertansiyonlu hiperlipidemik hastalarda hipertansiyonlu olmayanlara göre daha düşük seviyede olduğu görülmüştür. Yine sigara içenlerde de içmeyenlere göre ubikinol–10 daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlara göre plazma ubikinol-10 seviyesinin canlıda özellikle oksidatif hasarın erken safhasında hassas bir oksidatif stres temsilcisi olabileceği düşünülmüştür (Kontush ve ark 1997).

Bizim çalışmamızda da MS grubunda CoQ_{10} düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olması Menke ve arkadaşları ile Kontush ve arkadaşlarının sonuçlarına benzerdir. Vaka sayımızın azlığı istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamamızın sebebi olabilir.

5.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bulgularımıza göre, MS' de bir oksidatif stres belirteci olan 8-izoprostan düzeylerinin arttığını ve bunun da MS bileşenlerinden kan basıncı yüksekliği ve viseral yağlanma ile ilişkili olduğunu söyleyebiliriz. 8-izoprostan ile bel çevresi ve kan basıncı değerleri arasındaki korelasyonlar bunu düşündürmektedir. Kandaki yağların düzeylerinden de trigliserit değil de total kolesterolle 8-izoprostan arasındaki ilişki bu artmış oksidatif stresin damar endotelinde kolesterolün oksidasyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

CoQ_{10} düzeyleri MS grubunda kontrole göre her ne kadar azalmış gibi görünse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak CoQ_{10} takviyesi ile ilgili kan basıncını düşürücü, antioksidan etkili oluşu gibi pek çok araştırma ile ortaya konmuş olan sonuçlar, MS' de hem artmış oksidatif stresi azaltacağından hem de kardiyovasküler hastalık risklerinde iyileşme sağlayacağından CoQ_{10} kullanımının yaygınlaşacağını düşündürmektedir.

6. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA VE SAĞLIKLI BİREYLERDE OKSİDATİF STRESİN ARAŞTIRILMASI

"Humeyra ERCAN"

Biyokimya Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2009

Metabolik sendromda ve sağlıklı bireylerde 8-izoprostan ve koenzimQ_{10} düzeylerini saptayıp; bu parametrelerin birbirleri ile ve metabolik sendrom tanı kriterleri ile ilişkileri olup olmadığını ortaya koymayı amaçladığımız çalışmamız 30 metabolik sendrom hastası ile 20 sağlıklı kontrol üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarının VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri ile serum glukoz, lipid, insülin, HbA_{1c}, 8-izoprostan ve koenzimQ_{10} düzeyleri, HOMA-IR indeksleri belirlenmiştir.

Metabolik sendromda 8-izoprostan düzeyleri sağlıklı bireylerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur, ancak koenzimQ_{10} düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

8-izoprostan düzeyleri hem hipertansiyon hem de viseral yağlanma ile ilişkili gibi görünmektedir. Metabolik sendromdaki artmış oksidatif stresin mekanizmasını aydınlatmaya yönelik ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Metabolik sendrom, 8-izoprostan, koenzimQ_{10}

7.SUMMARY

T.C.
SELÇUK UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

THE INVESTIGATION OF OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND HEALTHY INDIVIDUALS

"Humeyra ERCAN"

Department of Biochemistry

MASTER OF SCIENCE THESIS / KONYA-2009

We aimed to determine 8-isoprostan and coenzyme Q_{10} levels in patients with metabolic syndrome and healthy individuals and demonstrate whether there were relations between these parameters and metabolic syndrome criteria. Our study was performed on 30 patients with metabolic syndrome and 20 healthy individuals.

BMI, wrist and hip circumferences, systolic and diastolic blood pressures and serum glucose, lipid, insulin, HbA1c, 8-isoprostan and coenzyme Q_{10} levels and HOMA-IR indexes of subjects in both groups were determined.

8-isoprostane levels were significantly increased in metabolic syndrome compared to healthy individuals, however there was no significant difference between groups for coenzyme Q_{10} levels.

8-isoprostan levels seem to be related to both hypertension and visceral obesity which are components of metabolic syndrome. Further investigations are needed to clarify the mechanism of increased oxidative stress in metabolic syndrome.

Key Words: Metabolic syndrome, 8-isoprostan, coenzyme Q_{10}

8. KAYNAKLAR

1. Abbasi F, Brown BW Jr, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. J Am Coll Cardiol 2002;40:937-43.

2. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik etkileri, Mimoza Yayınları 1995.

3. Albert MA, Danielson E, Rifai N, et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels – the Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. JAMA 2001;286:64-70.

4. Allemann Y, Horber FF, Colombo M et al. Insulin sensitivity and body fat distribution in normotensive offspring of hypertensive parents. Lancet 1993;341:327-31.

5. Altan Nilgün, Sepici Dinçel Aylin, Koca Cemile. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. Türk Biyokimya Dergisi 2006; 31

6. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. JAMA 1988;260:1917-21.

7. B, Bergeron N: Circulating levels of oxidative stress markers and endothelial adhesion molecules in men with abdominal obesity. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:6454– 6459.

8. Balercia, G. Mosca, F. Mantero, F. Boscaro, M. Mancini, A., Ricciardo-Lamonica, G., Littarru, G. "Coenzyme Q10 supplementation in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: an open, uncontrolled pilot study" Fertility and Sterility, 2004; 81(1), 93-98.

9. Basu, S. Isoprostanes. In: Bioactive Lipids. pp. (edited by A. Nicolaou and G. Kokotos, Oily Press, Bridgwater) 2004; 265–285.

10. Basu, S., Whıteman, M., Mattey, D.L And Halıwell, B. Raised Level of F2-İsoprostanes And Prostaglandin F2a İn Different Rheumatic Diseases. Ann. Rheum. Dis. 60: 2001;627–631.

11. Beal, M.F. "Bioenergetic approaches for neuroprotection in Parkinson's disease." Ann. Neurol., 53(3), 39-48 (2003). Med, 352:29-38.Am J Gastroenterol 2005;100:850–855.

12. Beal, M.F. "Coenzyme Q10 as a possible treatment for neurodegenerative diseases." Free Radic. Res. 2002;36(4), 455-460.

13. Benndorf RA, Schwedhelm E, Gnann A, Taheri R, Kom G, Didié M, Steenpass A, Ergün S, Böger RH. Isoprostanes inhibit vascular endothelial growth factor–induced endothelial cell migration, tube formation, and cardiac vessel sprouting in vitro, as well as angiogenesis in vivo via activation of the thromboxane A2 receptor. A potential link between oxidative stress and impaired angiogenesis. Circ Res. 2008; 103: 1037–1046.

14. Berger - Berger JP, Akiyama TE, Meinke PT. PPARs: therapeutic targets for metabolic disease. Trends Pharmacol Sci 2005; 26:244-51.

15. Bloomgarden ZT. Definitions of the İnsulin resistance syndrome: The 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. Diabetes Care.2004;27: 824-830.

16. Bogardus C, Lillioja S, Mott DM, Hollenbeck C, Reaven G. Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. Am J Physiol 1985;248:E286-E291.

17. Boyne MS, Sargeant LA, Bennett FI, Wilks RJ, Cooper RS, Forrester TE: Isoprostanes, a marker of lipid peroxidation, may not be involved in the development of glucose intolerance. Diabetes Res Clin Pract 2007;76:149 –15.

18. Briere J, Schlemmer, D., Chretien, D., Rustin, P. "Quinone analogues regulate mitochondrial substrate competitive oxidation." Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004; 316, 1138-142.

19. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. Am J Hypertens 2000;13:112S–122S.

20. Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. Diabetes Care 1999; 22(suppl 3):C10–C13.

21. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. Endocrinol Metab Clin North Am 2004; 33: 351–75.

22. Chello, M., Mastroroberto, P., Romano, R., Bevacqua, E., Pantaleo, D., Ascione, R., Marchese, A.R., Spampinato, N. "Protection by coenzyme Q10 from myocardial reperfusion injury during coronary artery bypass grafting." Ann. Thorac. Surg. 1994; 58(5), 1427-1432.

23. Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci C. Potential markers of oxidative stress in stroke. Free Radikal Biology&Medicine 2005; 39: 841-852.

24. Chinetti-Gbaguidi G, Fruchart JC, Staels B. Role of the PPAR family of nuclear receptors in the regulation of metabolic and cardiovascular homeostasis: new approaches to therapy. Curr Opin Pharmacol 2005; 5:177-83.

25. Comporti M, Signorini C, Arezzini B, Vecchio D, Monaco B, Gardi C. F2-isoprostanes are not just markers of oxidative stress. Free Radic Biol Med. 2008; 44: 247–256.

26. Couillard C, Ruel G, Archer WR, Pomerleau S, Bergeron J, Couture P, Lamarche B, Bergeron N: Circulating levels of oxidative stress markers and endothelial adhesion molecules in men with abdominal obesity. J Clin Endocrinol Metab, 2005; 90:6454– 6459.

27. Cracowski, J.L. Isoprostanes: an emerging role in vascular physiology and disease? Chem. Phys. Lipids, 2004; 128, 75-83

28. Crane, F.L. "Biochemical functions of coenzyme Q10." J. Am. Coll. Nutr.2001; 20(6), 591-598.

29. Crane, F.L., Hatefi, Y, Lester, R.I., Widmer, C. "Isolation of a quinone from beef heart mitochondria." Biochem Biophys Acta, 1957; 25, 220–221.

30. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. Trends Immunol 2004; 25:4-7.

31. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, et al. 2005. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. Circulation, 2000;111:1448-54.

32. Davı G, Cıabattonı G, Consolı A., Mezzetı A., Falco A., Santarone S., Pennese E., Vıtacolonna E., Bucciarellı T., Constantını F., Capanı F., Patrono C.In Vivo Formation Of 8-İso-Prostaglandin $F_{2\alpha}$ And Platelet Activation İn Diabetes Mellitus. Effects Of İmproved Metabolic Control And Vitamin E Supplementation. Circulation, 1999; 99: 224-229.

33. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Circulation 2004;110:2494-7.

34. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, et al.. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance – the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. Diabetes Care, 2002; 25:829-34.

35. Ernster, L, Dallner, G. "Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function." Biochim. Biophys. Acta. 1995; 1271(1), 195-204.

36. Facchini F, Chen YD, Clinkingbeard C, Jeppesen J, Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in nonobese individuals with a family history of hypertension. Am J Hypertens 1992;5:694-9.

37. Feletou M, Tang EH, Vanhoutte PM. Nitric oxide the gatekeeper of endothelial vasomotor control. Front Biosci. 2008; 13: 4198–4217.

38. Ferranti SD,Gauverau K, Ludwig DS,et al. Prevalance of metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Cİrculation 2004;110:2494-7.

39. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med 1987;317:350-7.

40. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. Diabetologia 1991;34:416- 422.

41. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). J Clin Invest 1997;100:1166-73.

42. Ferrari P, Weidmann P, Shaw S et al. Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. Am J Med 1991;91:589-96.

43. Fessel, J.P. and Roberts, L.J. Isofurans: novel products of lipid peroxidation that define the occurrence of oxidant injury in settings of elevated oxygen tension. Antioxid. Redox Signal. 2005;7, 202-209.

44. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation, 2000;102:42-7.

45. Folkers K, Littaru G.P. "Evidence for a deficiency of coenzyme Q10 in human heart disease." Int. J. Vitam. Nutr. Res. 1970;40, 380–390.

46. Folkers, K, Wolaniuk, A. "Research on coQ10 in clinical medicine and in immunomodulation." Drug. Und. Exper. & Clin. Res.1985;11, 539-545.

47. Folkers, K. "Relevance of the biosynthesis of coenzyme Q10 and the four bases of DNA as a rationale for the molecular causes of cancer and a therapy." Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996; 224, 358-361.

48. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey.JAMA, 2002;287:356-9.

49. Freeman B.A., Crapo J.D., Biology of disease, Free Rad Tissue İnj, 1982:47;412-436

50. Fujita K, Nishizawa H, Funahashi T, Shimomura I, Shimabukuro M. Systemic Oxidative Stress is Associated With Visceral Fat Accumulation and the Metabolic Syndrome Circ J;2006,70: 1437–1442.

51. Gazi M. Metabolik sendromlu hastalarda Diyabetes Mellitus, Mikroalbuminüri ve Bel Çevresi İlişkisi; Uzmanlık tezi İstanbul-2007.

52. Geromel, V., Darin, N., Chretien, D., Benit, P., DeLonlay, P., Rötig, A., Munnich, A., Rustin, P. "Coenzyme Q10 and idebenonein the therapy of respiratory chain diseases: rationale and comparative benefits." Molecular Genetics and Metabolism, 2004;77, 21-30.

53. Ginsberg HN, Huang LS. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. J Cardiovasc Risk 2000; 7:325–331,

54. Goli, A.K, Goli, S.A., Byrd, R.P. Jr., Roy, T.M. "Simvastatin-induced lactic acidosis: a rare adverse reaction?" Clin. Pharmacol. Ther. 2002;72(4), 461-464.

55. Goodpaster BH, Krishnaswami S, Harris TB, et al. Obesity, regional body fat distribution and the metabolic syndrome in older men and women. Arch Intern Med 2005; 165:777-83.

56. Gopaul N. K., Anggard E. E., Mallet A. I., Betterıdge D. J., Wolff S. P., Nourooz-Zadeh J. Plasma 8-Epi-PGF$_{2\alpha}$ Levels Are Elevated İn İndividuals With Non-İnsulin Dependent Diabetes Mellitus, FEBS Lett.1995;368:225-229.

57. Gopaul NK, Manraj MD, Hebe A, Lee Kwai Yan S, Johnston A, Carrier MJ, Anggard EE: Oxidative stress could precede endothelial dysfunction and insulin resistance in Indian Mauritians with impairedglucose metabolism. Diabetologia2001; 44:706–712

58. Gotz, M.E., Gerstner, A., Harth, R., Dirr, A., Janetzky, B., Kuhn, W., Riederer, P., Gerlach, M. Altered redox state of platelet coenzyme Q10 in Parkinson's disease. J. Neural Transm.2000;107(1), 41-8

59. Greenberg, S, Frishman, W.H. "Co-enzyme Q10: a new drug for cardiovascular disease." J. Clin. Pharmacol.1990;30(7), 596-608.

60. Halliwell B, Free radicals antioxidants and human disease:curiosity, cause and consequence?, The Lancet, 1994: 344; 721-724

61. Halliwell B, Gutteridge, J.M.C, Free Radicals in Biology and Medicine, 3rd edition, Oxford University Press, 1999;p:194-195 ().

62. Halliwell B., Gutteridge J.M., The antioksidants of human extracellular fluids, Arc Biochem Biophys, 1990: 280; 1-8

63. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med, 2005;352:1685-95.

64. Harrıson, K.A., Murphy, R.C.Isoleukotrienes Are Biologically Active Free Radical Products Of Lipid Peroxidation, J. Biol. Chem. 1995;270: 17273-17278.

65. Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, et al. Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans. Diabetes Care 2003; 26:650-655.

66. Henriksen JE, Andersen CB, Hother-Nielsen O, Vaag A, Mortensen SA, Beck-Nielsen H. Impact of ubiquinone (coenzyme Q10) treatment on glycaemic control, insulin requirement and well-being in patients with Type 1 diabetes mellitus. Diabet Med. 1999;16(4), 312-318.

67. Il'yasova D, Morrow JD, Wagenknecht LE: Urinary F2-isoprostanes are not associated with increased risk of type 2 diabetes. Obes Res.2005;13:1638–1644.

68. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care, 2001;24:683-9.

69. Iulıano L, Pratıco D, Ferro D, Pıttonı V, Valesını G, Lawson J, Fıtzgerald Ga, Vıolı F. Enhanced Lipid Peroxidation İn Patients Positive For Antiphospholipid Antibodies. Blood. 1997;90: 3931.

70. Jahn, U., Galano, J.M. and Durand, T. Beyond prostaglandins - Chemistry and biology of cyclic oxygenated metabolites formed by free-radical pathways from polyunsaturated fatty acids. Angew. Chem.-Int. Ed., 2008; 47, 5894-5955.

71. James B. Meıgs, Md, Mph, Martın G. Et al. Association Of Oxidative Stress, Insulin Resistance, And Diabetes Risk Phenotypes Diabetes Care.2007; 30:2529–2535.

72. Jeppesen J, Hollenbeck CB, Zhou MY et al. Relation between insulin resistance, hyperinsulinemia, postheparin plasma lipoprotein lipase activity, and postprandial lipemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15:320-4.

73. John F. Keaney, Jr, Martin G. Larson, et al. Obesity and Systemic Oxidative Stress: Clinical Correlates of Oxidative Stress in The Framingham Study. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003;23;434-439

74. Jolliet, P, Simon, N, Barre, J, Pons, J.Y, Boukef, M., Paniel, B.J., Tillement, J.P. Plasma coenzyme Q10 concentrations in breast cancer: prognosis and therapeutic consequences. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther, 1998;36(9), 506-9.

75. Kadiiska MB, Gladen BC, Baird DD, et al. Biomarkers of oxidative stress study II: are oxidation products of lipids, proteins, and DNA markers of CCl4 poisoning? Free Radic Biol Med. 2005; 38: 698–710.

76. Kahn R. Is the metabolic syndrome a real syndrome? Circulation 2007;115;1806-1811

77. Kato, T, Yoneda, S, Kako, T. "Reduction in blood viscosity by treatment with coenzyme Q10 in patients with ischemic heart disease." Int. J. Clin. Pharmacol, Ther. & Toxicol,1990; 28(3), 123-126.

78. Keaney JF Jr, Larson MG, Vasan RS, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23:434–439.

79. Kelly AS, Steinberger J, Kaiser DR, Olson TP, Bank AJ, Dengel DR. Oxidative stress and adverse adipokine profile characterize the metabolic syndrome in children. 2006;1(4):248-52

80. Keskin K. Metabolik sendromu ve yeni tanı konmuş Tip II Diyabetes Mellitusu olan hastalarda kardiyak diyastolik disfonksiyon sıklığı ve Rosiglitazone kullanımının diyastolik disfonksiyon üzerine olan etkileri 'uzmanlık tezi; İstanbul- 2004.

81. Khasawneh FT, Huang JS, Mir F, Srinivasan S, Tiruppathi C, Le Breton GC. Characterization of isoprostane signaling: evidence for a unique coordination profile of 8-iso-PGF(2alpha) with the thromboxane A(2) receptor, and activation of a separate cAMP-dependent inhibitory pathway in human platelets. Biochem Pharmacol. 2008; 75:2301–2315.

82. Kım SH, Reaven GM. The metabolic syndrome: one step forward, two steps back, Stanford, 2004, CA 94305-5406,US.

83. Kogan. A.K, Syrkin, A.L, Drinitsina, S.V, Kokanova, I.V. "The antioxidant protection of the heart by coenzyme Q10 in stable stenocardia of effort." Patol. Fiziol. Eksp. Ter.1999; 4,16–9.

84. Kontush A, Reich A, Baum K, Spranger T, Finckh B, Kohlschütter A, Beisiegel U. Plasma ubiquinol-10 is decreased in patients with hyperlipidaemia.Atherosclerosis.1997;129(1):119-26.

85. Kylin E. Studien. Hypertonie-Hyperglykamie- Hyperurikamiesyndrome. Zentralblatt fur innere Medizin1993; 44.

86. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssonen K, et al. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. Diabetologia 2004; 47:1403-10.

87. Langsjoen, H, Langsjoen, P,Langsjoen, P,Willis, R, Folkers, K. "Usefulness of coenzyme Q10 in clinical cardiology: a long-term study." Molecular Aspects of Medicine, 1994;15, 165-75.

88. Langsjoen, P.H, Langsjoen, A.M. "Overview of the use of CoQ10 in cardiovascular disease." Biofactors, 1999; 9(2-4), 273-284.

89. Leo, A. M., Aleynık, S. I., Sıegel, J. H., Kasmın, F. E., Aleynık, M. K., Lıeber, C. S. F_2-İsoprostane And 4-Hydroxynonenal Excretion İn Human Bile Of Patients With Biliary Tract And Pancreatic Disorders. Am. J. Gastroenterol. 1997; 92: 2069-2072

90. Lionel H, Opie MD, DPhil FRCP. Metabolic Syndrome. Circulation 2007;115;e32-e35.

91. Lissner L, Bengtsson C, Lapidus L, Kristjansson K, Wedel H. Fasting insulin in relation to subsequent blood pressure changes and hypertension in women. Hypertension 1992;20:797-801.

92. Mallat, Z., Nakamura, T., Ohan, J., Leseche, G., Tedguı, A., Maclouf, J., Murphy, R. C. The Relationship Of Hydroxyeicosatetraenoic Acids And F_2-İsoprostanes To Plaque İnstability İn Human Carotid Atheroslerosis. J. Clin. Invest. 1999; 103: 421-427

93. Mathews, C.K., Van Holde, K.E., Ahern, K.G. Biochemistry, 3rd edition, Addison-Wesley Publishing Company, 2000;p:531.

94. Matsuzava Y, Funahashi T, Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: Contribution of adipocytokines adipocytederived bioactive substances. Ann NY Acad Sci 1999;18:146-154.

95. McCord JM. Human disease, free radicals and the oxidant /antioxidant balance. Clin Biochem 1993; 26: 351-357.

96. Mellors, A., Tappel, A.L. "Quinone and quinols as inhibitors of lipid peroxidation." Lipids, 1, 1966; 282-284

97. Mellors, A., Tappel, A.L. The inhibition of mitochondrial peroxidation by ubiquionone and ubiquinol. J. Biol. Chem.1966;241, 4353-4356

98. Menke T, Niklowitz P, de Sousa G, Reinehr T, Andler W. Comparison of coenzyme Q10 plasma levels in obese and normal weight children. Clin Chim Acta. 2004;349(1-2):121-7. Metab , 2003;88:4673–4676.

99. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR sonuçları. XX.Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.

100. Michael V. Milesa B, John A. Morrisonc, Paul S. Hornd, Peter H. Tanga,b, Amadeo J. PesceeCoenzyme Q10 changes are associated with metabolic syndrome Clinica Chimica Acta.2004;344 173–179

101. Miles MV, Morrison JA,Horn PS, Tang PH, Pesce AJ. Coenzyme Q10 changes are associated with metabolic syndrome. 2004 Jun;344(1-2):173-9

102. Milne, G.L., Musiek, E.S. and Morrow, J.D. The cyclopentenone (A2/J2) isoprostanes - unique, highly reactive products of arachidonate peroxidation. Antioxid. Redox Signal. 2005;7, 210-220.

103. Milne, G.L., Yin, H. and Morrow, J.D. Human biochemistry of the isoprostane pathway. J. Biol. Chem. 2008;283, 15533-15537.

104. Montıne, T. J., Beal, M. F., Cudkowıcz, M. E., O'donnell, H., Margolın, R. A., Mcfarland, L., Bachrach, A. F., Zacker W. E., Roberts, L. J., Morrow, J. D. () Increased CSF F_2-İsoprostanes Concentration İn Probable AD. Neurology. 1999;52: 562-565.

105. Montine, K.S., Quinn, J.F., Zhang, J., Fessel, J.P., Roberts, L.J., Morrow, J.D. and Montine, T.J. Isoprostanes and related products of lipid peroxidation in neurodegenerative diseases. Chem. Phys. Lipids, 2004;128, 117-124.

106. Montuschi P, Barnes P, Roberts LJ. Insights into oxidative stress: the isoprostanes. Curr Med Chem. 2007; 14: 703–717.

107. Morrow J. D, Awad J. A, Boss H. J, Blaır I. A., Roberts L. J. 2nd () Non-Cyclooxygenase Derived Prostanoids (F_2-İsoprostanes) Are Formed İn Situ İn Phospholipids, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1992; 89: 10721-10725,

108. Morrow J. D, Awad J. A, Wu A, Zackent W. E, Danıel V. C, Roberts L. J. 2nd Nonenzymatic Free Radical, Catalyzed Generation Of Thromboxane-Like Compounds (İsothromboxanes) İn Vivo, J. Biol. Chem, 1996; 271:23185–23190.

109. Morrow J. D., Freı B., Longmıre A. W., Gazıano J. M., Lynch S. M., Shyr Y., Strauss W. E., Oates J. A., Roberts L. J. 2nd () Increase İn Circulating Products Of Lipid Peroxidation (F_2 İsoprostanes) İn Smokers. Smoking As A Cause Of Oxidative Damage, N. Engl. J. Med. 1995;332:1198.

110. Morrow JD, Harris TM, Roberts LJ. Noncyclooxygenase oxidative formation of a series of novel prostaglandins: analytical ramifications for measurement of eicosanoids. Anal Biochem. 1990; 184: 1–10.

111. Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Nammour TM, Badr KF, Roberts LJ. A series of prostaglandin F2-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990; 87: 9383–9387.

112. Morrow, J. D, Hıll, K. E, Burk, R. F, Nammour, T. M, Badr K. F, Roberts, L. J. A Series Of Prostaglandin F_2-Like Compounds Are Produced İn Vivo İn Humans By A Non-Cyclooxygenase, Free Radical-Catalyzed Mechanism. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1990;87: 9383–9387.

113. Mortensen, S.A. "Perspectives on therapy of cardiovascular diseases with coenzyme Q10 (ubiquinone)." Clin. Investig.1993;71, 116-123.

114. Mortensen, S.A., Vadhanavikit, S., Muratsu, K., Folkers, K. "Coenzyme Q10: clinical benefits with biochemical correlates suggesting a scientific breakthrough in the management of chronic heart failure." Int. J. Tiss. Reac.1990, 12(3), 155-162.

115. Musiek ES, McLaughlin B, Morrow JD. Electrophilic cyclopentenone isoprostanes in neurodegeneration. J Mol Neurosci. 2007; 33: 80–86.

116. Musiek, E.S., Yin, H.Y., Milne, G.L. and Morrow, J.D. Recent advances in the biochemistry and clinical relevance of the isoprostane pathway. Lipids, 2005;40, 987-994.

117. N, Kitagawa N, Tanaka T, Hori Y, Nakatani K, Yano Y, Adachi Y: Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:4673–4676.

118. [NCEP] Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.

119. Nieuwdorp M, Stroes ES, Meijers JC, et al. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. Curr Opin Pharmacol 2005; 5:155-9.

120. Nishimura F, Murayama Y. Periodontal inflammation and insulin resistance – lessons from obesity. J Dent Res 2001; 80:1690-4.

121. Nishimura F, Soga Y, Iwamoto Y, et al. Periodontal disease as part of the insulin resistance syndrome in diabetic patients. J Int Acad Periodontol 2005; 7:16-20.

122. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. 2005. Statin therapy, LDL cholesterol,C-reactive protein, and coronary artery disease.N Engl J Med 2005;352:29-38.

123. Oğuz A,Metabolik sendrom pandemisi Türkiye'de. 'Bursa ve sağlık' dergisinden 2008.

124. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın başsuçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30:8-1.

125. Özbey N, Orhan Y. Diabetes Mellitus. 2003; 69-70.

126. Paoletti R, Bolego C, Poli A, Cignarella A. Metabolic syndrome, inflammation and Atherosclerosis 9, I-20133 Milan, Italy Vascular Health and Risk Management 2006:2(2) 145–152.

127. Patsch JR, Miesenbock G, Hopferwieser T et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. Arterioscler Thromb 1992;12:1336

128. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA 2001; 286:327–334.

129. Prasad A, Quyyumi AA. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. Circulation 2004;110: 1507-1512.

130. Pratıco, D, Lee, V. M. Y., Trojanowskı, J. Q., Rokach, J., Fıtzgerald, G. A. (1998) Increased F_2-İsoprostanes İn Alzheimer's Disease: Evidence Of Enhanced Lipid Peroxidation İn Vivo. FASEB J. 12: 1777-1783

131. Pratıco, D. And Delanty, N. Oxidative İnjury İn The Central Nervous System-Focus On Alzheimer's Disease, Am. J. Med. 2000; 109: 577-585.

132. Pratıco, D., Rossı, E., Merlı, M., Rıggıo, O., Fıtzgerald, G. A., Vıolı, F. Portal Levels Of The İsoprostane İ$pf_{2\alpha}$-III, A Marker Of Lipid Peroxidation, Do Not Correlate With İncreased Portal Pressure İn Cirrhoric Patients. J. Invest. Med. 1998; 46: 430-434.

133. Pratico, D., Rokach, J., Lawson, J. and FitzGerald, G.A. F2-isoprostanes as indices of lipid peroxidation in inflammatory diseases. Chem. Phys. Lipids, 2004;128, 165-171.

134. Raitakari OT, Porkka KV, Ronnemaa T et al. The role of insulin in clustering of serum lipids and blood pressure in children and adolescents. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Diabetologia 1995;38:1042-50.

135. Rauchova, H., Drahota, Z., Lenaz, G. "Function of coenzyme Q in the cell:some biochemical and physiological properties." Physiol. Res.1995; 44, 209-216.

136. Reaven GM, Lerner RL, Stern MP, Farquhar JW. Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia. J Clin Invest 1967;46:1756-67.

137. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37:1595-1607.

138. Reılly M. P., Pratıco D., Delanty N., Dımınno G., Tremolı E., Rader D., Kapoor S., Rokach J., Lawson J., Fıtzgerald G. A. Increased Formation Of Distinct F2-İsoprostanes İn Hypercholesterolemia, Circulation, 1998;98: 2822-2828

139. Reılly M., Delanty N., Roy L., Rokach J., Callaghan P. O., Crean P., Lawson J. A. () Increased Formation Of The İsoprostanes IPF$_{2\alpha}$-I And 8-İso-PGF2a İn Acute Coronary Angioplasty: Evidence For Oxidant Stress During Coronary Reperfusion İn Humans, Circulation.1997; 96: 3314-3320.

140. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. Circulation 2005; 111:932-9.

141. Repıne J. E., Bast A, Lankhorst I. () Oxidative Stress İn Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Am. J. Resp. Crit. Care Med. 1997;156: 341.

142. Richard Kahn, PhD, Metabolic Syndrome: Is It a Syndrome? Does It Matter?, Circulation, 2007;115;1806-1811.

143. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. N Engl J Med 2005; 352:20-8.

144. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 2003; 107:363-9.

145. Robert H Eckel, Scott M Grundy, Paul Z ZimmetThe metabolic syndrome Lancet; 2005; 365:1415–28

146. Roberts, L.J. and Fessel, J.P. The biochemistry of the isoprostane, neuroprostane, and isofuran pathways of lipid peroxidation. Chem. Phys. Lipids, 2004; 128, 173-186.

147. Rodrigo R, Prat H, Passalacqua W; Araya J, Guichard C, Bachler JP. Relationship between oxidative stress and essential hypertension. Hypertens Res. 2007;30(12):1159-67.

148. Rosenfeldt, F.L., Pepe, S., Linnane, A., Nagley, P., Rowland, M., Ou, R., Marasco, S., Lyon, W., Esmore, D. “Coenzyme Q10 protects the aging heart against stress: studies in rats, human tissues, and patients.” Annals of the New York Academy of Science. 2002;959, 355-359; discussion 463-465.

149. Rozen, T.D., Oshinsky, M.L., Gebeline, C.A., Bradley, K.C., Young, W.B., Shechter, A.L., Silberstein, S.D. “Open label trial of coenzyme Q10 as a migraine preventive.” Cephalalgia, 2002;22(2), 137-41.

150. Salomon, R.G. Levuglandins and isolevuglandins: stealthy toxins of oxidative injury. Antioxid. Redox Signal. 2005,7, 185-201.

151. Savage DB, Tan GD, Acerini CL, et al. Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor. Diabetes 2003; 52:910-17.

152. Schwedhelm E, Bartling A, Lenzen H, Tsikas D, Maas R, Brümmer J, Gutzki FM, Berger J, Frölich JC, Böger RH. Urinary 8-iso-prostaglandin F2alpha as a risk marker in patients with coronary heart disease: a matched case-control study. Circulation. 2004;110(5):e49-50.

153. Shen DC, Shieh SM, Fuh MM, Wu DA, Chen YD, Reaven GM. Resistance to insulin-stimulated-glucose uptake in patients with hypertension. J Clin Endocrinol Metab 1988;66:580-3.

154. Shin MJ, Lee JH, Jang Y, Park E, Oh J, Chung JH, Chung N: Insulin resistance,adipokines, and oxidative stress in nondiabetic, hypercholesterolemic patients:leptin as an 8-epi-prostaglandin F2alpha determinant. Metabolism ,2006;55:918 –922.

155. Shults, C.W, Oakes, D, Kieburtz, K, et al. Parkinson Study Group. "Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline." Archives of Neurology, 2002;59(10), 1541-1550.

156. Singh, R.B, Wander, G.S., Rastogi, A., Shukla, P.K., Mittal, A., Sharma, J.P., Mehrotra, S.K., Kapoor, R., Chopra, R.K. "Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in patients with acute myocardial infarction." Cardiovasc. Drugs Ther. 1998;12(4), 347-353.

157. Singh, R.B., Shinde, S.N., Chopra, R.K., Niaz, M.A., Thakur, A.S., Onouchi, Z. "Effect of coenzyme Q10 on experimental atherosclerosis and chemical composition and quality of atheroma in rabbits." Atherosclerosis, 2000;148, 275-282.

158. Sjogren P, Basu S, Rosell M, et al. Measures of Oxidized Low-Density Lipoprotein and Oxidative Stress Are Not Related and Not Elevated in Otherwise Healthy Men With the Metabolic Syndrome, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2005;25:258

159. Skarfors ET, Lithell HO, Selinus I. Risk factors for the development of hypertension: a 10-year longitudinal study in middle-aged men. J Hypertens 1991;9:217-23.

160. Souvıgnet, C., Cracowskı, J. L., Stanke-Labesque, F., Bessard, G. (2000). Are İsoprostanes A Clinical Marker For Antioxidant Drug İnvestigation? Fundam. Clin. Pharmacol. 14 : 1-10. status in impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabet Med 1996;13:715–719.

161. Steın Cm, Tannes Sb, Award Ja, Roberts Lj, Morrow Jd. Evidence Of Free Radical Mediated İnjury (İsoprostane Overproduction) İn Scleroderma. Arthritis Rheum. 1996; 39: 1149

162. Stern M, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, et al.. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? Diabetes Care2004;,27:2676-81.

163. Swislocki AL, Hoffman BB, Reaven GM. Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with hypertension. Am J Hypertens 1989;2:419-23.

164. Taittonen L, Uhari M, Nuutinen M, Turtinen J, Pokka T, Akerblom HK. Insulin and blood pressure among healthy children. Cardiovascular riskin young Finns. Am J Hypertens 1996;9:194-9.

165. Tordjman K, Bernal-Mizrachi C, Zemany L, et al. PPAR deficiency reduces insulin resistance and atherosclerosis in apoE-null mice. J Clin Invest 2001;107:1025-34.

166. Tracy RP. Is visceral adiposity the "enemy within"? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21:881-883.

167. Urakawa H, Katsukı A, Sumıda Y, et al. Oxidative Stress Is Associated with Adiposity and Insulin Resistance in Men. .2003;030202.

168. Van Gaal, L., "Exploratory study of Coenzyme Q10 in obesity." In: Folkers K, Yamamura Y, eds: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q10, Elservier Science Publ, Amsterdam1984; 4, 369-73.

169. Verma S, Li SH, Wang CH, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. Circulation 2003; 108:736-40.

170. Vijayalingam S, Parthiban A, Shanmugasundaram KR, Mohan V: Abnormal antioxidant status in impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabet Med,1996;13:715–719

171. Weber, C, Jakobsen, T.S, Mortensen, S.A, Paulsen, G., Holmer, G. "Effect of dietary coenzyme Q10 as an antioxidant in human plasma." Mol. Aspects. Med. 1994;15, 97-102.

172. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N Engl J Med 2004; 350:2362-74.

173. Wilkinson, E., Arnold, R., Folkers, K., "Treatment of periodontal and other soft tissue diseases of the oral cavity with coenzyme Q." In: Folkers K, Yamamura Y (eds): Biomedical and Clinical Aspects of CoQ. Amsterdam, Netherlands:Elsevier/North-Holland Biomedical, 1977;251-265.

174. Xu H, Uysal KT, Becherer JD, Arner P, Hotamisligil GS. Altered tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) processing in adipocytes and increased expression of transmembrane TNF-alpha in obesity. Diabetes 2002; 51:1876-1883.

175. Xydakis AM, Case CC, Jones PH, et al. Adiponectin, inflammation and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals:the impact of rapid weight loss through caloric restriction. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2697-703.

176. Yalçın AS. Serbest radikaller ve antioksidanlar konferansından. 2002, Ankara.

177. Yamashita, S., Yamamoto, Y. "Simultaneous detection of ubiquinol and ubiquinone in human plasma as a marker of oxidative stress." Anal. Biochem. 1997;250(1), 66-73.

178. Yesilova Z, Yaman H, Oktenli C, et al. Systemic markers of lipid peroxidation and antioxidants in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Am J Gastroenterol 2005;100:850–855.

179. Yin, H., Brooks, J.D., Gao, L., Porter, N.A. and Morrow, J.D. Identification of novel autoxidation products of the ω-3 fatty acid eicosapentaenoic acid in vitro and in vivo. J. Biol. Chem. 2007;282, 29890-29901.

180. Yin, H.Y. and Porter, N.A. New insights regarding the autoxidation of polyunsaturated fatty acids. Antioxid. Redox Signal. 2005; 7, 170-184.

181. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. Blood 2000; 96:1723-32.

182. Young IS, Woodside JV. Antioxidant in health and disease. J Clin Pathol 2001; 54: 176-186.

183. Zimmerman, J.J. "Therapeutic application of oxygen radical scavengers." Chest.1991;100,189-192.

9.ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Konya'da doğdum. Orta ve lise eğitimimi Konya İmam Hatip Lisesinde tamamladıktan sonra Selçuk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nü kazandım. 2004 yılında bu bölümden mezun oldum.2005-2006 yılında Fen Bilimleri Enstitüsü ''Biyoloji Öğretmenliği Programı''nı tamamladım. 2006 yılının güz döneminde Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Programı Biyokimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimime başladım. Yüksek lisans eğitimime halen devam etmekteyim.