

T.C.  
ZONGULDAK KARAEMLAS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA  
STATİN TEDAVİSİNİN İNFLAMASYON ÜZERİNE  
ETKİLERİ**

**Dr. Tolga ONUK**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

ZONGULDAK, 2007

T.C.  
ZONGULDAK KARAEMLAS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA  
STATİN TEDAVİSİNİN İNFLAMASYON ÜZERİNE  
ETKİLERİ**

**Dr. Tolga ONUK**

**Tez Danışmanı**  
**Yrd. Doç. Dr. Sait Mesut DOĞAN**

UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

ZONGULDAK, 2007

## TEZ ONAY TUTANAĞI

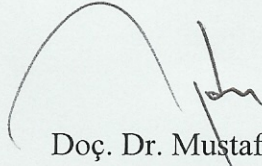
**Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte:** Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Tez Başlığı** : Metabolik Sendromlu Hastalarda Statin Tedavisinin İnflamasyon Üzerine Etkileri

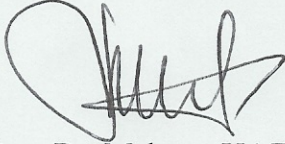
**Tez Yazarı** : Arş. Gör. Dr. Tolga ONUK

**Tez Savunma Tarihi:** 24/01/2008

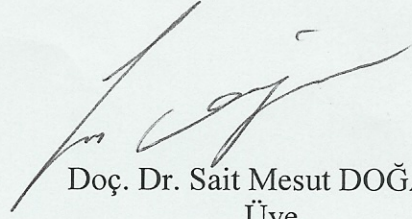
**Tez Danışmanı** : Yrd. Doç. Dr. Sait Mesut DOĞAN



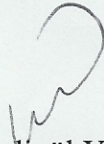
Doç. Dr. Mustafa AYDIN  
Jüri Başkanı



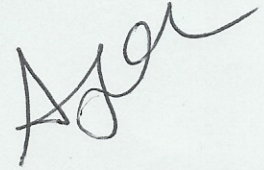
Doç. Dr. Mehmet YAZICI  
Üye



Doç. Dr. Sait Mesut DOĞAN  
Üye



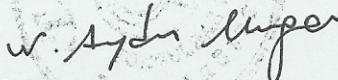
Doç. Dr. Neshgöl YILDIRIM  
Üye



Yrd. Doç. Dr. Ayla GÖKMEN AKÖZ  
Üye

UYGUNDUR

24/01/2008



Prof. Dr. N. Aydın MÜNGAN  
Dekan Vekili

## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bakış açımın gelişmesinde sonsuz katkısı olan, bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük emeği geçen, her zaman desteğini gördüğüm, değerli hocalarım, Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Mustafa Aydın'a, anabilim dalı öğretim üyesi ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Sait Mesut Doğan'a ve Yrd. Doç. Dr. Nesligül Yıldırım'a;*

*Uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, asistan arkadaşlarım Dr. Fatih Çam, Dr. O. Alper Güngördük, Dr. Mehmet Ali Elbey, Dr. Aydın Dursun, Dr. Rale Yavuzer, Dr. Erkan Demirci, Dr. Ezgi Kalaycıoğlu, Dr. Hediye Madak, Dr. Ziyaeddin Aktop, Dr. M. Raşit Sayın, Dr. M. Ali Çetiner, Dr. Oğuzhan Çelik, Dr. Burhan Çabuk, Dr. Naile Eriş Gündül'e ve kardiyoloji kliniğinin hemşire ve personeline;*

*Tezimin oluşturulmasındaki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. İshak Özel Tekin'e;  
Tezimin verilerinin çalışılması sırasındaki tüm yardımlarından dolayı flow sitometri operatörü Nergis Sevinç'e;*

*Tezimin istatistikleri sırasında yardımlarından dolayı Doç. Dr. Handan Ankaralı'ya;*

*Hayatımın her döneminde desteğini yanımda hissettiğim, örnek aldığım, doktorluğundan ve çalışkanlığından her zaman gurur duyduğum ve duyacağım babama;  
Sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim aileme;*

*Teşekkür ederim.*

**Dr. Tolga ONUK**

2007, Zonguldak

## ÖZET

### **Onuk T. Metabolik Sendromlu Hastalarda Fluvastatin Tedavisinin İnflamasyon Üzerine Etkileri. Zonguldak 2007.**

Çağımızın hastalığı haline gelen metabolik sendrom, koroner arter hastalığı gelişimi için önemli riskler taşımaktadır. Metabolik sendromu oluşturan insülin rezistansı, hiperkolesterolemi, obezite ve hipertansiyon gibi önemli bileşenlere ek olarak sendromun patogenezinde inflamasyon da önemli rol oynamaktadır. Gelecekte oluşabilecek kötü sonuçların önüne geçilebilmesi bakımından erken tanı ve tedavi önemli bir yer tutmaktadır.

Biz bu çalışmada, metabolik sendromlu hastalarda 6 haftalık fluvastatin tedavisinin patogeneizde rol oynaması muhtemel inflamatuvar belirteçlerde değişime yol açıp açmadığını göstermeyi amaçladık. Metabolik sendrom kriterleri olan; obezite( bel çevresi erkekte>102 cm, kadında >88 cm), hipertansiyon( kb≥130/85 mmhg), trigliserid yüksekliği ( tg>150 mg/dl), HDL düşüklüğü ( erkek<40, kadın>50 mg/dl) ve açlık kan şekeri yüksekliğinden (>110 mg/dl) 3 veya daha fazlasına sahip olan 47 hasta(36 kadın,yaş ortalaması 54.2, 11 erkek, yaş ortalaması 54.6) çalışmaya dahil edildi. Bütün hastalara 6 hafta boyunca 80 mg fluvastatin tedavisi uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreler, periferik kan flow sitometride lökosit yüzey antiijenleri, sedimentasyon, C-reaktif protein, insülin, homosistein çalışıldı. Kardiyovasküler veya sistemik hastalık öyküsü olmayan, fizik muayene bulguları, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametreleri normal olan 47 sağlıklı birey(33 kadın, 14 erkek, yaş ortalaması 52.3±8) kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Metabolik sendromlu hastalarda, monosit-CD14, m-CD11b, m-CD11c, m-CD63, granülosit-CD11b, g-CD11c'nin ortalama floresan yoğunluğu(OFY), sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksekti(p<0.05). Lenfosit-CD3, l-CD28, l-CD11b, m-CD54 de fark yoktu(p>0.05). Fluvastatin tedavisi sonrası l-CD3, m-CD11b, m-CD11c, m-CD63, g-CD11b ve g-CD11c'nin ortalama floresan yoğunluğunda anlamlı azalma sağlandı(p<0.05). Tedavi sonrası azalan bu veriler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında l-CD3, m-CD11b, m-CD11c, g-CD11b ve g-CD11c açısından fark yoktu(p>0.05). M-CD54(ICAM-1) de hem yüzde hem de OFY açısından azalma görülmedi ancak sadece aşikar diyabeti olan hastalarda yüzde olarak anlamlı azalma saptandı(p<0.05). Tüm metabolik sendromlu hastalarda CRP değerinde tedavi sonrası anlamlı azalma oldu(p<0.05).

Sonuçta; metabolik sendromlu hastalarda inflamasyonda rol oynayan önemli belirteçlerde artış saptandı. Özellikle CD3, CD11b ve CD11c' nin OFY'sinde statin tedavisi sonrası anlamlı azalma saptanmasının yanında sağlıklı bireylerinkine yakın değerler elde edildi. Bu sonuçlarla metabolik sendromun patogenezinde inflamasyonun da rolü olabileceği ve statin tedavisinin antiinflamatuvar etkisinin tedavide önemli olabileceği sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Metabolik sendrom, fluvastatin, lökosit yüzey antiijenleri, ortalama floresan yoğunluğu

## SUMMARY

### **Onuk T. The effect of Fluvastatin treatment on inflammation with metabolic syndrome patients. Zonguldak 2007.**

Metabolic syndrome which has become the disease of our era, bears serious risk factors for development of Coronary Heart Disease. As well as insulin resistance, hypercholesterolemia, obesity and hypertension, inflammation also plays an important role in constituting the metabolic syndrome.

In this study we aimed to prove the decrease of probable inflammatory markers which play role in the pathogenesis of the metabolic syndrome in patients with metabolic syndrome who were given a 6-week-long medication of fluvastatin. 47 patients (36 female; mean of age 54.2, 11 male; mean age 54.6 ) were included to the study who had 3 or more of the risk factors of metabolic syndrome which are: obesity ,hypertension, Hypertriglyceridemia, low HDL levels and hyperglycemia. All patient were given 80 mg fluvastatin treatment for 6 weeks. Pre and postmedication biochemical parameters, leucocyte surface antigens in peripheric blood flow cytometry, erythrocyte sedimentation rate, c-reactive protein, insulin and homocystein levels were studied. 47 healthy individuals (33 female, 14 male; mean age 52.3±8 ) with normal electrocardiographic and echocardiographic parameters were included to the study as the control group.

Mean fluorescent density of m-CD14, m-CD11b, m-CD11c, m-CD63, g-CD11b, g-CD11c were significantly higher in patients with metabolic syndrome compared to the healthy individuals ( $p<0.05$ ). There was no difference in the density of L-CD3, l-CD28, l-CD11b, m-CD54 ( $p>0.05$ ). Following fluvastatin treatment a significant decrease in the mean fluorescent density of l-CD3, m-CD11b, m- CD11c, m-CD63, g-CD11b and g-CD11c was obtained ( $p<0.05$ ). After the treatment,when compared to the control group there was no significant difference between levels of l-CD3, m-CD11b, m-CD11c, g-CD11b and g-CD11c ( $p>0.05$ ).

No decrease was obtained in m-CD54(ICAM-1) considering percentages or MFI, however; only in manifest diabetic patients a significant decrease was gained in percentiles ( $p<0.05$ ). In all metabolic syndrome patients following statin medication a decrease in crp levels was assigned ( $p<0.05$ ).

In conclusion; in patients with metabolic syndrome we assigned an increase in important markers which play role in the pathogenesis of the metabolic syndrome. As well as the assignment of statistically significant decrease in the mean fluorescent density of especially CD3, CD11b and CD11c following statin treatment of the study group, we obtained close results to the results of the healthy individuals in the control group. These results suggest that inflammation might have a role in the pathogenesis of the metabolic syndrome and this could be controlled with the application of statin medication.

**Key Words:** Metabolic syndrome, fluvastatin, leucocyte surface antigens, mean fluorescent density

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iv</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>vi</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER</b> .....	<b>ix</b>
<b>TABLolar</b> .....	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1. METABOLİK SENDROM .....	<b>2</b>
2.1.1. Abdominal Obezite.....	<b>3</b>
2.1.2. Dislipidemi .....	<b>4</b>
2.1.2.1. Lipoproteinler .....	<b>4</b>
2.1.2.1.1. Şilomikron .....	<b>4</b>
2.1.2.1.2. VLDL .....	<b>4</b>
2.1.2.1.3. LDL .....	<b>4</b>
2.1.2.1.4. HDL .....	<b>4</b>
2.1.3. İnsülin Rezistansı ve Diyabetes Mellitus .....	<b>5</b>
2.1.3.1. Tip 2 Diyabet ve KAH .....	<b>6</b>
2.1.3.2. Tip 1 Diyabet.....	<b>7</b>
2.1.3.3. Diyabet ve Kardiyovasküler Risklerin Mekanizmaları .....	<b>7</b>
2.1.3.3.1. Lipoprotein Bozuklukları .....	<b>8</b>
2.1.3.3.2. Plak Yırılması.....	<b>9</b>
2.1.3.3.3. Protromboz .....	<b>9</b>
2.1.3.3.4. Endotel Disfonksiyonu .....	<b>10</b>
2.1.3.3.5. Proinflamatuvar Süreç .....	<b>10</b>
2.1.3.3.6. Otonom Disfonksiyon .....	<b>11</b>
2.1.4. Hipertansiyon .....	<b>12</b>
2.2 BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ.....	<b>14</b>
2.2.1 Bağışıklık Sistemi Hücreleri.....	<b>14</b>
2.2.2 Hücre Adezyon Molekülleri .....	<b>16</b>

2.3. ATEROSKLEROZ VE İNFLAMASYON .....	19
2.4. LÖKOSİT YÜZEY MOLEKÜLLERİ .....	22
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>24</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>28</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>36</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>42</b>
EK-1. HASTA SONUÇLARI .....	55
EK-2. BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU .....	64
EK-3. ETİK KURUL ONAYI.....	66

## KISALTMALAR

<b>AKŞ</b>	: Açlık kan şekeri
<b>ATP III</b>	: Adult Treatment Panel III (Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli 3)
<b>BKO</b>	: Bel kalça oranı
<b>BKİ</b>	: Beden kütle indeksi
<b>CE</b>	: Kolesterol ester
<b>CM</b>	: Şilomikron
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>ED</b>	: Endotel Disfonksiyonu
<b>EDRF</b>	: Endotel kaynaklı gevşetici faktör
<b>ET 1</b>	: Endotelin-1
<b>GSÜ</b>	: Glikolizasyon son ürünleri
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>ICAM</b>	: İntersellüler adezyon molekülü
<b>JNC 7</b>	: Joint National Committee VII (Birleşik Ulusal Komite 7. Raporu)
<b>KKH</b>	: Koroner Kalp Hastalığı
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>LPL</b>	: Lipoprotein Lipaz
<b>MFI</b>	: Ortalama floresan yoğunluğu
<b>NCEP</b>	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>PAI-1</b>	: Plazminojen aktivatör inhibitör 1
<b>SLE<sub>x</sub></b>	: Sialyl Lewis X
<b>SVH</b>	: Sol Ventrikül Hipertrofisi
<b>TG</b>	: Trigliserid
<b>Th</b>	: Yardımcı T hücresi
<b>Tc</b>	: Sitotoksik T hücresi
<b>VCAM</b>	: Vasküler hücre adezyon molekülü
<b>VLDL</b>	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
<b>OFY</b>	: Ortalama floresan yoğunluğu

## ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil 4.1. Grupların Laboratuvar Değerlerinin Dağılımı .....	29
Şekil 4.2. CRP'nin Tedavi Sonrası ve Öncesi Karşılaştırılması (% olarak) .....	30
Şekil 4.3. Diyabetik Hastalarda Lökosit Yüzey Antijenlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Dağılımı ( % olarak).....	32
Şekil 4.4. Diyabetik Olmayan Hastalarda Lökosit Yüzey Antijenlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Dağılımı (% olarak).....	33
Şekil 4.5. Metabolik Sendromlu Hastaların Lökosit Yüzey Antijenlerinin Ortalama Floresan Yoğunluğunun Sağlıklı Bireylerdeki İle Karşılaştırılması .....	34
Şekil 4.6. Lenfosit, Monosit ve Granülositlerin MFI Değerlerinin 3 Grupta Karşılaştırılması.....	35

## TABLÖLAR

	<u>Sayfa</u>
<b>Tablo 2.1.</b> ATP III'e Göre Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri .....	2
<b>Tablo 2.2.</b> Metabolik Sendrom'un Klinik Yansımaları .....	3
<b>Tablo 2.3.</b> Diyabetik Hastalarda Trombojenik Risk Faktörleri .....	8
<b>Tablo 3.1.</b> JNC 7 Hipertansiyon sınıflaması.....	25
<b>Tablo 3.2.</b> Amerikan Diyabet Derneği'nin Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	25
<b>Tablo 3.3.</b> NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri .....	26
<b>Tablo 4.1.</b> Tedavi Öncesi ve Sonrasında Antropometrik Ölçümlerin Karşılaştırılması... 28	28
<b>Tablo 4.2.</b> Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması .....	29
<b>Tablo 4.3.</b> Lökosit Yüzey Antijenlerinin Tedavi Öncesi İle Tedavi Sonrası Karşılaştırılması ( % olarak).....	31
<b>Tablo 4.4.</b> Diyabetik Hastalarda Tedavi Sonrası İle Öncesi Lökosit Yüzey Antijenlerinin Karşılaştırılması ( % olarak) .....	32
<b>Tablo 4.5.</b> Diyabetik Olmayan Hastalarda Tedavi Sonrası İle Öncesi Lökosit Yüzey Antijenlerinin Karşılaştırılması ( % olarak) .....	33
<b>Tablo 4.6.</b> Lökosit Yüzey Antijenlerinin Ortalama Floresan Yoğunluğunun Sağlıklı Bireylerde ve Metabolik Sendromlu Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Dağılımı .....	35

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği yüksek mortalite ve morbiditeye sahip bir endokrinopatidir (1). Metabolik sendrom aynı zamanda protrombotik ve proinflamatuvar bir süreç olarak ifade edilmiştir (2).

Metabolik sendrom prevalansı halkımızda oldukça yüksektir. TEKHARF çalışmasına göre, 2000 yılından itibaren Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide 5.3 milyonu kadın olmak üzere metabolik sendrom mevcuttur ve KAH geliştiren bireylerin %53'ü aynı zamanda metabolik sendrom hastasıdır (3). Türk erkeklerinde %44'lük zirve sıklığına 40-49 yaş grubunda rastlanmaktadır. Türk kadınlarında ise 30-39 yaş grubunda görülen % 24'lük prevalans, 60-69 yaş grubunda %56'ya ulaşmaktadır (3).

Son zamanlarda yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada, aterosklerotik lezyonların lipid birikiminden oluşan pasif yapılar olmadıkları, aterosklerozun her safhasında merkezi rol oynayan inflamasyonun kardiyovasküler hastalık sürecindeki önemi gösterilmiştir. Klinik çalışmalar, iskemik olay gelişimi ve akut koroner olay sonrası prognoz ile dolaşımdaki inflamasyon belirleyicilerinin arasındaki yakın ilişkiyi her geçen gün daha da açık bir şekilde gün ışığına çıkarmaktadır. Muhtemelen gelecekteki yirmi yıl içinde, kardiyovasküler hastalık tedavisinin temel hedefi vasküler inflamasyon olacaktır.

İnflamasyon ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki bugüne kadar pek çok çalışmada gösterilmiştir. Periferik kan akım sitometride, birtakım inflamatuvar hücrelerin, adezyon moleküllerinin, integrinlerin ve selektinlerin kardiyovasküler hastalıkta artmış olduğu gösterilmiş ve bir kısmının statin tedavisi ile azaldığı saptanmıştır. Bizim bu çalışmadaki amacımız, daha önce inflamasyon ile ilişkisi gösterilmemiş inflamatuvar hücre, adezyon molekülü ve integrinler üzerinde çalışmak ve bunların yüksek doz fluvastatin tedavisine verdiği yanıtı saptamak olmuştur.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom gelişmiş ülkelerin yanı sıra ülkemizde de ciddi bir sağlık sorunu oluşturmaktadır (4,5).

**Tablo 2.1. ATP III'e Göre Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri**

Risk faktörü Tanım
<b>1. Abdominal obezite (bel çevresi)</b>
Erkek > 102 cm
Kadın > 88 cm
<b>2. Triglisericid &gt; 150 mg/dL</b>
<b>3. HDL</b>
Erkek < 40 mg/dL
Kadın < 50 mg/dL
<b>4. Kan basıncı <math>\geq</math> 130/85 mmHg</b>
<b>5. Açlık plazma glukozu &gt; 110 mg/dL</b>

Metabolik sendrom patogenezinde en önemli neden insülin rezistansıdır (6). İnsülin rezistansı visseral obezite, aterojenik dislipidemi, diabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperkoagülabilité ile ilişkilidir (6). Metabolik sendrom tanısı için abdominal obezite, triglisericid yüksekliği, HDL düşüklüğü, hipertansiyon ve bozulmuş glukoz toleransı kriterlerinden en az üçünün bir arada bulunması yeterlidir (7). Metabolik sendrom endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz sürecini hızlandırarak koroner arter hastalığı, inme ve periferik damar hastalığı gibi yüksek mortalite ile seyreden tablolara neden olmaktadır (7). İnsülin rezistansını etkileyenler ise resistin, TNF- $\alpha$  ve IL-6'dır (7).

Çağımızın hastalığı haline gelen metabolik sendromun hızla yaygınlaşmasında, sanayileşmiş modern toplum üyelerinin hareketsiz yaşam tarzını benimsemeleri ve beslenme alışkanlıklarını değiştirmeleri sonucu oluşan çevresel etkenlerin yanı sıra, kalıtımla gelen bazı özellikler de rol oynamaktadır. Metabolik sendrom patogenezinde en önemli neden insülin direncidir (6).

Metabolik sendromun yaygınlığı gün geçtikçe artmaktadır ve bazı araştırmalara göre son 5 yılda %100 oranında artmıştır. İnsülin Direnç Sendromu veya "Sendrom X"

olarak bilinen bu durum, hiperinsülinemi, hiperglisemi, hipertansiyon ve dislipidemi (düşük HDL düzeyleri, artmış serbest yağ asidi düzeyleri ve hipertrigliseridemi) içermektedir (8).

Genetik, yaşam tarzı ve çevresel faktörler de metabolik sendromun artışında önemli bir role sahip olabilir.

### 2.1.1. Abdominal Obezite

Obezite ve kilo alımı hipertansiyon gelişme hızını ve diğer risk faktörlerinin hipertansiyona eşlik etme eğilimini belirlemektedir (9). Abdominal yağlanma ve obezite insülin direncinin oluşmasına yol açmaktadır (1). Obezite tarafından indüklenen insülin direnci lipoprotein lipazın bozukluğu ile ilgilidir (10). Bu bozukluk hipertrigliseridemiye, HDL-kolesterol düşüklüğüne ve küçük yoğun LDL birikmesine yol açmaktadır (11).

Obez hipertansif hastalarda sıkça sempatik aktivite artışı olurken normotansif obezlerde bu duruma rastlanılmamaktadır (11,12).

Yağ dokusundan salgılanan bir polipeptid olan leptin, iştah ve sempatik aktivite üzerine kuvvetli santral nöral etkiler oluşturmaktadır. Obez kimselerde yükselen leptin düzeyi sempatik aktiviteyi ve kan basıncını yükseltme potansiyeline sahiptir (12). Hiperleptinemi, hipertansiyona neden olmakla birlikte iştahı azaltarak ve sempatik aktiviteyi artırarak vücut ağırlığının azalmasına da yol açmaktadır (12). Ancak bu bilginin tersine hiperleptinemi obezite ile birlikte görülebilmektedir. Bu ilginç durum selektif leptin direnci ile açıklanmaktadır (12). Hiperleptinemi sempatik aktivite artışı ile hipertansiyona yol açarken, diğer taraftan selektif leptin direnci olan hastalarda beklentinin aksine obeziteye neden olmaktadır (13).

**Tablo 2.2. Metabolik Sendrom'un Klinik Yansımaları**

●Diabetes mellitus	●Hiperürisemi
●Dislipidemi	●Yağlı karaciğer sendromu
●Esansiyel Hipertansiyon	●Polikistik over sendromu
●Hiperkoagulabilite	●Uyku apnesi
●Viseral obezite	●İnflamasyon

Metabolik sendromu oluşturan beş ana komponent dışında temelinde insülin direncinin rol oynadığı düşünülen birçok klinik tablo da bu sendromun klinik yansımaları olarak kabul edilmektedir (Ford ve ark, 2003) (Tablo 2.2).

## **2.1.2. Dislipidemi**

### **2.1.2.1. Lipoproteinler**

#### **2.1.2.1.1. Şilomikron**

Şilomikron asıl olarak diyetle alınmış olan trigliseridden oluşur. Çevresinde ApoB 48 lipoproteini vardır. Şilomikron ince barsaktan emilip dolaşıma katıldığında, HDL'den gelen ApoE ve ApoCII'ye katılır. ApoCII daha çok yağ dokusu kapillerinde bulunan lipoprotein lipaz enziminin aktive edilmesinden sorumludur. Bu aktivasyon sonucunda CM içerisindeki TG parçalanır ve monoaçil gliserol, serbest yağ asidi ve gliserol oluşur. CM'deki TG parçalanınca geriye kalan CM karaciğer tarafından alınır. Bu ApoE ve Apo B48 sayesinde olur (14,15,16).

#### **2.1.2.1.2. VLDL**

VLDL karaciğer tarafından üretilir, asıl olarak TG'den oluşur. VLDL'nin görevi TG'yi karaciğerden perifer dokulara taşımaktır. VLDL, yüzeyinde apoprotein olarak ApoB100, ApoCII ve ApoE taşır. Periferde lipoprotein lipaz tarafından parçalanır. Bunun sonucu olarak boyutu azalır ve daha yoğun olur. Yüzey komponenti olan Apo CII ve Apo E tekrar HDL'ye geçer. Kolesterol ester transfer proteini tarafından HDL'deki kolesterol esteri VLDL'ye geçerken, VLDL'den de TG ve fosfolipid HDL'ye geçer. Bunun sonucu olarak VLDL plazmada LDL'ye dönüşür (14,15,16).

#### **2.1.2.1.3. LDL**

LDL sadece ApoB100 taşır. Kolesterol ve kolesterol esterden zenginken TG den fakirdir. Asıl görevi kolesterolü perifer dokulara ve karaciğere taşımaktır. ApoB100 hücre yüzey membranına bağlanarak hücre içerisine kolesterol taşınmasını sağlar. Bu olay reseptör aracılı endositozudur. Dolaşımdaki makrofajlarda yüksek düzeyde çöpçü reseptör aktivitesi vardır. Makrofajlar bu reseptörleri aracılığıyla okside LDL'yi tanır ve fagosite ederler ve sonucunda köpük hücreler oluşur, bu hücreler damar duvarında plak oluşumunun önemli bir basamağını oluşturur (14,15,16).

#### **2.1.2.1.4. HDL**

HDL karaciğerde sentezlenir ve egzositozla dolaşıma salınır. HDL diğer lipoproteinlerdeki ApoCII'nin kaynağıdır. Karaciğerden dolaşıma salındığında disk şeklindedir ve esterifiye olmamış kolesterol taşır. Hızla periferik dokulardan kolesterol

olarak sferik şekil alır. Lesitin kolesterol açıl transferaz enzimi tarafından kolesterol esterifiye edilir. Kolesterol esteri, VLDL ve karaciğere taşınır (14,15,16).

Düşük HDL düzeyleri proaterojeniktir ve artmış koroner kalp hastalığı sıklığı ile ilişkilidir. Epidemiyolojik çalışmalarda HDL-K düşüklüğünün KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğu (17-20) ve en son VA-HIT (21) çalışması ile düşük HDL-K düzeylerinin yükseltilmesinin kardiyovasküler olaylarda anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir. HDL-K esas olarak ters kolesterol transportu ile aterosklerozdan koruyucu etki göstermektedir (22). VA-HIT sonuçlarına göre HDL-K'deki her bir %1 mg/dl artış KKH'ye bağlı ölüm ve miyokard infarktüsü oranında %3 azalma sağlamıştır.

Düşük dansiteli lipoprotein düzeylerinin düşürülmesi ile KKH mortalite ve morbiditesinde anlamlı azalma sağlanmıştır (23). Ancak LDL-K düşürücü tedaviye karşın bu hastaların büyük bir kısmı kardiyovasküler olay yaşamaktadır. Ayrıca KKH olanların % 30'unda LDL-K'nin normal düzeylerde olmasına karşılık HDL-K düşüklüğü söz konusudur (23).

### **2.1.3. İnsülin Rezistansı ve Diyabetes Mellitus**

Diyabetes mellitus KAH için oldukça önemli bir risk faktörüdür (24). Diyabetik olmayanlardaki %30 oranına karşın, diyabetik hastalar arasındaki tüm ölümlerin %80'i ateroskleroz nedenlidir. Diyabetik hastalarda koroner arter hastalığına bağlı mortalite ve morbidite normal popülasyona göre 2-3 kat fazladır (25). Önceden miyokard infarktüsü geçirmemiş tip II diyabetiklerde infarktüs riski, önceden MI geçirmiş non diyabetiklerle benzerdir; bu oransal benzerlik diğer risk faktörlerinin kontrolü ile de değişmemektedir. Bu nedenlerle koroner arter hastalığı olmayan diyabetik bir kişinin gelecekteki kardiyovasküler olaylar için risk düzeyi önceden koroner arter hastalığı bulunan diyabetik olmayan bir kişiyle eşdeğer olarak kabul edilmektedir (26). Diyabet tüm hasta gruplarında aterosklerozun doğal seyrini hızlandırmakta ve daha yaygın aterosklerotik lezyonla birlikte daha fazla sayıda koroner damar tutulumuna neden olmaktadır (25). Plak ülserasyonu ve tromboz diyabetik hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (26). Tip 2 diyabetin metabolik mekanizmaları, insülin direnci ve pankreatik beta hücre insülin salgılamasında genetik olarak programlanmış bir bozukluğun bileşimidir. İnsülin direnci tip 2 diyabet başlangıcına kadar 8-10 yıl kadar öncülük eder ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden dislipidemi, hipertansiyon ve prokoagülan durum ile ilişkilidir (27,28). Metabolik sendromlu birçok hasta belirgin diyabet gelişiminden yıllar önce bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı gösterirler (29,30). Diyabet tanısı için açlık

glukoz eşik değeri 126 mg/dl dir. Normoglisemi için üst sınır 110 mg/dl dir. 110'dan 125 mg/dl'ye kadar açlık plazma glukozu bozulmuş açlık glukozu olarak isimlendirilmektedir.

Günümüz çalışmaları, iyi bir glisemik kontrolün diyabetiklerde mikrovasküler komplikasyonları etkin bir şekilde önleyebilirken, kardiyovasküler komplikasyonların gelişiminde hafif-orta düzeyde bir etkiye yol açtığını göstermektedir. Diyabetiklerde glisemik kontrolün, ateroskleroz gelişimine karşı yeterli olamaması çeşitli olasılıklar üzerinden açıklanmaya çalışılmaktadır. Birincisi, aterosklerozun multifaktöriyel olması ve hipergliseminin bunlardan sadece bir tanesini oluşturması şeklinde yorumlanabilir.

Glisemik kontrolün kardiyovasküler komplikasyonları azaltamamasının en önemli açıklaması aterosklerozun prediyabetik dönemde başlamış olmasıdır (31). Nurses Health Study de 20 yıl izlenen hemşirelerde tip II DM gelişiminden önce yani prediyabetik dönemde kardiyovasküler hastalık riskinin 2.8 kat arttığı saptanmıştır, hatta prediyabetik dönemde kardiyovasküler mortalitede artış görülmüştür (32).

Gerçekten de tip II DM'de ek risk faktörü varsa KAH riski diyabetik olmayanlara göre katlanarak artmaktadır (33). Bir başka görüş ise diyabet çalışmalarında tek bir HbA1c ölçümü ile glisemik kontrolü değerlendirmenin doğru olmadığı ve gerçek glisemik kontrolü yansıtmadığı şeklindedir (34). Yine açlık kan şekeri yerine tokluk kan şekerinin kullanılması, daha doğru olarak glisemik kontrolü gösterebilir ki DECODE çalışmasında da tokluk kan şekeri kardiyovasküler hastalıkları öngörmede açlık kan şekere üstün bulunmuştur (35).

### **2.1.3.1. Tip 2 Diyabet ve KAH**

KAH, tip 2 diyabetle kuvvetle bağlantılıdır ve süresinden bağımsız olarak en sık ölüm sebebidir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık için göreceli risk 2-4 kat artmıştır (36). Menapoz öncesi kadınların KAH'a karşı sahip oldukları koruyucu etki, eğer diyabetiklerse görülmez (37-38).

Hipergliseminin derecesi ve süresi mikrovasküler komplikasyonların gelişimi için kuvvetli risk faktörleridirler (39); ama tip 2 diyabette, makrovasküler komplikasyonların, hastanın diyabetinin süresi veya şiddeti ile bağlantılı olduğu gösterilememiştir (40). Bozulmuş glukoz toleransı bile, hiperglisemi minimal olmasına rağmen kardiyovasküler riski artırır (41).

Tip 2 diyabet gelişimine genetik yatkınlığı olan insanlarda bir problem olduğuna dair tespit edilen ilk bulgu, diyabet gelişiminden 15'den 25 yıla kadar uzun süreler önce

görülebilen insülin direncidir (42). Aterosklerotik süreci klinik hipergliseminin ortaya çıkışından yıllar önce başlatabilen insülin direnci çeşitli aterojenik faktörlerle ilişkilidir (43). Birkaç prospektif çalışma açlık ya da postprandiyal hiperinsülinemi ile gelecekte KAH gelişimi arasında birliktelik olduğunu göstermiştir (44).

Tip 2 diyabette, hipergliseminin kendisi aterosklerozun ilerleyişini kuvvetlendirmede önemli rol oynar. Hipergliseminin, üzerinde aterojenik hale geldiği eşik değer seviyesi bilinmemektedir ancak bozulmuş glukoz toleransı olarak tanımlanan aralıkta olabilir (45).

### **2.1.3.2. Tip 1 Diyabet**

Tip 2 diyabetin tersine, tip 1 diyabetli hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri hiperglisemi ile ilişki içinde incelenebilir. Bu hastaların uzun dönem takipleri kardiyovasküler mortalite insidansının 30 yaşından sonra arttığını göstermiştir (46). Tip 1 diyabette koroner mortalite belirgin olarak artmıştır ve bu hastaların üçte biri 55 yaşına gelindiğinde KAH'dan ölmüş olacaktırlar (46).

Diyabetik nefropatinin KAH prevalansını dramatik olarak artırdığı gösterilmiştir. Aşık proteinüri varlığı, proteinürisi olmayan hastalardaki ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler mortalite riskini yaklaşık on kat artırır (46).

### **2.1.3.3. Diyabet ve Kardiyovasküler Risklerin Mekanizmaları**

Diyabetik hiperglisemi, karakteristik olarak makromoleküllerin enzimatik olmayan glikolizasyonuna neden olarak biyomakromoleküler agregatların ortaya çıkmasına yol açar. Bu agregatlara ileri glikolizasyon son ürünleri (GSÜ) denilmektedir. Diyabetik hastalarda esas olarak ateroskleroza, hiperglisemi sonucunda ortaya çıkan ileri glikolizasyon son ürünlerinin tetiklediğini düşünmek daha mantıklı görünmektedir. Hiperglisemide glikolize olmuş bu makromoleküllerin oksidasyonu, lipid oksidasyonunun başlaması ve yayılmasında birincil bir role sahiptir. Glikolizasyon son ürünleri ayrıca VCAM, ICAM gibi proinflamatuvar sitokinlerin endotelden ekspresyonunu da indüklemektedir (47). Diyabetiklerde aterosklerozun tetiklenmesinde GSÜ'lerle birlikte rolü olduğu düşünülen olası mekanizmalar başta endotel disfonksiyonu olmak üzere, proinflamatuvar ve protrombotik faktörler, hipertansiyon ve otonom disfonksiyondur.

**Tablo 2.3. Diyabetik Hastalarda Trombojenik Risk Faktörleri****1. Endotel disfonksiyonu****2. Trombosit bozuklukları**

- artmış agregasyon
- alfa granül içeriğinin artmış salınımı
- artmış Tromboksan A2 üretimi

**3. Koagülasyon bozuklukları**

- artmış PAI-1
- artmış fibrinojen

**2.1.3.3.1. Lipoprotein Bozuklukları**

LDL'nin aterojenik özellikleri artmıştır. Hem apoprotein B'nin (48) hem de LDL'nin fosfolipid bileşiminin (48) glikolizasyonu gerçekleşir ve bu da LDL'nin temizlenmesini ve oksidatif değişikliklere yatkınlığını değişikliğe uğratar. Apoprotein B glikozilasyonu esas olarak LDL reseptör bağlanma bölgesinden olur (49) ve glikoz seviyesi ile direkt olarak ilişkilidir. Sonuç olarak LDL'nin reseptör aracılıklı hücre içi alımında ve dolayısıyla temizlenmesinde bozulma vardır (50). Glikolizasyon aynı zamanda LDL'yi oksidatif değişikliklere daha hassas hale getirir. LDL'nin hem glikozilasyon hem de oksidasyonundan oluşan ortak ürün, tek başına sadece glikolize edilmiş veya okside edilmiş LDL'den daha aterojeniktir (51). Bu şekildeki LDL molekülleri aortik intimal hücreler ve makrofajlar tarafından daha kolaylıkla alınır ve köpük hücrelerin oluşumuyla sonuçlanır (52). İnsülin direnci ile birlikte tip 2 diyabetli hastaların küçük ve trigliseridden zengin fakat içerisinde çok az kolesterol olan LDL parçacıkları vardır(küçük-yoğun LDL)(53) .Bu şekildeki LDL parçacıkları, muhtemelen oksidatif değişikliklere artmış hassasiyetlerine bağlı olarak, KAH riskini toplam LDL seviyesinden bağımsız olarak arttırır (54).

Diyabetik hastaların artmış serbest yağ asidi mobilizasyonu ve yüksek glikoz düzeyleri nedeni ile VLDL seviyeleri yüksek değerdedir. Karaciğer tarafından artmış TG üretimi gerçekleşir ve bu da büyük, trigliseridden zengin VLDL parçacıkları ile sonuçlanır. Çok düşük yoğunluklu lipoprotein, lipoprotein lipaz tarafından temizlenmesi de etkilendiğinden VLDL trigliserid düzeyleri yükselir. Birçok çalışma diyabetik hastalarda

yüksek TG seviyelerinin artmış KAH riski ile birlikte olduğunu göstermiştir (55). Buna karşın artmış TG seviyeleri diyabetik olmayan kişilerde KAH riski ile ilişkili değildir (55).

Düşük HDL seviyesi hem diyabetiklerde hem de diyabetik olmayanlarda KAH geliimi için önemli bir risk faktörüdür. Diyabette HDL'nin azalmış üretimi ve artmış yıkımı söz konusudur. Azalmış HDL yapımı lipoprotein lipaz aktivitesinde azalmanın sonucudur. Lipoprotein lipazın VLDL'yi verimli yıkamaması HDL üretimi için elverişli yüzey bileşenlerinin azalması ile sonuçlanır. Hepatik lipaz TG'yi hidrolize ederek küçük yoğun LDL ve küçük yoğun HDL-K (HDL3)'e dönüştürür. Bu HDL-K diğer HDL türlerine göre daha hızlı katabolize olur. Orantısal olarak küçük yoğun HDL-K artarken, aterosklerozun koruyucu büyük HDL-2 tipinde ve toplam HDL düzeyinde azalma olur (56).

#### **2.1.3.3.2. Plak Yırılması**

Her ne kadar bu olayda sebep lipidden zengin çekirdek olarak görülse de, diyabetin daha agresif kontrolünün plak yırtılmasını azaltarak ve klinik sonlanımı iyileştirerek olumlu etkisi vardır (57).

#### **2.1.3.3.3. Protromboz**

Diyabetik hastalarda artmış trombosit kümelenmesi görülür (58) ve bu durum artmış kardiyovasküler olaylar ile korelasyon gösterir (59). Ana mekanizmanın artmış tromboksan üretimi olduğu düşünülmektedir (60).

Diyabetik hastalarda vasküler komplikasyonlara korele olarak yüksek von Willebrand seviyeleri vardır (61). Bununla beraber insülin direnci sendromu ile artmış plazma von Willebrand seviyeleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (62). Benzer şekilde diyabetik hastalarda çoğunlukla artmış fibrinojen seviyeleri görülür ki bu da kardiyovasküler komplikasyonlar için bir öngörüdür (63). Fibrinojen seviyeleri glisemik kontrolü yansıtır.

Diyabetik hastalarda Faktör V, VII, X, XI, XII seviyeleri de yükselmiştir (64).

Hiperglisemi ile antitrombin III aktivitesi azaldığından, glisemik kontrol diyabetik hastalarda tromboz ve tromboza bağlı komplikasyonların azaltılmasında merkezi rol oynar (65).

Artmış plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) seviyeleri metabolik sendromun özelliğidir. Plazmanın bozulmuş fibrinolitik aktivitesi dolayısıyla miyokard infarktüsü riskini arttırabilir (66).

#### 2.1.3.3.4. Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonunun, uzun süre yüksek glikoza maruz kalan endotel hücrelerinde bir takım değişikliklerden kaynaklandığı düşünülebilir. Diyabetik olmayan sağlıklı bireylerde bile tokluk sırasında KŞ'nin yükselmesi ile kısa süreli olarak endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulduğu gösterilmiştir (67,68). Bu geçici etkinin yemek sonrası kanda yükselen glikoz, serbest yağ asitleri ve insülin sonucu olduğu bilinmektedir. Normal bireylerde yemek sonrası 2 saatte normale dönen endotel bağımlı vazodilatasyonun azalmasının diyabetiklerde ve bozulmuş glikoz toleransı olanlarda çok daha uzadığı görülmüştür. Sağlam endotel hücrelerinin en önemli fonksiyonlarından biri nitrik oksit üretimidir. Nitrik oksit vazodilatör, antiagregan ve antiinflamatuvar özellik göstermektedir. Endotel hücrelerinde yıkımın azalması (69) nedeni ile asimetrik dimetilarginin düzeyi artar (70) ve bu da nitrik oksit sentezini inhibe eder. Yüksek kolesterol düzeyi, endotelden serbest oksijen radikallerinin salgılanmasına neden olur ki bunlar da NO'e bağlanarak aktivitesini bozarlar (71). Nitrik oksit yapım ve salgılanmasının azalmasına bağlı olarak vazodilatasyon bozulur, trombosit agregasyonu kolaylaşır (72). Diyabetiklerde ve prediyabetiklerde endotelin 1, angiotensin 1 gibi vazokonstriktör ajanların da ekspresyon ve aktivitelerinin arttığı gösterilmiştir (73). Endotelin 1 vazokonstriksiyon yanında vasküler düz kas hücrelerinde hipertrofiye yol açar ve renin angiotensin sisteminin aktivasyonu sonucu renal tuz ve su atılımını azaltarak hem hipertansiyon gelişimine hem de ventriküler remodellinge katkıda bulunmuş olur. Hiperinsülinemide insülinin artışı, doğrudan endoteldeki nitrik oksit-endotelin 1 dengesini vazokonstriksiyon lehine bozarak ciddi endotel disfonksiyonuna yol açar (73). Diyabetiklerde uzun süreli hiperglisemiye maruz kalan arter duvarında ekstraselüler matriks proteinlerinde glikolizasyon oluşarak damar duvarını ateroskleroza duyarlı hale getirmektedir (74).

Hiperglisemi, VCAM-1, ICAM-1 ve E-Selektin gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarır (75). Hiperglisemiye bağlı endotel disfonksiyonunun birincil olarak, EDRF'yi inaktive eden serbest oksijen radikallerinin artmış oluşumuna bağlı olduğu düşünülmektedir (76).

#### 2.1.3.3.5. Proinflamatuvar Süreç

Diyabette, inflamatuvar mekanizmalar aktif hale gelmiştir ve antioksidan kapasitede azalma ve oksidatif strese artış söz konusudur. Hiperglisemi doğrudan reaktif oksijen radikallerini arttırıcı etkiye sahiptir. Diyabetiklerde glikolize olan LDL daha aterojenik hale gelerek kolayca okside olmaktadır. Oksidatif stresin yanında, NO yapımının

azalmasına yol açan ileri glikolizasyon ürünlerinin oluşumuna neden olan hiperglisemi, yağ dokusundan tokluk dönemlerinde dolaşıma salınan serbest yağ asitlerinin etkisiyle ‘transcription factors nuclear factor-Kb’ ve aktivatör protein 1 aktivasyonunu artırır. Bu faktörler endotel hücrelerinde çeşitli genlerin ekspresyonunda artışa neden olarak IL-1, TNF gibi proinflamatuvar ve kemoatraktan sitokinlerin salgılanmasına yol açar. Diyabetiklere ait ateroskleroz plaklarında ileri glikolizasyon ürünlerinin lokalize olduğu, bunları fagosite etmeye gelen makrofajlardan salınan doku faktörü ve bunun gibi sitokinlerin proinflamatuvar bir ortama yol açtığı ve plak yırtılmasını kolaylaştırdığı saptanmıştır (77,78).

Diyabetik hastalarda CRP düzeyleri, diyabetik olmayanlara göre daha yüksektir. Plazma CRP konsantrasyonu, hem diyabetik hem diyabetik olmayanlarda insülin duyarlılığının güçlü bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (79). Diyabetiklerde görülen yüksek CRP düzeyleri, adipositlerin disfonksiyonu veya aktivasyonundan kaynaklanmaktadır.

Diyabetiklerde infeksiyöz ajanların ateroskleroz patogenezinin katkıları daha fazla olabilir. DM, vasküler inflamasyonu tetikleyici bir faktör olmakla birlikte, tip 2 DM patogenezinde düşük dereceli inflamasyonun da yer aldığı gösterilmiştir (80). WOSCOPS çalışmasında yüksek CRP düzeylerinin daha sonra tip 2 DM gelişimi ile anlamlı ilişkisi olduğu ortaya çıkmıştır (81). Üstelik bu anlamlı ilişki vücut kitle indeksi, açlık trigliserid düzeyi veya KŞ düzeyi ve statin kullanımından bağımsız bulunmuştur (81).

#### **2.1.3.3.6. Otonom Disfonksiyon**

Otonomik dengenin parasempatik tonusta belirgin azalma ve sempatik tonusta rölatif artış sonucunda bozulması diyabetin çok iyi bilinegelmiş bir özelliğidir. Özellikle hiperglisemi ve hiperinsülinemi, hipotalamus gibi beyinde otonomik kontrolü sağlayan serebral merkezlerde insülin bağımlı glikoz salınımının artmasıyla sempatik regülatuar merkezlerde desinhibisyona ve sempatik tonusun artışına yol açmaktadır (82).

Normal fizyolojik bir yanıt olan yemek sonrası sempatik aktivasyon artışı diyabetiklerde süregen hiperglisemi nedeni ile devamlı hale gelmektedir. Diyabetiklerdeki süregen sempatik tonus artışı kardiyak ve vasküler fonksiyonları etkileyerek hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyak otonom nöropatiye yol açmaktadır. Kardiyak otonom nöropati gelişimi diyabetiklerde kötü prognostik bir gösterge olup aritmi, sessiz infarktüs ve ani ölüme neden olmaktadır. Kardiyak otonom nöropati gelişimi ile diyabetiklerde mortalite 3-5 kat artmaktadır (83).

#### 2.1.4. Hipertansiyon

Epidemiyolojik çalışmalar dünya üzerinde bir milyar, Türkiye’de 11 milyon insanın hipertansiyonu olduğunu göstermektedir (84,85). Nüfus yaşlandıkça dünyada hipertansiyon prevalansı da artmakta olup her yıl hipertansiyon nedeniyle 7.1 milyon ölüm gerçekleşmektedir. Dünya Sağlık Örgütü’nün verilerine göre suboptimal kan basıncı (sistolik kan basıncı  $>115$  mmHg), cinsiyet ayrımı olmaksızın, serebrovasküler hastalıkların %62’sinde ve iskemik kalp hastalıklarının %49’unda mevcuttur(84). Kan basıncı artışı ile kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişki, devamlı, kalıcı ve diğer risk faktörlerinden bağımsızdır (86). Kan basıncı yükseldikçe miyokard infarktüsü, kalp yetersizliği, inme ve böbrek hastalığı olasılığı da artmaktadır. Daha çok yaşlılarda görülen izole sistolik hipertansiyon da arteriyel elastisitenin azalmasının bir göstergesi olup, kardiyovasküler hastalık görülme riskini iki kat artırır (86).

Elli yaşın üzerindeki insanlarda, sistolik kan basıncının 140 mmHg’nın üzerinde bulunması, diyastolik kan basıncı yüksekliğine göre, kardiyovasküler hastalıklar açısından daha önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır(84). Kan basıncı 115/75 mmHg olan bir kişide kan basıncının her 20/10 mmHg artışı kardiyovasküler hastalık riskini iki kat artırır (84). Framingham Kalp Çalışmasında; kan basıncı değerlerinin yüksek normal seyretmesi bile ( sistolik 130-139 mmHg, diyastolik 85-89 mmHg veya her ikisi) daha düşük kan basıncı değerlerine göre kardiyovasküler hastalık riskini iki kat artırır (87).

Hipertansiyona bağlı artmış ön yük Laplace Kanunu’na göre sol ventrikül duvar gerilimini arttırarak miyokard hipertrofisini tetikler. Sol ventrikül duvar geriliminde artış SVH gelişimine neden olan temel mekanizmadır ve kollojen oluşumunu tetikleyerek miyokardın yeniden şekillenmesine ve fibröz dokuda orantısız bir artışa neden olur. Sol ventrikül hipertrofisi (SVH) olarak adlandırılan yapısal kalp değişikliği ve yeniden biçimlenme (remodelling), sistemik arteriyel hipertansiyonun önemli bir sonucudur ve topluca ‘hipertansif kalp hastalığı’ olarak tanımlanan kardiyovasküler bozuklukların anatomik alt yapısını oluşturmaktadır.

Sol ventrikül hipertrofisi kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin bağımsız ve güçlü bir belirleyicisidir (88). Yaş bir kenara bırakılırsa SVH, hipertansif bireylerde istenmeyen kardiyovasküler olayların en güçlü belirleyicisidir.

Hipertansiyon, kalp yetersizliğine yol açan en temel faktörlerden birisidir (89). Miyokard infarktüsü, diyabet, kapak hastalıkları sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyomiyopatiler gibi birçok farklı kardiyovasküler hastalığın kalp yetersizliğine neden olabilmesine karşın kan basıncı yüksekliğinin genel popülasyonda ve hipertansiflerde kalp

yetersizliği gelişimine katkısı çok büyüktür (89,90). Oniki randomize, plasebo kontrollü çalışmanın meta-analizinde antihipertansif tedavi ile hipertansif hastalarda KKY gelişiminin %52 oranında azaldığı belirlenmiştir (91). Sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve nabız basıncı KKY gelişimi ile ilişkili bulunmuş (92) ancak sistolik kan basıncı ve nabız basıncı diyastolik kan basıncına göre KKY gelişimi için daha güçlü birer risk faktörü olduğu gösterilmiştir (92). Sistolik kan basıncındaki her 20 mmHg'lik artış KKY riskinde %56'lık bir artışa karşılık gelmektedir.

Sol ventrikül hipertrofisi ve miyokardiyal fibrozis diyastolik fonksiyon bozukluğuna neden olur ki bu da KKY gelişiminde önemli bir rol oynar. Hipertansiyon koroner ateroskleroz gelişimini hızlandırır ve böylece miyokard infarktüsü riskini de arttırmış olur. Sonuçta sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve KKY ortaya çıkar. Ayrıca hipertansiyon, iskemik kalp hastalığından sonra KKY'ne neden olan en önemli bağımsız risk faktörüdür. Miyokard kitlesinde artış ve fibrozis koroner akım rezervini azaltır ve hipertansiyona ikincil n yük artışı ve arter duvar sertliği de miyokard oksijen ihtiyacını arttırır. Böylece aralıklı miyokard iskemisi ve diyastolik fonksiyon bozukluğu miyokardda skarlaşmaya ve zamanla sistolik bozukluğa da yol açarak ciddi ventriküler aritmilerin meydana gelmesi için ortam hazırlar (93). Ayrıca hipertansiflerde atriyal fibrilasyon riski de artmıştır ki bu da KKY ve serebrovasküler olaylar için önemli bir risk faktörüdür. Hipertrofik miyokardda oluşma nedeninden bağımsız olarak aksiyon potansiyeli sresinde uzama görülür. Aksiyon potansiyeli sresindeki uzama erken ard-depolarizasyonlara ve tetiklenmiş aktiviteye neden olur. Repolarizasyondaki bu heterojenite (dispersiyon) ise sürekli ventriküler aritmilerin oluşmasına neden olabilir. Miyokardiyal fibrozis elektriksel uyarıların homojen olarak yayılmasına engel olur ve reentran aritmilerin oluşumuna zemin hazırlar. EKG sonuçları incelendiğinde SVH olan hipertansif hastaların 24 saatlik kayıtlarında, SVH olmayanlara göre daha çok ventriküler ektopik atım ve kompleks ventriküler aritmi izlendiği bildirilmiştir (94).

Sonuç olarak hipertansiyon iskemik kalp hastalığının en güçlü risk faktörlerinden biri olmasının yanında; sol ventrikül hipertrofisi, konjestif kalp yetersizliği ve kardiyak aritmiler gibi diğer yapısal ve elektriksel bozukluklara yol açarak toplumun kalp sağlığını tehdit eden en önemli sorunlardan biri olma özelliğini taşımaktadır.

Tüm veriler dikkate alındığında metabolik sendrom bileşenlerinin her biri koroner arter hastalığı riskini değişen derecelerde arttırmaktadırlar. TEKHARF alışmasında KKH olayları için metabolik sendromun yaş ayarlı nisbi riskinin erkeklerde 1.65, kadınlarda 1.94, her iki cinsiyet birlikte 1.71 düzeyinde olduğu saptanmıştır (95).

Kuopio İskemik Kalp Hastalığı çalışmasında 1209 erkeğin 10 yıldan fazla takibinde NCEP tanımıyla metabolik sendrom olduğu belirlenenlerde KKH'dan ölme riski, mutad risk faktörleri için ayarlandıktan sonra 4.2 kat olduğu saptanmıştır (96).

Sonuç olarak, her 8 Türk yetişkininden üçünde bulunan metabolik sendromda, HDL-K düşüklüğü ile hipertansiyon ve de kadınlarda abdominal obezite varlığı kuraldır (95). Koroner kalp hastalığına yakalanan Türk vatandaşlarımızın çoğunluğunun altında yatan metabolik sendrom, yaştan bağımsız olarak %71 oranında ek bir koroner risk katmaktadır (95).

## 2.2 BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ

### 2.2.1 Bağışıklık Sistemi Hücreleri

Doğal ve edinsel olmak üzere iki tip immün yanıt vardır. Doğal immün yanıt doğuştan mevcuttur ve bellek oluşturmaz. Bu gruptaki hücreler monosit, makrofaj, granüositler ve doğal öldürücü hücrelerdir. Edinsel immün yanıtta ise vücuda giren belli bir patojene karşı özgül olarak, lenfositler tarafından immün yanıt geliştirilir. Etken patojene karşı gelişen yanıt özgüldür ve bellek oluşturur. Aynı patojenle ikinci karşılaşmasında bellek hücreler tarafından birinci yanıtta göre daha erken ve çok daha güçlü bir immün yanıt gelişir. İmmün sistemin esas hücreleri lenfositlerdir ancak bu hücrelerin immün yanıt oluşturabilmeleri için diğer bazı hücrelerin yardımı gereklidir. Gerek lenfositler, gerek immün yanıtta rol alan diğer hücreler yüzeylerinde çeşitli moleküller taşırlar. Bu moleküllere hücrelerin tanımlanmasında da kullanıldığı için yüzey belirteci adı verilir. Özgül monoklonal antikolar kullanılarak bu moleküllerin varlığı ve özellikleri araştırılmaktadır. Bu moleküllere "Cluster of differentiation" adı verildiğinden bu yolla gösterilen moleküllerin başında CD harfleri kullanılmaktadır. Bunların büyük bir kısmı reseptördür ki antijene özgül olabilir, Ig molekülünün Fc kısmına, kompleman komponentlerine, çeşitli hücre ya da yüzeylere karşı olabilir. Bazı belirteçler tek bir hücrede (CD3) veya bu hücrenin gelişmesinin belirli bir döneminde ortaya çıkar ( T hücrede CD25). Bir kısmı birkaç farklı hücre tipinde bulunabilir, bazıları da hücre aktivasyonu sonucu belirgin hale gelir ve sonra tekrar kaybolur (T hücrelerde HLA-DR antijenleri)(97-101).

İmmün sistemin esas etkili hücreleri lenfositlerdir. Bunlar normalde total kan hücrelerinin %20-40'ını oluştururlar. Kemik iliğinde, lenfoid kök hücreleri tarafından yapılırlar. Periferik dolaşımda basit boyalarla lenfositler birbirinden kolaylıkla ayrılamaz. Bir kısmı daha küçük, sitoplazması ince, koyu çekirdekli hücreler olarak görünür. Bunlar

T ve B lenfositlerden oluşur. Diğer bir grup daha büyük, sitoplazmalarında azurofilik granüller bulunan hücrelerdir. Bunlar doğal öldürücü (NK) hücrelerdir. Bunlara büyük granüllü lenfositler (LGL) adı da verilir. Kemik iliğinde gelişimlerini tamamlayan lenfositler T ve B lenfositler olarak iki gruba ayrılır. T lenfositler kemik iliğinden çıktıktan sonra gelişmelerini tamamlamak için timusa giderler. B lenfositler ise dolaşıma karışır (102).

B hüresinin tanınmasında rol oynayan, bu hücre için özgül belirleyiciler CD19, CD20 ve CD22'dir. B hücrelerinin vücuda giren antijeni tanımları özgül reseptörleri ile olur. Bu reseptörler yüzey immünglobinlerdir.

T lenfositler kemik iliğinden çıktıktan sonra timusa giderek eğitimlerini burada tamamlarlar. Timustan çıkan T lenfositler kan ve dokulara dağılırlar. Bu hücrelerin antijeni tanıyabilmeleri için yüzeylerinde protein yapısında reseptörleri vardır ve buna T hücre reseptörü (TCR) adı verilir. T hücreler bu reseptörleri aracılığıyla diğer immün yetenekli hücrelerle ilişki kurabilir. Hücre dışından aldıkları sinyalleri hücre içine naklederler. T hücrelerinin oluşturduğu yanıtta hücre hücre ilişkisi önemlidir. Bu yüzden yanıt hücresele immün yanıt olarak adlandırılır. T hücreler salgıladıkları lenfokinlerle de diğer hücreleri etkiler. T hücrelerinin antijeni tanıyabilmesi ve reaksiyon verebilmesi için yardımcı hücrelere gereksinimi vardır. Antijen sunan hücre adı verilen makrofajlar ya da dendritik hücreler antijeni kendi içlerine alırlar, küçük peptidlere parçalar ve kendi yüzeylerinde T hüresine sunarlar. Ancak T lenfositlerin bu işlenmiş peptidleri tanıyabilmesi için bunların doku uygunluk antijenleriyle birlikte sunulması gereklidir (103).

Timusta T hücre gelişiminin erken safhasındaki timositlerde CD2 ve CD7 proteinleri, daha sonra CD3 molekülü bulunur. CD3, CD2 ve CD7 belirleyicilerini taşıyan hücre T lenfosit olarak tanınır. Bu üç belirleyici tüm T lenfositlerde bulunur. Bunun yanında lenfositin yüzeyinde fonksiyonlarını belirleyen CD4 ve CD8 molekülleri bulunur.

T lenfositlerin farklı işlevleri vardır. Bazı T lenfositler B hücrelerini etkileyerek onların gelişip çoğalmasını sağlarken, öte yandan antikor izotip dönüşümünü de belirler. Bu hücrelere yardımcı T hüresi(Th) adı verilir. Bunlar yüzeylerinde CD4 molekülü taşıyan (CD4+CD8-) hücrelerdir. Bir grup T hüresi de virüs veya başka bir patojenle infekte olmuş hücreleri yok etmekte görevlidir. Bunlara sitotoksik T hücreleri adı verilir. CD8 molekülü taşırlar(CD4-CD8+). Çok az sayıda CD4-CD8- hücre bulunur. Bunlara gamma-delta hücreleri ismi verilir. T lenfositlerin % 70'i CD4 molekülü taşıyan yardımcı hücrelerdir. Bunlar Th1 ve Th2 olmak üzere iki gruba ayrılırlar ve MHC Sınıf II antijenlerini tanırlar. Th1 hücreleri IL-2 ve interferon-gamma salgırlar, Th2 hücreler ise

IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-10 salgırlar. T lenfositlerin %25 kadarı CD8 molekülü taşıyan sitotoksik veya baskılayıcı (supressor) hücrelerdir. MHC Sınıf I antijenini tanırlar (104).

T ve B lenfositlerden başka bir grup lenfosit büyük granüllü hücrelerdir. Bunlar virüsle infekte hücrelerin veya tümör hücrelerinin yüzeyindeki sinyalleri alır ve onları yok ederler. Bu hücrelerin tanıma mekanizmaları özgül değildir, bu nedenle sitotoksik T hücrelerinden farklıdır. Bunlara doğal öldürücü hücreler adı verilir. Dolaşımdaki lenfositlerin % 15'ini oluştururlar. CD16 ve CD56 belirleyicilerini taşırlar. Bu hücreler üzerlerinde bulunan Fc reseptörleri aracılığıyla antikolar tarafından uyarılabilirler. Bu şekilde ortaya çıkan sitotoksik etkiye, antikora bağımlı hücrel sitotoksiste (ADCC) adı verilir.

Mononükleer fagositik hücrelerin esas fonksiyonları fagositozudur. Dolaşan kan hücrelerinin % 1-6'sını oluştururlar. Bu hücreler kandaki monosit ve dokularda bulunan makrofajlardır. Kemik iliğinde yapırlar, dolaşımda monosit, dokularda makrofaj olarak bulunurlar. Bu hücrelerin yüzeyinde lipopolisakkarid bağlayan proteinelere karşı reseptör vardır ve CD14 olarak bilinmektedir. Makrofajların fagosit edebilecekleri maddeleri tanımlarında antikor ve komplemanın önemli rolü vardır. Bu hücrelerde IgG antikorunun Fc kısmına karşı farklı reseptörler bulunur. Bunlar CD64, CD32 ve CD16 dır. Aktif makrofajlarda kompleman reseptörleri CR1 (CD35, C3b) ve CR3 ( CD11b, C3b1-MAC 1) ortaya çıkar. Bu hücrelerin yüzeyinde diğer hücrelerle etkileşimlerinde rol oynayan adezyon molekülleri de bulunur. Bunlardan başlıcaları LFA1 (CD11a), CD11c, CD13, CD15, CD68 ve VLA-4 dür. Makrofajlar bazı sitokinleri de salgırlar. Bunlardan bazıları koloni stimüle eden faktörler (CSF), çeşitli büyüme faktörleri, IL-1 ve TNF dür. Bu son iki sitokin özellikle immün yanıtın oluşmasında etkili olur.

## 2.2.2 Hücre Adezyon Molekülleri

Hücrelerin diğer hücrelerle veya ekstraselüler matriks ile temas ve etkileşimlerini sağlayan moleküllerdir. Başlıca lökositler ve damar endoteli üzerinde yer alan bu moleküllerden bazıları dolaşımda ve bazı vücut sıvılarında serbest olarak bulunabilmektedir. Adezyon moleküllerinin lenfosit gelişimi, embriyonal gelişim, normal doku yapısının devamı, yara iyileşmesi, lökosit migrasyonu, inflamasyon ve metastaz gelişiminde önemli rolleri vardır (105).

İmmün sistem hücrelerinin, organizmayı infeksiyöz ajanlardan etkin bir şekilde koruyabilmesi için hem kan ve lenfte serbestçe dolaşması, hem de aderan özellik gösterip dokuya göç edebilmeleri gerekir. Hücre adezyon molekülleri bazı özelliklerine göre

gruplandırılmaktadırlar. İmmünglobulin süper ailesi, integrinler ve müsine benzer adezyon molekülleri başlıca gruplardır.

İmmünglobulin süper ailesine ait moleküllerin çoğu plazma membran proteini olup ekstraselüler, transmembranöz ve sitoplazmik kısımları bulunur. T lenfosit reseptörü, klas I ve klas II major doku uygunluk kompleks antijenleri, CD2, LFA-3, CD4 ve CD8 gibi immün sistemin antijeni tanınmasında doğrudan ya da dolaylı rol oynayan pek çok molekül bu ailenin elemanıdır. İntraselüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1, CD54), ICAM-2 (CD102) ve ICAM-3 (CD50), vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1, CD106), nöral hücre adezyon molekülü (NCAM), trombosit bağımlı büyüme faktör reseptörü (PDGFR) ve mukozal adresin MadCAM-1 de bu ailenin diğer bireyleridir. Bu moleküller genellikle hücre-hücre etkileşimlerinde rol oynarlar. Antijen sunan hücre ile Th ve hedef hücre ile Tc arasındaki temasta Ig süper ailesinin bir bireyi olan ICAM-1 ile integrin ailesinden LFA-1 arasındaki adezyon çok önemlidir. İnflamatuar bir olay yoksa B lenfosit ve bazı monositler gibi birkaç tip hücre üzerinde bulunan ve istirahatteki endotelde çok zayıf olarak eksprese edilen ICAM-1, inflamatuvar sitokinlerin etkisiyle endotel üzerinde hızla artarken, fibroblast ve epitelyal hücreler üzerinde de eksprese olur. Sitokinlere maruz kaldıktan 4 saat sonra endotel üzerinde ICAM-1 ekspresyonu artar ve 24 saat içinde maksimum düzeye ulaşır. ICAM-2 endotel hücreler üzerinde devamlı olarak bulunur ve sitokinlerin etkisiyle artış göstermez. Hücre yüzeyinde artmış ICAM-1 ekspresyonu immün sistem aktivasyonunun ve immün cevabın erken bir göstergesidir. VCAM-1 de lökosit-endotel etkileşiminde önemli rolü olan bir moleküldür. VCAM-1 normalde istirahat halindeki endotel üzerinde gösterilemezken ICAM-1 gibi, IL-1, TNF alfa ve endotoksin etkisi ile aktive olmuş endotel üzerinde eksprese olur. Doğal ligandı, lenfositler, mononükleer hücreler ve eozinofiller üzerinde bulunan ve integrin ailesinden olan VLA-4 (very late activation antigen-4)'dür. VCAM-1'in bağlanma konusunda gösterdiği bu seçicilik muhtemelen akut inflamasyondan kronik inflamasyona geçiş sırasında gözlenen mononükleer lökosit infiltrasyonundan sorumludur. Bu ailenin bir diğer üyesi olan trombosit-endotelyal hücre adezyon molekülü-1 ( PECAM-1, CD31 )'in ise trombosit endotel adezyonunda rolü olduğu düşünülmektedir (106-110).

İntegrinler, hücre-hücre ve hücre-ekstraselüler matriks etkileşiminde rol oynar. Çok sayıda değişik hücre üzerinde bulunurlar. İntegrinlerin ligandlarıyla birleşmesi, hücre içi iskeletin yeniden şekillendirilmesine yol açar. Böylece hücre hareketi sağlanır. Alfa ve beta polipeptid zincirlerinden oluşurlar. Beta zincirinin tipine göre başlıca 3 integrin alt sınıfı tanımlanmıştır. Beta 1 (CD29), beta 2 ( CD18) ve beta 3 ( CD61) zincirleri değişik

alfa zincirleri ile birleşirler. Beta 1 yapısı taşıyan integrinlere genel olarak VLA molekülleri denir. Beta 2 zinciri taşıyan integrinler (LFA-1, Mac-1 ve p150,95) lökosit adezyonunda görevli önemli moleküllerdir. Beta 3 taşıyan integrinler ise başlıca nonlenfoid hücreler üzerinde bulunurlar. Beta 1 taşıyan integrinlerin başlıca görevi lökositlerin ekstraselüler matriks ve endotele bağlanmalarını sağlamaktır. Özellikle VLA-4'ün lenfosit trafiği ve lenfositlerin dokuya geçişlerinde çok önemli rolü vardır. VLA-4 hem endotel üzerindeki VCAM-1 hem de ekstraselüler matriks proteini olan fibronektin ile etkileşebilir (111). Beta 2 taşıyan integrinlere genel olarak LFA-1 ailesi ya da lökosit integrinleri denmektedir. LFA-1 (CD11acd18) molekülü, lenfositlerin yardımcı hücreler ve damar endoteline bağlanmalarını sağlar. Adezyona bağımlı lenfosit fonksiyonlarında önemli rol oynar. CD11bCD18 ve CD11cCD18 molekülleri ise lökositlerin endotele yapışıp dokuya geçmelerinde görevlidir. Ayrıca fagositik hücreler üzerinde kompleman reseptörü olarak da görevleri vardır. İnaktif C3b denilen kompleman aktivasyon ürünü ile osonize olmuş partikülleri bağlarlar (112).

Selektinler, lökosit-endotel ve trombosit-endotel adezyonunda önemli yeri olan moleküllerdir. İnflamatuar yanıtın erken safhasında rol alırlar. Başlıca üyeleri L-selektin, P-selektin ve E-selektindir. Selektinlerin başlıca ligandı CD15 ve diğer bazı hücre yüzey molekülleri üzerinde bulunan sialyl Lewis X ve sialyl Lewis A'dır. L-selektin, nötrofil, monosit ve diğer miyeloid hücrelerle bazı lenfositlerin yüzeyinde bulunur. L-selektin, nötrofillerin inflamasyon bölgelerine toplanmaları için gerekli ilk adım olan nötrofil-endotel adezyonunun erken safhasından sorumludur. L-selektin nonlenfoid endotel üzerinde henüz çok iyi belirlenmemiş ve sitokinlerle indüklendiği düşünülen bir yapıya bağlanırken, lenfoid HEV endotelinde CD34, MAdCAM-1 ve GlyCAM-1'e bağlanır. E-selektin endotel hücrelerde eksprese olur. Endotel hücreleri IL-1, TNF alfa, endotoksin ve substans P gibi maddelerle uyarıldığında 1-4 saat içinde E-selektin yapar ve hücrenin yüzeyinde eksprese eder. E-selektin, monosit, makrofaj ve granüositlerin yüzeyinde bulunan CD15 gibi yüzey glikoproteinleri ile ilişkili sLEx şekerlerine bağlanarak lökositlerin endotele gevşek olarak tutunmalarını sağlar. P-selektin, trombositlerdeki yoğun granüllerin membranında ve endotel hücrelerindeki Weibel-Palade cisimciklerinin içinde bulunur. Endotelin, trombin, histamin, reaktif oksijen metabolitleri ile uyarılmasını takiben P-selektin hücre yüzeyine taşınır. Özellikle nötrofil yüzeyindeki sLEx şekerlerine bağlanır. Endotel üzerindeki PAF'ın da katkısıyla P-selektin L-selektin ile birlikte inflamasyon sahasındaki lökositlerin endotel üzerindeki yuvarlanma ve gevşek tutunmalarından

sorumludur. Bu nispeten gevşek tutunma lökositlerdeki beta 2 integrinlerin endoteldeki ICAM-1'e daha sıkı tutunmasını hazırlayan ilk basamaktır (113).

Lökositler normalde kapillerlerden venüllere geçerken venül duvarına doğru itilir. Venül içi kan akımı lökositlerin endotel üzerinde yuvarlanmasını sağlar. İltihaplı dokuda postkapiller venül endoteli, inflamasyonun sebebine bağlı olarak değişmek üzere endotoksin, çeşitli nedenlerle aktive olmuş makrofajların salgıladığı IL-1, TNF gibi sitokinler, C3a, C5a, histamin, LTC<sub>4</sub> ve trombin ile aktive olmuştur. Aktif endotel üzerinde E ve P-selektin belirir. Nötrofiller, inflamasyon nedeni ile zaten yavaşlamış olan damar içi kan akımının tesirinden kurtularak yüzeylerindeki L-selektin, Sialyl Lewis X gibi parçalarıyla aktif endotel üzerindeki sülfatlı fukozile ve sialize glikoprotein yapılarına tutunur. Bu yapılar muhtemelen E ve P-selektindir. Bu safha gevşek tutunma olarak adlandırılır ve daha sonraki kuvvetli bağlanma için gereklidir. Bu safha olmazsa nötrofil, integrin-endotel, ICAM-1 bağlanması olmaz ve damar dışı dokuya geçiş gerçekleşmez. Gevşek olarak bağlanmış olan nötrofiller IL-8, C5a ve trombosit aktive edici faktör etkisiyle aktive olur, yüzeylerinde LFA-1 ve Mac-1 moleküllerinin sayısı artar ve yapıları değişir. Buna sinyal verme denir. Aktif endotelden IL-8 ve PAF salınır ve böylece nötrofiller, endotel ICAM-1'ine sıkıca bağlanır. Endotele sıkıca bağlanan nötrofil endoteller arası mesafeden ekstravasküler dokuya geçer. Bu safhada PECAM-1'in önemli rolü vardır. Görüldüğü üzere nötrofil göçünün erken safhasını selektinler, daha sonraki safhasını ise integrinler ve immünglobulin süper ailesinin bazı bireyleri düzenleyip yürütmektedir (114).

### 2.3. ATEROSKLEROZ VE İNFLAMASYON

Ateroskleroz, yaşamın erken dönemlerinde arteriyel duvarda yağlı çizgilenme olarak başlayan patolojik bir süreçtir. Bu lezyonlar, endotel altında toplanmış makrofajlardan gelişen köpük hücrelerinden oluşmaktadır. Ortama mononükleer hücrelerin katılması ve düz kas hücrelerinin migrasyonu ile yağlı çizgilenme daha büyük aterosklerotik plaklar olarak karşımıza çıkmaktadır.

Aterosklerotik plak gelişiminin doğal öyküsü, lezyonun arteriyel yataktaki lokalizasyonu, genetik predispozisyon ve çevresel risk faktörlerinin etkisi altında değişkenlik göstermektedir. İmmün yanıtın ve hem lokal hem de sistemik inflamasyonun plak rüptüründeki rolü ise henüz aydınlanmamıştır.

İnflamasyonun mediatörleri olan lökositler, aterosklerozun en erken lezyonlarında karşımıza çıkmaktadır. Normal bir endotelde beyaz kan hücrelerinin bağlanması

engellenirken, hayvan deneylerinde aterojenik diyetin uygulanmasının ardından kısa bir süre sonra endotel hücreleri selektif adezyon molekülleri oluşturarak, çeşitli beyaz kan hücrelerinin bağlanmasına zemin hazırlamaktadır. Vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1); insanda ve deney hayvanındaki erken dönem ateromda bulunan monosit ve lenfositleri bağlamaktadır. Aterom üzerindeki endotelde VCAM-1 ekspresyonunun artmış olduğu ve VCAM-1 ekspresyonu defektif olan deney hayvanlarında lezyon gelişiminin durdurulduğu gösterilmiştir (115,116).

Endotel hücrelerinin türbülant akıma maruz kaldığı arteriyel dallanma bölgelerinde endojen koruyucu mekanizmaları hasara uğrar (117). Normal laminar akımın ortadan kalkmasına bağlı olarak bu bölgelerde endotel kaynaklı nitrik oksit (NO) lokal yapımı azalır. Endojen bir vazodilatör olan NO, antiinflamatuvar özelliklerinin yanında VCAM-1 ekspresyonunu da önlemektedir (118). Akım değişiklikleri, aynı zamanda ICAM-1 gibi diğer adezyon moleküllerinin üretilmesi için tetikleyici rol oynar (119). Duvar geriliminin artışı düz kas hücreleri tarafından proteoglikan yapımını uyarmaktadır. Proteoglikanlar, lipoprotein partiküllerini bağlayıp, oksidatif stresi kolaylaştırarak lezyon oluşumu bölgelerinde inflamatuvar yanıtın başlatılmasına katkıda bulunurlar (120). Endotele bağlanım gerçekleştikten sonra, lökositler intimaya penetre olurlar. Bu transmigrasyonun gerçekleşmesi için ise bazı kemoatraktan moleküller fonksiyon görürler. Bunlardan biri olan monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) monositleri intima tabakası içine yönlendirir (121,122). T-hücre kemoatraktanları da lenfositlerin intima içine girmesine olanak tanımaktadır (123). Modifiye lipoproteinlerin reseptör aracılı fagositozu sonucu makrofajlar köpük hücrelerine dönüşür. MCP-1 ile birlikte makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) de monositlerin makrofaj köpük hücrelerine dönüşümüne katkıda bulunur (124,125). T hücreleri, gama interferon ve TNF-alfa gibi çeşitli inflamatuvar sitokinler salgılayarak vasküler endotel ve düz kas hücrelerini stimüle ederler (126). Sonuçta aktive lökositler ve büyüme faktörleri aracılığı ile çoğalan düz kas hücreleri yoğun bir ekstraselüler matriks oluşumuna yol açıp aterosklerotik lezyonun gelişimini sağlamaktadır.

Miyokard infarktüsüne yol açan koroner trombüslerin birçoğunda sorumlu etken, aterosklerotik plağın fiziksel rüptürüdür. Aterom plağı içerisinde yoğun olarak bulunan aktive makrofajlar, plağın koruyucu fibröz kılıfını oluşturan kollojeni yıkan proteolitik enzimler üretirler. Benzer şekilde, aktive T lenfositlerden salınan interferon gama, plak yapısını kuvvetlendiren kollojen yapımını engellemektedir (127,128). Makrofajlar tarafından üretilen doku faktörü ise, plak içerisinde trombozu tetikleyen temel prokoagülandır.

Aterosklerozun gelişiminde üç evre vardır:

- 1.Yağlı çizgi gelişimi
- 2.Fibröz plak gelişimi
- 3.Komplike lezyon gelişimi

Ateroskleroz patogenezinde üç plak tipi aterosklerozun değişik safhalarını yansıtır ve sıra ile yağlı çizgilenmelerden fibröz plaklara ve sonuçta komplike lezyonlara değişim sözkonusudur. Yağlı çizgilenmelerin sadece belli bir kısmının daha ileri lezyonlara dönüşme riski vardır. Damar duvarında adaptif intima kalınlaşması gibi fizyolojik değişikliklerin rolünü de dikkate alan histopatolojik sınıflandırma morfolojik değişikliklerin ve klinik sonuçların daha anlaşılır olmasını sağlamaktadır. Adaptif intima kalınlaşması çok miktarda elastik lifler, kollojen ve düz kas hücreleri ile birlikte daha derin bir doku tabakasını kaplayan, seyrek düz kas hücreleri içeren, subendotelyal, proteoglikandan zengin ekstrasellüler bir matriks tabakasından oluşur. Bu intimal kalınlaşmalar normal fizyolojik adaptasyonun bir sonucu olarak gerçekleşir ve aterosklerotik sürecin bir parçası olarak kabul edilmez. Ancak aynı zamanda intimal adaptif kalınlaşmalar, aterosklerotik lezyonların gelişmesi açısından özellikle duyarlı görünmektedirler.

Aterom plağının kararlı olması, komplike olma riskinin düşük olduğunu gösterir. Kararlı bir plakta kalın fibröz başlık mevcuttur (129). Fibröz başlık, düz kas hücresi ve kollojenden zengindir (129). Lipid çekirdek plağın toplam hacminin %40'ından azdır. Lezyondaki inflamasyon hücrelerinin sayısı azdır (130). Bu özellikteki bir aterom plağı lümeneye doğru büyüyerek daraltıcı etki göstererek angina pectorise yol açabileceği gibi, dışa doğru büyüyerek lümeni etkilemeyebilir (131). Plağa kararlı olma özelliğini fibröz başlığın temel hücresi olan düz kas hücreleri verir. Bu hücreler, plağın mekanik gücünü arttırmanın yanı sıra proliferasyon olarak ve kollojen salgılayarak yaralanmış plağın onarımını da sağlarlar (132). Komplikasyon riski yüksek plaklar kararsız plaklar olarak adlandırılır. Kararsız plakta, lipid çekirdeğin hacmi total hacmin %40'ından daha fazladır. Çok sayıda inflamasyon hücresi vardır (130). Fibröz başlık düz kas hücresi ve kollojenden fakirdir (129). Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların % 10-20 kadarını oluştururken, akut koroner sendromlardan sorumlu olanların da % 80-90 oranında bunlar olduğuna inanılmaktadır. Kararsız plakların yaralanmaya en açık bölgeleri fibröz başlığın damar duvarı ile birleştiği bölgelerdir (129). İnflamasyon hücreleri en yoğun olarak buralarda birikmiştir. Plağı kararsız kılan da inflamasyon hücrelerinin etkinliği ile düz kas hücrelerinin onarım hızı arasındaki dengedir.

## 2.4. LÖKOSİT YÜZEY MOLEKÜLLERİ

Hücreler, yüzeylerinde bulunan, glikoprotein yapısındaki çeşitli reseptörler sayesinde organizmanın diğer hücreleriyle karşılıklı etkileşime girerler. Her biri antijenik bir yapı olan ve aynı zamanda bulunduğu hücrenin kimliğini de gösteren bu reseptörler sayesinde hücreler birbirini tanır, birbirleriyle veya salgıladıkları ürünlerle etkileşime girerler (133).

Hücre yüzeyindeki bu antijenik yapılar, bugün CD farklılaşma kümeleri terimiyle anlandırılmaktadır. Her CD, hücre yüzeyinde bulunan farklı bir antijenik yapıyı temsil etmektedir (134).

Lökosit yüzey antijenleri bugün için kendi içlerinde yirmiden fazla ‘Süper aile’ye ayrılmaktadır. Süper aile terimi; farklı moleküllerin aminoasit dizisinde %15-20 dizi benzerliğini yansıtmaktadır. Bir süper ailenin üyeleri, genelde ortak bir yapısal çatı, kuruluş biçimi taşırlar. Bu ortak çatı sayesinde görev yönünden de benzerlik gösterirler.

Ig gen süper ailesi; lökosit antijenlerinin oluşturduğu en büyük süper ailedir. Bu gruptaki proteinler genelde immün sistem ve sinir sistemi hücrelerinde bulunur. Lökosit yüzey moleküllerinin %40’ı bu süper ailenin üyesidir (135).

CD2; 50 kD ağırlığında, tek zincirli bir glikoproteindir. Olgun T hücrelerinin %90’ından fazlasında, timositlerin %50-70’inde bulunur. Doğal öldürücü hücrelerde de eksprese edilir. CD2 hem hücreler arası adezyon molekülü olarak hem de hücre içine sinyal iletiminde rol oynar. Ligandı CD58 (LFA-3) dir. Antijen sunan hücre-yardımcı T lenfosit etkileşiminde ve sitotoksik T lenfosit-hedef hücre etkileşiminde rol oynar (136).

CD3; TCR’nün yapısal bütünlüğünü korumadan ve sinyalin hücre içine naklinden sorumlu bir yapıdır. T hücresi antijen reseptörünün hücre yüzeyinde ekspresyonu ve sinyal iletiminden sorumludur.

CD4; 55-59 kD büyüklüğünde, monomer bir yapıdır. Periferik kan T hücrelerinin %65’i CD4 taşır. Yardımcı T hücresinin antijen sunan hücrede bulunan MHC Sınıf II molekülüne bağlanmasında ve sinyal iletiminde yardımcı molekül olarak rol oynar (137).

CD8; hem MHC Sınıf I molekülüne tutunmayı sağlamakta hem de sinyal iletimini kolaylaştırmaktadır (138). Periferik kan lenfositlerinin %15-40’ını oluşturan sitotoksik T lenfositlerinde, timositlerin %80’inde ve doğal öldürücü hücrelerin alt gruplarında bulunmaktadır.

CD19; 95 kD ağırlığında Tip 1 transmembran glikoproteindir. B lenfosit farklılaşma ve olgunlaşmasının bütün safhalarında bulunur. Foliküler dendritik hücrelerce

de taşınmaktadır. B hücre proliferasyonunun regülasyonunda rol oynar. CD21, CD81 ve MHC Sınıf II ile birlikte bir sinyal ileti kompleksi oluşturmaktadır (139,140).

CD16; düşük afiniteli IgG reseptörüdür. NK hücreleri, mononükleer fagositler, granülositler ve trombositler üzerinde bulunur. İmmün komplekslere bağlanarak antikora bağımlı hücrel sitotoksitede rol oynar.

CD11b; Diğer ismi Mac-1 dir. 165 kD ağırlığındadır, MAC-1 integrini oluşturmak üzere CD18'e nonkovalan bağlıdır. Granülosit, monosit, makrofaj ve NK hücrelerinde bulunur. C3b kaplı partiküllerin fagositozundan, nötrofil ve monositlerin endotele (CD54) ve hücre dışı matriks proteinlerine adezyonundan sorumludur.

CD11c; fonksiyonları CD11b'ye benzerdir.145 kD ağırlığındadır, p150, 95 integrini oluşturmak üzere CD18'e nonkovalan bağlıdır. Monosit, makrofaj, granülosit ve NK hücrelerinde bulunur. Makrofajların temel CD11 ve CD18 integrinidir.

CD28; 44 kD ağırlığındadır. T hücrelerinde, özellikle birçok CD4 ve bazı CD8 hücrelerinde bulunur. Eş uyaran CD80 ve CD86 molekülleri için T hücre reseptörüdür.

CD54; diğer ismi ICAM-1 dir. Endotelyal hücreler, T ve B hücreleri, monositlerde bulunur. Hücre-hücre adezyonunda görevlidir. CD11aCD18 (LFA-1) ve CD11bCD18 (Mac-1) için ligand görevi üstlenir.

CD63; Granülofizinin de denir. Aktive trombositler, endotel hücreleri, nötrofiller, monositler ve makrofajlarda bulunur.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma; Aralık 2006- Eylül 2007 tarihleri arasında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde, 20 yaşından büyük ve metabolik sendrom kriterlerinden en az üçüne sahip, 36'sı kadın 11'i erkek, yaş ortalaması 55 olan 47 kişide yapıldı. Hastalar iç hastalıkları ve kardiyoloji polikliniklerine başvuran kişiler arasından seçildi.

Bu çalışmaya Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu 06.12.2007 toplantı tarihli, 2007/09 toplantı karar numarası ile izin ve onay alındı.

- Çalışmaya alınmama kriterleri:
  - Hepatik ve renal fonksiyonlarında bozukluk saptanan hastalar
  - Malignitesi olduğu bilinen hastalar
  - Gebeliği olan hastalar
  - Akut bir hastalığı olanlar
  - Ldl < 100 mg/dl olan hastalar
  - Trigliserid > 400 mg/dl olan hastalar
  - Metabolik sendrom tanımına uymayan hastalar
  - Son üç ay içerisinde statin kullanan hastalar

Kardiyovasküler veya sistemik hastalık öyküsü olmayan, fizik muayene bulguları, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametreleri normal olan 47 sağlıklı birey (33 kadın, 14 erkek, yaş ortalaması 52.3±8) kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu hastalarından sadece 1 tüp kan alındı ve periferik kan akım sitometrisinde ortalama floresan yoğunluğu çalışıldı.

1.vizitte çalışmaya alınan kişilerden ayrıntılı öykü alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık ve izlem süreleri, sigara ve alkol alışkanlıkları, kullandıkları ilaçlar, özgeçmişleri, soygeçmişte kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili verileri kaydedildi. Tüm hastalara 12 derivasyonlu elektrokardiyografi ve ekokardiyografi çekildi.

Hastalara gruplar halinde randevu tarihi verilerek, randevuya 12 saat açlık sonrası sabah gelmeleri söylendi. Sabah geldiklerinde biyokimyasal parametreler (açlık kan şekeri, üre, kreatin, AST, ALT, CK, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid),

periferik kan flow sitometri, sedim, crp, insülin, homosistein ve hemogram için antekübital venden kan alınarak tüplere boşaltıldı.

Hastalar en az 10 dakika istirahat ettikten sonra, kan basınçları supin pozisyonda, her iki koldan uygun manşonlu, civalı tansiyon aletiyle aynı kişi tarafından Korotkoff faz I ve faz V sesleri baz alınarak ölçüldü. Kan basıncı yüksek saptanan kişilerin 10 dakika sonra tekrar kan basınçları ölçüldü. Çalışmaya alınan kişilerde hipertansiyon tanısı için JNC -7 kriterleri (tablo 3.1 ), diyabet tanısı için Amerikan Diyabet Derneği'nin Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri 2003 (tablo 3.2) ve metabolik sendrom tanısı için NCEP ATP III kriterleri (tablo 3.3) kullanıldı.

Hastalar çalışmaya alınmadan önce çalışma ile ilgili bilgilendirilerek yazılı onayları alındı.

**Tablo 3.1. JNC 7 Hipertansiyon sınıflaması**

SINIF	SİSTOLİK (mmHg)	DİYASTOLİK (mmHg)
<b>NORMAL</b>	<120	<80
<b>PREHİPERTANSİYON</b>	120-139	80-89
<b>HİPERTANSİYON</b>		
<b>EVRE I</b>	140-159	90-99
<b>EVRE II</b>	>160	>100

**Tablo 3.2. Amerikan Diyabet Derneği'nin Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri (2003)**

- **Diyabet semptomları ve  $\geq 200$  mg/dl randomize plazma glikoz düzeyi**  
Günün herhangi bir saatinde, öğüne bakılmaksızın ölçülen plazma glikoz düzeyi  
**Poliüri**  
**Polidipsi**
- **Açlık plazma glikoz düzeyi  $\geq 126$  mg/dl: En az 8 saatlik tam açlık sonrası**
- **Oral glikoz tolerans testi sonrasında 2. saat plazma glikoz düzeyi  $\geq 200$  mg/dl**

**Tablo 3.3. NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri**

<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Abdominal obezite (bel çevresi)</b> Erkek için &gt; 102 cm      Kadın için &gt; 88 cm</li> <li>● <b>Serum trigliseridi <math>\geq</math> 150 mg/dl</b></li> <li>● <b>HDL-kolesterol</b> Erkek için &lt; 40 mg/dl      Kadın için &lt; 50 mg/dl</li> <li>● <b>Kan basıncı <math>\geq</math> 130 / 85 mmHg</b></li> <li>● <b>Açlık plazma glikozu <math>\geq</math> 110 mg/dl</b></li> </ul>
--

Antropometrik ölçümlerden boy, ağırlık, bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri ile, açken ve ayakta standart ölçüm aletleri kullanılarak aynı kişi tarafından ölçüldü. Beden kütle indeksi (BKİ) Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünerek (ağırlık/boy<sup>2</sup>-kg/m<sup>2</sup>) hesaplandı. Bel çevresi, arkus kostarium ile spina iliaca anterior superior arasındaki en dar çap, kalça çevresi ise arkada gluteus maksimusların ve önde simfizis pubisin üzerinden geçen en geniş çap olarak kabul edildi. Bel kalça oranları ise (BKO) santimetre cinsinden ölçülen bel çevresinin yine santimetre cinsinden ölçülen kalça çevresine oranlanarak ( bel çevresi / kalça çevresi ) hesaplandı.

Biyokimya parametreleri için, kuru düz tüpe alınan kan örnekleri pıhtılaşma süresi beklendikten sonra 3000 devir/dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı.

İnsülin rezistansı hesaplanmasında HOMA formülü kullanıldı. [HOMA: açlık insülini ( $\mu$ u/ml) x açlık plazma glukozu (mg/dl) /405]. HOMA değeri 2.7'den düşük olanlar normal olarak kabul edildi. HOMA değeri 2.7'den büyük olanlarda insülin rezistansı mevcut olarak kabul edildi.

1. vizitin sonunda çalışmaya uygun olan hastalara 6 hafta boyunca akşamları bir adet kullanmak üzere fluvastatin 80 mg tablet verildi.

6. hafta sonra 2.vizite gelen hastalardan anamnez alındı ve hastalara fizik muayene yapıldı. 1.vizitte olduğu gibi antropometrik ölçümleri alındı. Her hastada kontrol biyokimya, tam kan, periferik kan flow sitometri, crp, homosistein, sedim ve insülin çalışıldı.

### **İstatiksel değerlendirme**

İstatistik programı olarak “SPSS for Windows, version 11.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA” kullanıldı. Yapılan ölçümlere ait tanımlayıcı istatistikler sayı ve %, ortalama±SD olarak tablo halinde verilmiştir. Ölçümle elde edilen değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerde kontrol grubu ile tedavi öncesi ve sonrasını karşılaştırmak amacıyla iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, tedavi öncesi ve sonrasını karşılaştırmak amacıyla iki eş arasındaki farkın önemlilik testi ve normal dağılım göstermeyen değişkenlerde tedavi öncesi ve sonrasını karşılaştırmak amacıyla Wilcoxon işaret testi kullanılmıştır

#### 4. BULGULAR

Çalışma 11'i erkek (% 23.4), 36'sı kadın (% 76.6) toplam 47 metabolik sendrom tanılı hastada gerçekleştirildi. Hastaların 21'i diyabetik (% 44.7), 26'sı (% 55.3) diyabetik değildi. 42 hasta (% 89.4) hipertansif idi, 5 hasta (% 10.6) hipertansif değildi. 2 hastada bozulmuş açlık glikozu mevcuttu (%4.2).

Hastaların 1.vizitte elde edilen verileri, 6 haftalık fluvastatin tedavisi sonrası alınan verilerle karşılaştırıldı. Ölçülen değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ve tedavi öncesi ve sonrası arasındaki farkın anlamlılık düzeyleri aşağıdaki tablolarda verilmiştir. Ölçümle elde edilen değişkenlerden dkb, akş, kre, alt, ck, crp, insulin, lcd4/cd8, lcd4+cd8, mcd11b, mcd11c, gcd11b ve gcd11c değişkenleri normal dağılım göstermemekte, diğerleri ise normal dağılım göstermektedir.

Vücut kitle indeksi, kilo, kalça çevresinde statin tedavisi öncesi ile sonrası arasında anlamlı fark saptanmadı. 2 grup arasında bel çevreleri bakımından anlamlı derecede azalma mevcuttu ( $p<0.001$ ). 2 grup arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları bakımından fark yoktu.

**Tablo 4.1. Tedavi Öncesi ve Sonrasında Antropometrik Ölçümlerin Karşılaştırılması**

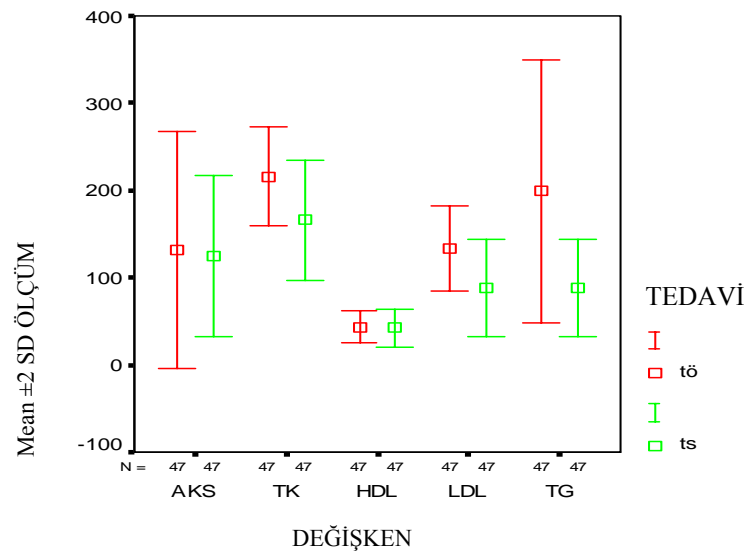
	ort± SD		p
	tö	ts	
kilo	88.7 ± 14.7	88.4 ± 14.5	0.5
vki	35.2 ± 5.9	35 ± 6.1	0.1
bç	107.7 ± 9.5	105 ± 10	< 0.001
kç	118.6 ± 12.8	117.4 ± 13	0.2

vki:vücut kitle indeksi bç:bel çevresi kç: kalça çevresi tö: tedavi öncesi ts: tedavi sonrası

Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında açlık kan şekeri, HDL, kreatin, AST, ALT, CK açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Total kolesterol, LDL ve trigliserit düzeyinde tedavi öncesine göre anlamlı derecede azalma sağlandı ( $p<0.005$ ).

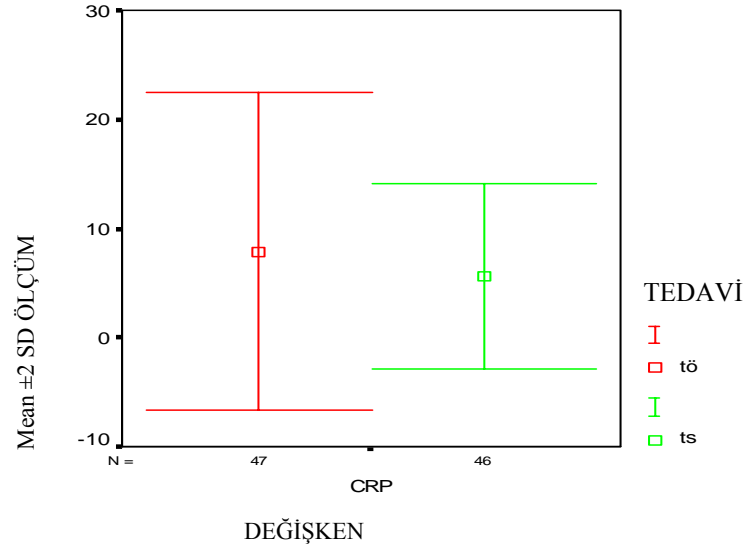
**Tablo 4.2. Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması**

	ort± SD		p
	tö	ts	
AKŞ	131.8 ± 68.2	124.7 ± 45.8	0.8
TK	216 ± 28.3	165.7 ± 34	< 0.001
HDL	43.5 ± 9.2	42.3 ± 10.7	0.2
LDL	133.3 ± 24	87.9 ± 27.7	< 0.001
TG	199 ± 75.1	170.4 ± 54.2	0.003
AST	26.5 ± 11.8	30 ± 12.2	0.09
ALT	26.5 ± 11.8	32 ± 26.7	0.8
CK	99.5 ± 83.5	105 ± 77.5	0.4
CRP	8.02 ± 7.2	5.8 ± 4.6	0.03
HOMA	5.5 ± 4	4.6 ± 3.6	0.17
HOMOSİSTEİN	9.9 ± 3.7	10.1 ± 3.2	0.5

**Şekil 4.1. Grupların Laboratuvar Değerlerinin Dağılımı**

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 33'ünün insülin rezistansı vardı. Bu veriler HOMA formülü ile hesaplama yapıldıktan sonra elde edildi. İnsülin rezistansında tedavi sonrası ve öncesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Homosistein değerlerinde de tedavi sonrası ve öncesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

CRP statin tedavisi sonrası anlamlı derecede azaldı. Tedavi sonrası ile öncesi arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ).



**Şekil 4.2. CRP'nin Tedavi Sonrası ve Öncesi Karşılaştırılması (% olarak)**

Periferik kan flow sitometri incelemede, yüzdelere göre değerlendirilen lökosit yüzey antijenlerinden cd16+56, cd8+(cd28+), gcd11c ve total lenfositte tedavi öncesine göre anlamlı azalma sağlandı ( $p<0.05$ ). Cd4/cd8 oranında tedavi öncesine göre anlamlı artma sağlandı ( $p<0.05$ ). Diğer parametrelerde (lcd3, lcd19, lcd3+16+56, lcd3hladr, lcd4+cd8, lcd8+ (cd28-), tergama, lcd11b, lcd11c, mcd11b, mcd11c, mcd63, mcd54, gcd11b ve gcd63) istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**Tablo 4.3. Lökosit Yüzey Antijenlerinin Tedavi Öncesi İle Tedavi Sonrası Karşılaştırılması ( % olarak)**

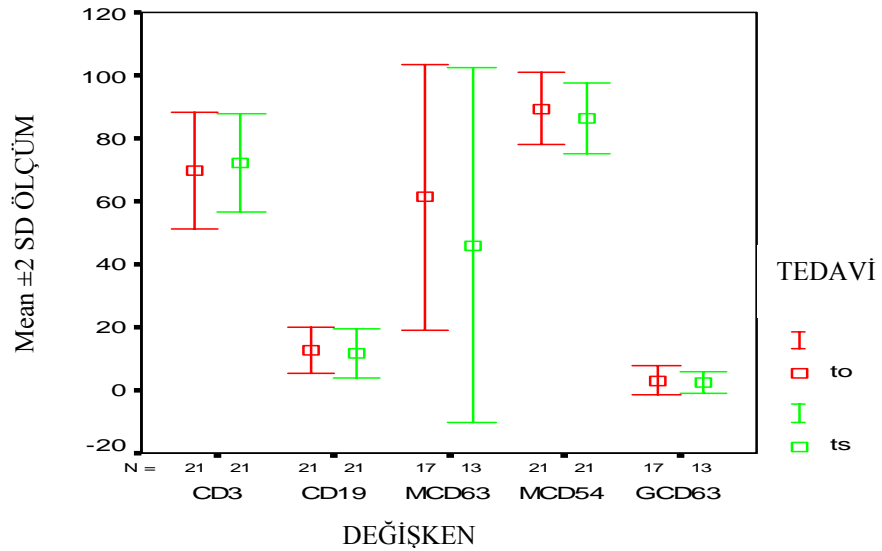
lenfosit	ort± SD		p
	tö	ts	
cd3	70.7 ± 8	71.5 ± 7.9	0.3
cd19	11.6 ± 3.9	11.1 ± 3.8	0.18
cd16+56	20.1 ± 7.8	18.6 ± 8	0.002
cd3+16+56	6 ± 4.2	5.3 ± 4	0.189
cd3+hla-dr	4.2 ± 2.1	4.1 ± 2.5	0.82
cd4/cd8	1.99 ± 0.8	2.17 ± 1.1	0.001
cd4+cd8	1.06 ± 1.3	0.98 ± 1.2	0.5
cd8+(cd28+)	9.73 ± 3.5	9 ± 3.7	0.04
cd8+(cd28-)	18.2 ± 6.4	18.1 ± 6.6	0.8
tergamadelta	3.85 ± 2.67	3.5 ± 2.2	0.19
cd11b	37.1 ± 9.1	37.3 ± 11.1	0.9
cd11c	15 ± 6.5	14.3 ± 6.8	0.4
<b>monosit</b>			
cd11b	98 ± 2	98 ± 2	0.6
cd11c	97 ± 3.4	97 ± 3.6	0.9
cd63	56.8 ± 24.4	48.6 ± 29.5	0.4
cd54	87.4 ± 8.4	87 ± 5.6	0.7
<b>granülosit</b>			
cd11b	99.7 ± 0.18	99.7 ± 0.3	0.3
cd11c	96.5 ± 4.2	95.1 ± 4.2	0.029
cd63	3.2 ± 2.1	2.7 ± 1.9	0.4
<b>total lenfosit</b>	34.6 ± 7.8	32.5 ± 7.5	0.034

Hastalar diyabetik olup olmadıklarına göre gruplandırıldığında, tedavi öncesi ve sonrası arasındaki değerlerde genel ortalamaya göre farklılık görüldü. Diyabetik olan hastalarda tedavi sonrası öncesine göre cd19, mcd63 ve gcd63 de klinik olarak anlamlı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma saptandı. Yine diyabetik hastalarda tedavi sonrası ile öncesi mcd54 ( ICAM-1) değerlerinde anlamlı azalma vardı (p<0.05). Diyabet süresi ortalama 9 yıldır. 3 kişi yeni tanı diyabetikti. Bu hastalarda hastalığın süresi ile bulgular arasında ilişki saptanmadı.

**Tablo 4.4. Diyabetik Hastalarda Tedavi Sonrası İle Öncesi Lökosit Yüzey Antijenlerinin Karşılaştırılması (% olarak)**

	ort± SD n : 21		p
	tö	ts	
<b>lcd3</b>	69.9 ± 9.2	72.2 ± 7.8	0.069
<b>lcd19</b>	12.5 ± 3.6	11.5 ± 3.8	0.07
<b>mcd63</b>	62.2 ± 24	49.1 ± 29.7	0.08
<b>mcd54</b>	89.3 ± 5.7	86.3 ± 5.5	0.02
<b>gcd63</b>	3.6 ± 2.7	2.5 ± 1.9	0.09

tö:tedavi öncesi    ts:tedavi sonrası    m: monosit    g: granülosit

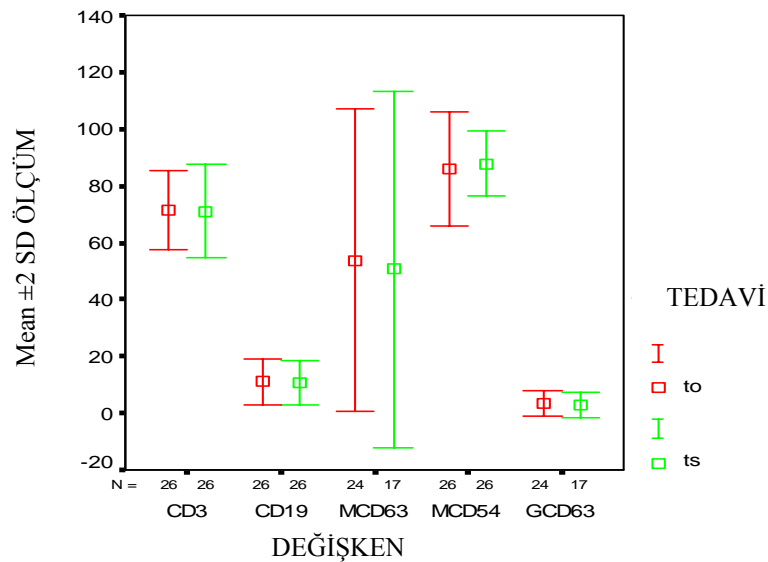


**Şekil 4.3. Diyabetik Hastalarda Lökosit Yüzey Antijenlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Dağılımı (% olarak)**

**Tablo 4.5. Diyabetik Olmayan Hastalarda Tedavi Sonrası İle Öncesi Lökosit Yüzey Antijenlerinin Karşılaştırılması ( % olarak)**

	ort± SD		p
	tö	ts	
<b>lcd3</b>	71.4 ± 7	71 ± 8.2	0.7
<b>lcd19</b>	10.9 ± 4	10.8 ± 3.9	0.7
<b>mcd63</b>	51.6 ± 25.6	51.3 ± 32	0.9
<b>mcd54</b>	85.9 ± 10	87.7 ± 5.7	0.3
<b>gcd63</b>	2.96 ± 1.8	3 ± 2.2	0.8

tö:tedavi öncesi    ts:tedavi sonrası    m:monosit    g:granülosit

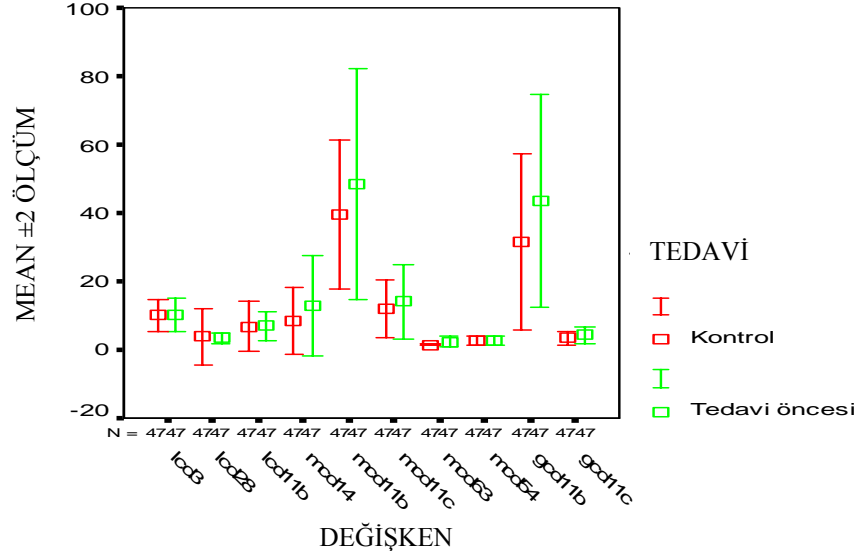


m:monosit    g:granülosit

**Şekil 4.4. Diyabetik Olmayan Hastalarda Lökosit Yüzey Antijenlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Dağılımı (% olarak)**

Metabolik sendromlu hastaların ve sağlıklı bireylerin periferik kan hücrelerini, membranlarındaki floresan yoğunluğuna göre değerlendirdik. Lenfositlerdeki CD3, CD28, CD11b' nin ortalama floresan yoğunluğu (OFY) kontrol grubundan farklı değildi ( $p>0.05$ ). Monositlerdeki CD14, CD11b, CD11c ve CD63'ün ortalama floresan yoğunluğu kontrol grubuna göre oldukça yüksekti. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ).

Monositlerdeki CD54 ile kontrol grubu arasında fark yoktu. Granülositlerdeki CD11b ve CD11c'nin ortalama floresan yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.05$ ). Bu veriler aşağıda tablo 4-6 ve Şekil 4-5 de gösterilmiştir.



**Şekil 4.5. Metabolik Sendromlu Hastaların Lökosit Yüzey Antijenlerinin Ortalama Floresan Yoğunluğunun Sağlıklı Bireylerdeki İle Karşılaştırılması**

Statin tedavisi sonrası lenfositlerin yüzeyindeki CD3'ün ortalama floresan yoğunluğunda anlamlı azalma sağlandı ( $p<0.05$ ) ve tedavi sonrası ile kontrol grubu arasında fark yoktu ( $p>0.05$ ). Tedavi sonrası monositlerin yüzeyindeki CD11b ve CD11c'nin ortalama floresan yoğunluğunda ileri derecede azalma sağlandı ( $p<0.05$ ) ve tedavi sonrası ile kontrol grubu arasında fark yoktu ( $p>0.05$ ). Tedavi sonrası lenfositlerin yüzeyindeki CD28 ve CD11b'nin, monositlerin yüzeyindeki CD63, CD54 ve CD14'ün ortalama floresan yoğunluğunda azalma olmadı ( $p>0.05$ ). Tedavi sonrası granülositlerin yüzeyindeki CD11b ve CD11c'nin ortalama floresan yoğunluğunda belirgin azalma oldu, bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ) ve tedavi sonrası değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).



## 5. TARTIŞMA

Metabolik sendromun bilindiği üzere en önemli bileşenlerinden birisi hiperlipidemidir. Günümüzde hiperlipidemi HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS ve HPS gibi primer korunma çalışmalarında, statinlerin LDL kolesterolü %30 oranında azalttığı ve bu şekilde kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (141,142,143). Yine 4S, CARE, LIPID çalışmaları statinlerin LDL kolesterolü düşürerek kardiyovasküler morbidite, mortalite ve total mortaliteyi ciddi şekilde azalttıkları gösterilmiştir (144,145,146). Ancak kardiyovasküler olaylar üzerindeki bu olumlu etkilerini sadece kolesterolü düşürerek değil aynı zamanda pleiotropik etkileri ile de gerçekleştirdikleri düşünülmektedir. Bu pleiotropik etkilerin başında ateromatöz plağın stabilizasyonu gelmektedir (147). İntimada yoğunlaşan köpük hücreler üzerine etki ederek lipid çekirdekdeki LDL-K miktarını azaltıp plağın fissüre ve rüptüre olmasını engellerler. Plaktaki bu antioksidan etkileri ile okside LDL miktarını azaltırlar ve aynı zamanda plaktaki düz kas hücrelerinin proliferasyonu üzerine etki ederler (148). Diğer etkileri, tromboksan A2 inhibisyonu ile trombosit agregasyonunun önlenmesi, doku plazminojen aktivatörünün azaltılması ya da doku faktörünün inhibisyonu ile koagülasyon kaskadının inhibisyonu (149), osteoporozu düzeltmeleri (150), endotel fonksiyonunun düzeltilmesi ve nitrik oksit üretilmesinin restorasyonu (151), inflamasyonun azaltılması (152), ve antiaritmik oluşlarıdır (153).

Sonuçta statinlerin sadece kolesterol üzerine olumlu etkilerinden değil, aterosklerozun pek çok aşamasındaki yararlı etkilerinden faydalanılmaktadır. Biz de bu çalışmamızda fluvastatinin metabolik sendromlu hasta grubunda antiinflamatuvar etkilerini araştırdık.

Bizim çalışmamızda, 6 hafta boyunca 80 mg fluvastatin tedavisi ile hs-CRP de anlamlı azalma saptandı ( $p<0.05$ ). Bu zaten beklediğimiz bir sonucu çünkü yapılan geniş ölçekli çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuş ve statinlerin antiinflamatuvar özellikleri CRP'yi düşürücü etkilerine bağlanmıştı. Bugünkü veriler ışığında metabolik sendromla inflamasyon arasında bir ilişki olduğunu söyleyebiliriz. Ridker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, metabolik sendromun inflamatuvar aktivite ile sıkıca ilişkili olduğu ortaya konmuştur (154). Statinlerin kardiyovasküler olayları azalttığı hem birincil hem de ikincil koruma çalışmalarında gösterilmiştir (155-158). Pek çok çalışmada statinlerin düşük düzeyli inflamasyonu azalttığı ve aynı zamanda CRP düzeyini de azaltarak

kardiyovasküler olay olasılığını azalttığı gösterilmiştir (159,160,161,162). Statin alan hastalarda LDL kolesterolün düşürülmesinin vasküler lezyonların progresyonunu yavaşlattığı, aynı zamanda hs-CRP'nin de azalması ile aterosklerotik plakların regresyonunun sağlandığı gösterilmiştir (159,160). Piostat çalışmasında Markolf ve arkadaşları, 12 hafta boyunca 40 mg simvastatin tedavisi ile iskemik kalp hastalığı tanısı almış ya da elektrokardiyografik ve ekokardiyografik olarak iskemik kalp hastalığı bulguları bulunan ve CRP düzeyi 1 mg/l ile 10 mg/l arasında olan 43 hastada hs-CRP düzeyinde anlamlı azalma saptamışlar ( $p<0.05$ ). Biz de çalışmamızda bu çalışmadakine benzer sonuçlar elde ettik. İki çalışma arasında hasta grubu farklı gibi gözükse de ikisi de yüksek riskli grubu oluşturmaktadır. Biz metabolik sendromlu hastalar üzerinde araştırma yaptık fakat koroner arter hastalığı olanları ( KAH tanısı almış 3 hasta mevcuttu) ve diyabeti olanları dışlamadık ve aynı zamanda aldığımız hastalar da benzer yaşlardaydı ve ortalama hs-CRP düzeyimiz 8mg/l idi. Markolf ve arkadaşları daha önceden bilinen ya da yeni tanı almış diyabetik hastaları çalışma dışı bırakmışlardı. Bizim grubumuzda dışlamadığımız 21 diyabetik hastanın sonuçları CRP üzerinde belirgin bir fark oluşmasına yol açmadı.

Çalışmamızda, metabolik sendrom tanılı hastaların 21'inde aşikar diyabet mevcuttu. Tüm hasta grubumuzda ortalama insülin düzeyi  $16.9\pm 9$  du. 6 haftalık statin tedavisi sonrası insülin düzeyinde anlamlı azalma sağlanmadı ( $p>0.05$ ). Piostat çalışmasında Forst ve arkadaşları da 3 aylık simvastatin tedavisi ile açlık insülin düzeyinde anlamlı azalma sağlayamamışlar hatta artış saptamışlar. Ancak tokluk insülin düzeylerinde kombine pioglitazon ve simvastatin tedavisi ile anlamlı azalma sağlamışlar ( $p<0.05$ )(163). Biz tokluk insülin düzeyi çalışmadık. Metabolik sendromlu hastalarda statin tedavisi ile inflamasyonun azalacağını öngörmüştük ki, CRP düzeyinde anlamlı azalmanın sağlanması da bu düşüncemizi desteklemekteydi. İnflamasyonun azalması ile insülin rezistansında azalma olacağı ve bu sayede açlık insülin seviyesinin azalabileceğini öngörmüştük ancak bu düşüncemizi doğrulayamadık. Bu sonuç insülin rezistansının sadece inflamasyon bağımlı olmadığını güçlendirmektedir. Bilinmektedir ki insülin rezistansının en önemli sebeplerinin başında bel çevresinin normalin üzerinde olması gelmektedir. Bizim hastalarımızın da büyük çoğunluğunda bel çevresi oldukça yüksek düzeyde idi. Statin tedavisi sonrası bel çevresinde anlamlı azalma sağlandı ancak normal sınırlara ulaşamadı. Bu azalmadaki yetersizlik te insülin rezistansındaki azalmanın olmayışını açıklayabilir. Aynı zamanda hastalarımızın sadece iki tanesinde bozulmuş açlık glikozu mevcuttu. Tüm hastalar ele alındığında bu iki hastanın sonuçlarında tüm gruptan farklı

sonuçlar saptanmadı. Metabolik sendrom tanılı ancak aşıkar diyabeti olmayan hastalarda daha uzun süreli statin tedavisi ve iyi bir diyet programı ile daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmayı organize ederken esas amacımız aterosklerozun patogenezinde rol oynadığını savunduğumuz inflamasyonun belirli aşamalarında görevi olan hücrelerin metabolik sendromdaki yeri ve statin tedavisine verdikleri yanıtı araştırmaktı. Bu amaçla periferik kandaki inflamatuvar hücreleri ele aldık. Bu güne kadar yapılmış çalışmalar mevcuttu ancak belirli hücreler ön planda tutulmuştu. Biz ise inflamasyonda rol oynadığını düşündüğümüz pek çok hücre üzerinde çalıştık. Metabolik sendromlu hastalar normal sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında, monositlerin yüzeyinde bulunan CD14, CD11b, CD11c, granüositlerin yüzeyinde bulunan CD11b ve CD11c'nin ortalama floresan yoğunluğunun anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık ( $p < 0.05$ ). Lenfositlerin yüzeyinde bulunan CD3, CD28, CD11b ve monositlerin yüzeyinde bulunan CD54 (ICAM-1)'ün ortalama floresan yoğunluğunda sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu. Bu sonuç metabolik sendromlu hastalarda inflamasyonun rolü olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle monosit ve granüosit serilerindeki artış ateroskleroz patogenezi ile daha uyumlu gözükmektedir. Bilindiği üzere CD11b ve CD11c, C3b kaplı partiküllerin fagositozundan, nötrofil ve monositlerin endotele (CD54) ve hücre dışı matriks proteinlerine adezyonundan sorumludur (112). İntegrinlerin başlıca görevi lökositlerin ekstraselüler matriks ve endotele bağlanmalarını sağlamaktır (164). Özellikle VLA-4'ün lenfosit trafiği ve lenfositlerin dokuya geçişlerinde çok önemli rolü vardır (111). CD14 monosit, makrofaj ve granüositlerde bulunur, lipopolisakkarit protein kompleksine bağlanır ve LPS ile indüklenen makrofaj aktivasyonu için gereklidir. İntegrinlerin inflamasyon patogenezindeki bu denli önemli fonksiyonlarının bulunması nedeni ile metabolik sendromlu hastalarda yüksek saptanmaları pek de şaşırtıcı olmamaktadır.

Arteaga ve arkadaşları, 33 metabolik sendromlu hastada yaptıkları araştırma sonucunda, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında lenfositte bağlı CD54'ün ortalama floresan yoğunluğunda anlamlı artış saptamışlar. Monosit ve granüositlerde ise CD54 açısından fark saptamamışlar. Tüm lökositlerdeki CD11b'nin ortalama floresan yoğunluğunda kontrol grubuna göre artış saptamışlar (165). Sadece lenfositlere ait CD54 artışının şaşırtıcı bir sonuç olduğu düşünölmüş, bunun nedeni olarak CD54'ün nötrofillere sıkı, lenfositlere zayıf bağlanması gösterilmiş (166). Biz monositlerdeki CD54 de anlamlı fark saptayamadık. Hasta grubumuz sayı olarak daha fazla idi, çalışmaya alınma kriterleri ve yaş grubu benzerdi ancak biz diyabetik hastaları onlardan farklı olarak

çalışma dışı bırakmadık ve aspirin tedavisi almak zorunda olanların ilacını kesmedik. Belki bu parametreler CD54 üzerinde etkili olmuş olabilir ancak bunun doğrulanması için daha fazla sayıda hasta üzerinde çalışmak gerekmektedir.

CD11b açısından bakacak olursak bizim çalışmamızda sadece monosit ve granülositer seride artış saptadık, lenfositler seride fark saptayamadık. Arteaga ve arkadaşları ise böyle bir ayrıma gitmeksizin lökositleri global değerlendirip artış saptamışlar. Yine bizim çalışmamıza ters olarak Blanco ve arkadaşları da, yüzde olarak CD54 seviyesinin, sağlıklı bireylere oranla yüksek kardiyovasküler riski olan hastalarda daha yüksek saptamışlar (167). Bu farklılığa yol açan en önemli faktörler, hasta sayımızın az olması ve çalışmaya dahil edilen hastaların düşük risk profiline sahip olmalarıdır. Blanco ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hasta sayısı 2117 idi. Hasta popülasyonunu da koroner arter hastalığı ve eşdeğerleri olan diyabetes mellitus, periferik vasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık tanısı almış kişiler oluşturmuştu. Bizim hasta grubumuzda KAH tanısı almış 3 kişi, 21 diyabetik hasta, periferik arter hastalığı olan 1 kişi mevcuttu. Serebrovasküler hastalık tanılı hastamız yoktu. Bu bahsedilen hastalıkların her birinde artmış endotel disfonksiyonu ve artmış lökosit adezyonunun olduğu aşikardır. Ateroskleroz patogenezinde endotel disfonksiyonunu takip eden en önemli basamaklardan birinin lökosit adezyonunun olduğu ve bunda da en önemli fonksiyonu adezyon moleküllerinin oluşturduğu düşünülürse CD54'ün bu hasta gruplarında daha yüksek bulunması yadsınamaz bir beklentidir.

Çalışmamızda, 6 haftalık fluvastatin tedavisi sonucu periferik kan hücrelerinde anlamlı değişiklikler saptandı. Öncelikle ortalama floresan yoğunluklarına bakıldı. Lenfosit yüzeyindeki CD3 molekülünün ortalama floresan yoğunluğunda tedavi öncesine göre anlamlı azalma saptandı ( $p < 0.05$ ). Tedavi sonrası CD3 molekülünün OFY'si kontrol grubundan farksızdı ( $p > 0.05$ ). CD3 molekülü T hücre reseptörünün yapısal bütünlüğünü korumadan ve sinyalin hücre içine naklinden sorumlu bir yapıdır. Bu moleküldeki azalma hücrel immünitinin şiddetinin azaltılmasında önemli role sahip olabilir. T lenfositler inflamasyonun tüm aşamalarında düzenleyici ve sistotoksik görevleri ile yer alırlar. Literatürde statin tedavisi ile bu molekülde azalmanın gösterildiği yayına rastlamadık. Statin tedavisi ile inflamasyon alanında CD3 molekülü taşıyan T lenfositlerinin yoğunluğunun azaltılması, bu hücrelerin sitokin aracılı düzenleyici görevinin azalmasına ve bu şekilde inflamasyonun şiddetinin azalmasına yol açabileceği öngörülebilir ancak bu tezin doğruluğunun saptanması için laboratuvar çalışmalarına ek olarak geniş hasta popülasyonlu klinik çalışmalara gereksinim vardır.

Metabolik sendromlu hasta grubumuzda, monosit ve granüositlerin yüzeyindeki integrinlerden CD11b ve CD11c' nin ortalama floresan yoğunluğu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksekti. 6 haftalık fluvastatin tedavisi ile anlamlı azalma oldu ( $p<0.05$ ). Tedavi sonrası düzey ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu. Metabolik sendromlu hastalarda CD11b ve CD11c'nin yüzey ekspresyonları artmıştı ve fluvastatin ile lipid düşürülmesi monosit ve granüosit adezyon ekspresyonunda olumlu etkiler oluşturdu ve metabolik sendromla oluşan etkileri geri döndürdü. Monositlerin endotele tutunması ve takiben intimaya göçü, aterosklerotik lezyonların oluşmasında ilk ve can alıcı basamaklardan birini oluşturmaktadır. Subendotelyal boşlukta hayli yüksek aktiviteye sahip olan bu hücreler olgun makrofajlara dönüşmekte ve dolayısıyla proinflamatuvar ve protrombotik moleküller sentezlemektedirler. Bu monosit adezyonu sırasında CD11b ve CD11c önemli bir rol üstlenmektedir. Metabolik sendromlu hastalarda monosit ve granüosit adezyon moleküllerinin artışının patofizyolojik önemi hala açık değildir. Serrano ve arkadaşları, hiperkolesterolemisi ve stabil koroner arter hastalığı olan 13 hastada monosit adezyon molekülü CD11b ve CD14'ün ortalama floresan yoğunluğunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yükseklik saptamışlar ( $p<0.0001$ ) ve 10 haftalık statin tedavisi ile anlamlı azalma sağlamışlar ( $p<0.0001$ )(168). Çalışmalarında yüksek kolesterol miktarının simvastatin ile düşürülmesi ile artmış olan adezyon moleküllerinin ekspresyonunun tersine çevrildiğini göstermiştir. Weber ve arkadaşları da Serrano ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya benzer şekilde invitro şartlarda monosit CD11b ekspresyonunda anlamlı azalma saptamışlardır ( $p<0.05$ ) (169). Bu sonucun simvastatinin direk etkisine mi bağlı olduğunu yoksa hiperkolesteroleminin normalize olması ile mi olduğunu açıklayamamışlar. Biz de çalışmamızda benzer olarak bu etkinin primer mi yoksa sekonder mi olduğunu net bir şekilde ortaya koyamadık. Bu çalışmadan farklı olarak biz CD14 de tedavi sonrası anlamlı bir fark saptayamadık. Bu tamamen hasta gruplarının farklılığına bağlı olabileceği gibi hasta sayıları arasındaki uyumsuzluk ta bunda etkili olmuş olabilir.

Metabolik sendromda artmış olan granüositler seri integrinlerinden CD11b ve CD11c 'nin ortalama floresan yoğunluğunun statin tedavisi ile düşürüldüğüne dair literatürde herhangi bir yayına rastlamadık. İlk defa bizim çalışmamızda metabolik sendromlu hastalarda bu integrinlerin düşürüldüğü gösterildi. Bu da metabolik sendrom patogenezinde inflamasyonda sadece monositlerin değil granüositlerin de önemli rol oynadığı ve statin tedavisinin inflamasyonun bu basamağının şiddetini azalttığı söylenebilir. Bu mediatörlerdeki düşüşün kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi ne denli

azalttığına dair kanıtlar için daha geniş ölçekli ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Statin tedavisi sonrası hem ortalama floresan yoğunluğu olarak hem de yüzde olarak monositlerdeki CD54 de anlamlı azalma saptamadık ( $p>0.05$ ). Sadece 21 diyabetik hasta ele alındığında statin tedavisi sonrası hücre yüzdesi olarak anlamlı azalmanın olduğunu saptadık. Bu beklediğimiz bir sonuç değildi. Çünkü daha önceden yapılmış olan çalışmalarda çok farklı sonuçlar elde edilmişti ancak böyle bir sonuç hiç elde edilmemişti. Blanco ve arkadaşları koroner arter hastalığı olan ya da 10 yıllık KAH olasılığı %20'nin üzerinde olan 2117 hastada CD54(s ICAM-1) seviyesinde değişik dozlarda 12 haftalık statin tedavisi ile anlamlı azalma sağlamışlar ( $p<0.0001$ ) (167). Bu çalışmada da metabolik sendromlu hastalarda dolaşan ICAM-1 seviyesinin bu patoloji olmayanlara göre oldukça yüksek olduğu gösterilmiş. 4 grup farklı dozlarda atorvastatin ile tedavi edilmiş. En yüksek başarı 10 mg atorvastatin ile elde edilmiş ( $p:0.005$ ). 20, 40 ve 80 mg atorvastatin ile düşme sağlanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı değilmiş ( $p>0.05$ ). Biz de çalışmamızda yüksek doz yani 80 mg fluvastatin kullandık. Blanco ve arkadaşlarının yüksek dozda statin tedavisi kolunda almış olduğu sonuçlara benzer sonuç almamız bu nedenle olabilir. Belki biz de 10 mg fluvastatin kullansaydık tüm grupta azalma sağlayabilirdik. Blanco ve arkadaşları tek başına diyabetik grupta değerlendirme yapmamışlar fakat bizim bulduğumuz bu veri metabolik sendrom patogenezinde, prediyabetik aşamanın değil aslında aşikar diyabetin inflamasyonda daha baskın olabileceğini ve yüksek doz statin tedavisinin bu grupta tercih edilebileceğini öngörebilir.

Bütün bu sonuçların ışığında metabolik sendromun patogenezinde inflamasyonun rolü olabileceği ve statin tedavisi ile inflamasyonun şiddetinin azaltılabileceği düşünülebilir. Ancak bu konuda kesin yargıya ulaşmak için uzun süreli ve daha fazla hastayı kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
2. Yudkin JS: Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. Evidence for a common antecedent? (Review) *Diabetes Care* 22 (Suppl. 3):C25–C30, 1999.
3. Onat A, Sansoy V. Halkımızda Koroner Hastalığın Başsüçlusu Metabolik Sendrom: Sıklığı, Unsurları, Koroner Risk ile İlişkisi ve Yüksek Risk Kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002;30:8-15.
4. Onat A: Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. Ed. Onat A., TEKHARF, Yüzyıl dönümünde Türk erişkin koroner risk haritası ve koroner kalp hastalığı. 1. Basım, Mas matbaacılık A.Ş., İstanbul, 2001, s.17-26.
5. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, et al. Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi: aynı zamanda trigliserid düzeyi üst sınırı konusunda bir katkı. *Tür Kardiyol Dern Arş* 2001;29:274-85.
6. Işıldak, M. Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2004;35:96-99
7. Gülcü F, Parmaksız A, ve ark. Metabolik Sendrom. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, Cilt:1, Sayı:3 (2006).
8. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1998;37:1595-1607.
9. Landsberg L.İnsulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension. *J Hypert* 2001;19:523-528.
10. Damcı T. Diyabet, obezite ve metabolizma hastalıkları. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu Yayın No:20. İstanbul, 2000; s:129-131.
11. Parati G.Obesity, hypertension and the sympathetic nervous system. *J Hypert* 2002; 20: 835-837.
12. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in pathogenesis of obesity-related hypertension. *J Hypert* 2001; 19: 523-528.
13. Mark LA, Correia MLG, Rahmouni K, Haynes WG. Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *J Hypert* 2002; 20: 1245-1250.
14. Mayes PA. Harper's Biochemistry 25.edition, 2000, Chapter 28, pp: 285-297.

15. Champe PC, Harvey RA Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry 2nd edition, 2000, Chapter 20, pp: 215-222.
16. Biochemistry, 3rd edition, 2000, Chapter 18, pp: 631-641.
17. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MCC, Kannel WB, Dawber TR: Lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62: 707-14.
18. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al: High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
19. Huttunen J, Manninen V, Manttari M, et al. The Helsinki Heart Study: central findings and clinical implications. *Ann Med.*1991; 23: 155-9.
20. Assman G, Schulte H. Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease: Prospective Cardiovascular Munster Study. *Am J Cardiol* 1992; 70: 733-7.
21. Rubins HB et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Eng J Med* 1999;341:410-8.
22. Beichi D et al. Pathophysiology of reverse cholesterol transport: insight from inherited disorders of lipoprotein metabolism. *Arteriosclerosis* 1989;9:785-97.
23. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Distribution of lipids in 8500 men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 75:1196-201.
24. Schwartz O, Valente AJ, Sprague EA, et al. Pathogenesis of the atherosclerotic lesion: implications for diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992; 15:1156-1167.
25. Head J, Fuller JH. international variations in mortality among diabetic patients: The WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia* 1990; 33: 447-481.
26. Davis M, Biand J, Hangartner J; et al. Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischemic death. *Eur Heart J* 1989; 10:203-208.
27. Hopkins PN, Hunt SC, Wu LL, et al. Hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance: Links in a chain or spokes on a wheel? *Curr Opin Lipidol* 1996; 7:241-253.
28. Gray RS, Fabsitz RR, Cowan LD, et al. Risk factor clustering in the insulin resistance syndrome: The Strong Heart Study. *Am J Epidemiol* 1998; 148:869-878.
29. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-1202.

30. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990; 263:2893-2898.
31. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359:2140-2144.
32. Hu FB, Stampfer BJ, Solomon CG, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Ann Intern Med* 2001;161:1717-1723.
33. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham study. *Circulation* 1979; 59:8-13.
34. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, et al. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly patients. *Diabetes* 1994;43:960-967.
35. The DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group, Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354:617-621.
36. Jarrett RJ, McCarthney P, Keen H. The Bedford Study: Ten-year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and non-diabetic controls and the risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia* 1982.
37. Barrett-Connor E, Wingard DL. Sex differential in ischemic heart disease mortality in diabetics: A prospective population-based study. *Am J Epidemiol* 1983; 118:489-496.
38. Nathan DM. Long-term complications of diabetes. *N Engl J Med* 1993; 328: 1676-685.
39. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986.
40. American Diabetes Association. Consensus statement: Role of Cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1993; 16:72-78.
41. Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, et al. Asymptomatic hyperglycemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery. *Diabetologia* 1995; 38:585-591.
42. Kahn CR. Insulin action, diabetogenesis and the cause of type II diabetes. *Diabetes* 1994; 43:1066-1084.
43. Peiris AN, Sothmann MS, Hoffman RG, et al. Adiposity, fat distribution and Cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 1989;110:867-872.

44. Pyorala K, Savolainen E, Kaukola S, Haapakoski J. Plasma insulin as coronary heart disease risk factor: Relationship to other risk factors and predictive value over 9.5 year follow-up of the Helsinki Policeman Study population. *Acta Med Scand* 1985;701(suppl):38-52.
45. Gerstein HC, Yusuf S. Dysglycemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 1996; 347:949-950.
46. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987; 59:750-755.
47. Vlassara H, Fuh H, Donnelly T, et al. Advanced glycation endproducts promote adhesion molecule (VCAM-1, ICAM-1 ) expression and atheroma formation in normal rabbits. *Mol Med* 1995;1:447-456.
48. Bucala R, Makita Z, Vega G, et al. Modification of low-density lipoprotein by advanced glycosylation end products contributes to the dyslipidemia of diabetes and renal insufficiency. *Proc Nati Acad Sci USA* 1994; 91:9441-9445.
49. Bucala R, Makita Z, Koschinsky T, et al. Lipid advanced glycosylation: Pathway for lipid oxidation in vivo. *Proc Nau Acad Sci VSA* 1993; 90:6434-6438.
50. Steinbrecher UP, Witztum JL. Glycosylation of low density lipo-proteins to an extent comparable to that seen in diabetics slows their catabolism. *Diabetes* 1984; 33:130-134.
51. Lyons TJ. Glycation and oxidation: A role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1993; 71:26B-31B.
52. Lyons TJ, Klein R, Baynes JW, et al. Stimulation of cholesterol-ester synthesis in human monocyte-derived macrophages by low-density lipoproteins from type I (insulin-dependent) diabetic patients: The influence of nonenzymatic glycosylation of low-density lipoprotein. *Diabetologia* 1987; 30:916-923.
53. Fiengold KR, Grunfeld C, Pang M, et al. LDL subclass phenotype and triglyceride metabolism in non-insulin-dependent diabetes. *Arterioscler Throm* 1992; 12:1496-1502.
54. Austin MA, Mykkanen L, Kuusisto J, et al. Prospective study of small LDLs as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus in elderly men and women. *Circulation* 1995; 92:1770-1778.
55. Goldschmid MG, Barrett-Connor E, Edelstein SL, et al. Dyslipidemia and ischemic heart disease mortality among men and women with diabetes. *Circulation* 1994; 89:991-997.
56. Ginsberg HN. Diabetic dyslipidemia: Basic mechanisms underlying the common hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol levels. *Diabetes* 1996; 45(suppl):27S-30S.

57. Hope investigators. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.
58. Winocour PD. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992; 41(suppl 2):26-31.
59. Breddin H, Krzywanek H, Aithoff P, et al. Platelet aggregation as a risk factor in diabetes. *Horm Metab Res Suppl* 1985; 15:63-68.
60. Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric add-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radic Biol Med* 1990; 9:515-540.
61. Stehouwer CDA, Nauta JJP, Zeldenrust GC, et al. Urinary albu-128.min excretion, cardiovascular disease and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992; 340:319-323.
62. Conlan MG, Folsom AR, Finch A. et al. Associations of factor VII and von-Willebrand factor with age, race, sex and risk factors for atherosclerosis: The atherosclerosis in communities (ARIC) study. *Thromb Haemost* 1993; 70:380-385.
63. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson RB, et al. Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease: The Framingham experience. *Am Heart J* 1990; 120:672-676.
64. Landgraf-Leurs MM, Ladik T, Sriolka B, et al. Increased thromboplastic potential in diabetes: A multifactorial phenomenon. *Kim VVochenschr* 1987; 65:600-606.
65. Husted SE, Nielsen HK, Bak JF, Beck-Nielsen H. Antithrombin III activity, von Willebrand factor antigen and platelet function in young diabetic patients treated with multiple insulin injections versus insulin pump treatment. *Eur J Clin Invest* 1989; 19:90-94.
66. Hamsten A, de Faire U, Walldius ö. et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: Risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2:3-9.
67. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:146-154.
68. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, et al. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short and long term simvastatin treatment. *Circulation* 2002; 106:1211-1218.
69. Ito A, Tsao PS, Adimoolan S, et al. Novel mechanisms for endothelial dysfunction: Dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 1999; 99:3092-3095.
70. Boger RH, Bode-Boger SH, Szuba A, et al. Asymmetric dimethylarginine: A novel risk factor for endothelial dysfunction. *Circulation* 1998; 98:1842-1847.

71. Vergnani L, Hatrik S, Ricci F, et al. Effect of native and oxidized LDL on endothelial nitric oxide and superoxide production. Key role of L-arginine availability. *Circulation* 2000; 101:1261-1266.
72. Diodali JG, Dakak N, Gilligan DM, et al. Effect of atherosclerosis on endothelium dependent inhibition of platelet activation in humans. *Circulation* 1998; 98:17-24.
73. Ferri C, Bellini C, Desideri G, et al. Endogenous insulin modulates circulating endothelin-1 concentrations in humans. *Diabetes Care* 1996;19:504-506.
74. Erbaş T, Dağdelen S. Diabetes mellitus ve endotel. *Türk Kardiol Sem* 2004;4:515-519.
75. Richardson M, Hadcock SJ, DeReske M, Cybulsky MI. Increased expression in vivo of VCAM-1 and E-selectin by the aortic endothelium of nonlipemic and hyperlipemic diabetic rabbits. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:760-769.
76. Keegan A, Walbank H, Cotter MA, Cameron NE. Chronic vitamin E treatment prevents defective endothelium-dependent relaxation in diabetic rat aorta. *Diabetologia* 1995; 38:1475-1478.
77. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Liuzzo G, Biasucci LM. Atherothrombosis, inflammation and diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1071-1077.
78. Ichikawa K, Yoshinari M, Iwase M, et al. Advanced glycosylation end products induced tissue factor expression in human monocyte-like U937 cells and increased tissue factor expression in monocytes from diabetic patients. *Atherosclerosis* 1998;136:281-287.
79. Festa A, D'Agostino R, Tracy RP, et al. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002;51:1131-1137.
80. Yan SF, Ramasamy R, Naka Y, Schmidt AM. Glycation, inflammation and RAGE: a scaffold for the macrovascular complications of diabetes and beyond. *Circ Res* 2003;93:1159-1169.
81. Freeman J, Norrie J, Caslake MJ, et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002;51:1596-1600.
82. Landsberg L, Young JB. Insulin-mediated glucose metabolism in the relationship between dietary intake and sympathetic nervous system activity. *Int J Obes* 1985;9:63-68.
83. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis *Diabetes Care* 2003;26:1895-1901.
84. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.

85. Onat A, Sansoy V, Yıldırım B, ve ark. Erişkinlerimizde kan basıncı: 8 yıllık seyri, tedavi oranı, koroner kalp hastalığı ile ve bazı etkenlerle ilişkileri. TEKHARF Çalışmasını Oluşturan Yayınlar. Türk Kardiyol Dern Arş 1999;27:136-143.
86. Ridker PM, Libby P. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. In Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Eugene Braunwald: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 7th Ed. Philadelphia, Pennsylvania, Elsevier Saunders, 2005, pp:939-958.
87. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. N Eng J Med 2001;345:1291-1297.
88. Devereux RB, Roman MJ. Hypertensive cardiac hypertrophy: pathophysiologic and clinical characteristics. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. New York: Raven Press, 1995: 409-432.
89. Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM ve ark. Role of blood pressure in the development of congestive heart failure. The Framingham Study. N Eng J Med. 1972;287:781-787.
90. Levy D, Larson MG, Vasan RS, ve ark. The progression from hypertension to congestive heart failure. JAMA, 1996;275:1557-1562.
91. Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. J Am Coll Cardiol. 1996;27:1214-1218.
92. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, ve ark. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. Ann Intern Med. 2003 Jan 7;138 (1):10-6.
93. Kahan T, Bergfeldt L. Left ventricular hypertrophy in hypertension: its arrhythmogenic potential. Heart. 2005 Feb;91:18-22.
94. Messerli FH, Nunez BD, Nunez MM ve ark. Hypertension and sudden death: Disparate effects of calcium entry blocker and diuretic therapy on cardiac dysrhythmias. Arch Intern Med 149:1263-1267, 1989.
95. Onat A, Ceyhan K, Başar Ö, Erer B, Toprak S, Sansoy V : Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels- a prospective and cross-sectional evaluation. Atherosclerosis 2002; 165:285-292.
96. Lakka HM, Laaksonen DE, Laka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle aged men. JAMA 2002;288:2709-16.
97. Cellular and Molecular Immunology. Abul K. Abbas. Andrew H. Lichtman. Jordan S. Pober. WB. Saunders 1991.
98. Immunology. Ivan Roitt. J Brostoff. D. Male. Mosby, 1996, 4. ed.
99. Hayday, AC, Santo, H., Gillies, SD., et al. Structure organisation and somatic rearrangement of the cell gamma genes Cell, 40; 259-269, 1985.

100. Kaye J, Porcelli S, Tile J. et al. Both a monoclonal antibody and antisera specific for determinants unique to individual cloned helper T cell lines can substitute for antigen and antigen-presenting cells in the activation of T cells. *J Exp Med* 158,836-856, 1983.
101. Manikkam Suthanthiran. A novel model for antigen-dependent activation of normal human T cells. *J Exp Med*,171, 1965-1979,1990.
102. Lederman S, Yellin MJ, LeeJJ, et al. Molecular interactions mediating T-B lymphocyte collaboration in human lymphoid follicles. *J Immunology*,143;2714-2722,1989.
103. Matsui K, Boniface JJ, Reay PA, et al. Low affinity interactions of peptide-MHC complexes with T cell receptors. *Science* 254;1788-1791,1991.
104. Noelle RJ, Ledbetter JA, Thompson CB. Role of the CD28 receptor in T cell activation. *Immunology Today* 11;211-216,1990.
105. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Molecular basis of T cell antigen recognition and activation. In: *Cellular and Molecular Immunology*, AK Abbas, AH Lichtman and JS Pober (eds). W.B Saunders, Philadelphia 1994;136-165.
106. Albelda SM. Endothelial and epithelial cell adhesion molecules. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991;4:195-203.
107. Arnaout MA, Pitt J, Cohen HJ, Melamed J, Rosen FS, Colten HR. Deficiency of a granulocyte-membrane glycoprotein(gp150) in a boy with recurrent bacterial infections. *N Engl J Med* 1982;306:693-699.
108. Bevilacqua MP, Pober JS, Wheeler ME, Cotran RS, Gimbrone MA. Interleukin-1 acts on cultured human endothelium to increase the adhesion of polymorphonuclear leukocytes, monocytes and related leucocyte cell lines. *J Clin Invest* 1985; 76:2003-2011.
109. Carlos TM, Harlan JM. Leucocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994;84:20068-2101.
110. Chapman PT, Haskard DO. Leucocyte adhesion molecules. *British Medical Bulletin* 1995;51:296-311.
111. Shimizu Y, van Seventer GA, Horgan KJ, Shaw S. Roles of adhesion molecules in T-cell recognition: fundamental similarities between four integrins on resting human T cells (LFA-1, VLA-4, VLA-5, VLA-6) in expression, binding, and costimulation. *Immunol Rev.* 1990 Apr;114:109-43.
112. Cronstein BN, Weismann G. The adhesion molecules of inflammation. *Arthritis Rheum* 1993;36:147-157.
113. Foxall C, Watson SR, Dowbenko D, Fennie C, Lasky LA, Kiso M, Hasegawa A, Asa D, Brandley BK. The three members of the selectin receptor family recognize a common carbohydrate epitope, the sialyl Lewis oligosaccharide. *J Cell Biol* 1992,117:895-902.

114. Gearing AJH, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunology Today* 1993;14:506-512.
115. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr, et al. An atherogenic diet rapidly induces vcam-1, a cytokine regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit endothelium. *Arterioscler Thromb.*1993;13:197-204.
116. Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest.* 2001;107:1255-1262.
117. Topper JN, Cai J, Falb D, et al. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively upregulated by steady laminar shear stress. *Proc.Natl Acad Sci USA.*1996;93:10417-10422.
118. De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric oxide decreases cytokine induced endothelial activation: nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest.*1995;96:60-68.
119. Nagel T, Resnick T, Atkinson WJ, et al. Shear stress selectively upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured human vascular endothelial cells. *J Clin Invest.*1994;94:885-891.
120. Lee RT, Yamamoto C, Feng Y, et al. Mechanical strain induces specific changes in the synthesis and organization of proteoglycans by vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem.*2001;276:13847-13851.
121. Gu L, Okada Y, Clinton S, et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces in low density lipoprotein-deficient mice. *Mol Cell.*1998;2:275-281.
122. Boring L, Gosling J, Cleary M, et al. Decreased lesion formation in CCR2<sup>-/-</sup> mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature.* 1998;394:894-897.
123. Mach F, Sauty A, Iarossi A, et al. Differential expression of three T lymphocyte-activating CXC chemokines by human atheroma associated cells. *J Clin Invest.*1999;104:1041-1050.
124. Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, et al. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony stimulating factor and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci USA.*1995;92:8264-8268.
125. Qiao JH, Tripathi J, Mishra NK, et al. Role of macrophage colony stimulating factor in atherosclerosis: studies of osteopetrotic mice. *Am J Pathol.*1997;150:1687-1699.
126. Hansson G, Libby P. The role of the lymphocyte. In: Fuster V, Ross R, Topol E, eds. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease.* New York, NY: Lippincott Raven; 1997:557-568.

127. Libby P, Geng Y-J, Aikawa M, et al. Macrophages and atherosclerotic plaque stability. *Curr Opin Lipidol.* 1996;7:330-335.
128. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation.* 2001;104:365-372.
129. Weissberg P. Mechanisms modifying atherosclerotic disease-from lipids to vascular biology. *Atherosclerosis* 1999; 147:s3-s10.
130. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol* 1997 80:111-161.
131. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316:1371-1375.
132. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *BJH* 1993;69:30-37.
133. *Immunology.* Edited by Roitt I.M., Brostoff J., Male D.K.M. Mosby-Year book Ltd. London, 1993.
134. *Leucocyte Typing VI.* Edited by Kishimoto, T.1998.
135. *Cellular and Molecular Immunology.* Abbas A.H., Pober J. S.W.B. Saunders Co. Philadelphia 144, 1991.
136. Moingeon P. Chang H.C., Sayne P.H., Clayton L.K., Alvocan A., Gardner P., Reinhanz E.L. The structural biology of CD22. *Annu. Rev. Immunol.* 7:111, 1989.
137. Biener B.E. The biologic roles of CD2, CD4 and CD8 in T cell activation. *Annu. Rev. Immunol.* 7:579, 1989.
138. Hayakawa K. Et al. Normal autoimmun and malignant CD5(+) B cells: the Ly-1 B lineage. *Allu. Rev. Immunol.* 6:197, 1988.
139. Fearon T.D, Carter RbHb. The CD19/CR2/TAPA-1 complex of B lymphocytes Linking natural to acquired immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 13:127, 1995.
140. Reth M. Antigen receptors on B lymphocytes. *Annu. Rev. Immunol.* 10:97, 1992.
141. West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet.* 1996 Nov 16; 348(9038):1339-42.
142. Downs JR, Bere PA, Whitney E, et al. Design & rationale of the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol.* 1997 Aug 1;80(3):287-93
143. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience. *Eur Heart J.* 1999 May;20(10):725-41.

144. The Scandinavian simvastatin survival study (4S). Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994; 344:1383-1389.
145. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: cholesterol and recurrent events trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-9.
146. The long term intervention with pravastatin in ischemic disease study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-1357.
147. Rabbani R, Topol EJ: Strategies to achieve coronary arterial plaque stabilization. *Cardiov Research* 47;402-17, 1999.
148. Aminou PN, van Vliet AK, van Erck M, van Thiel GCF, van Leeuwen RW, et al. Inhibition of proliferation of human smooth muscle cells by various HMG-CoA reductase inhibitors comparison with other human cell types. *Bioc et Biophys Acta* 1345:259-268, 1997.
149. Rosenson RS, Tangney CC: Antithrombotic properties of statins. Implications for card-iovascular event reduction. *JAMA* 279: 1643-50,1998.
150. LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger M, Hsia J, Bauer DC, McGowan J, Chen Z, Lewis CE, et al. Statin use, clinical fracture and bone density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Ann Intern Med.* 15;139:97-104,2003.
151. Amerongen GN, Vermeer MA, Aminou PN, Lankelma J, Emeis JJ, Hinsberg VWM. Simvastatin improves disturbed endothelial barrier function. *Circulation*; 102:2803-9,2000.
152. Undas A, Brozek J, Musial J. Antiinflammatory and antitrombotic effects of statins in the management of coronary artery disease. *Clin Lab* 48:287-96,2002.
153. Humphries KH, Lee M, Sheldon R, et al. Statin use and recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am Heart J.* 2007 Nov;154(5):908-13. Epub 2007 Sep 6.
154. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391-7.
155. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 1996 Oct 3;335(14):1001-9.

156. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
157. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998 May 27;279(20):1615-22.
158. The long term intervention with pravastatin in ischaemic disease Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-57.
159. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, ldl cholesterol, c-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38.
160. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005 Jan 6;352(1):20-8.
161. Strandberg TE, Vanhanen H, Tikkanen MJ. Effects of statins on c-reactive protein in patients with coronary artery disease. *Lancet* 1999;353:118-9.
162. Kluft c, de Maat MP, Gevers Leuven JA, Potter van Loon BJ, Mohrschladt MF. Statins and C-reactive protein. *Lancet* 1999;353:1274.
163. Thomas Forst. Effect of simvastatin and/ or pioglitazone on insulin resistance, insulin secretion, adinopectin and proinsulin levels in nondiabetic patients at cardiovascular risk-PIOSTAT Study.
164. Elices MJ, Osborn L, Takuda Y, Crouse C. VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leukocyte integrin VLA-4 at a site distinct from the VLA-4/fibronectin binding site. *Cell*. 1990 Feb 23;60(4):577-84
165. Arteaga R.B, Julio A. Endothelial Microparticles and Platelet and Leukocyte Activation in Patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2006 Jul 1;98(1):70-4. Epub 2006 May 4.
166. Jy W, Minagar A, Jimenez JJ, Sheremata WA, Mauro LM, Horstman LL, Bidot C, Ahn YS. Endothelial microparticles bind and activate monocytes: elevated EMP-monocyte conjugates in multiple sclerosis. *Front Biosci* 2004; 9:3137-3144.
167. Blanco-Colio LM, Martin-Ventura JL, de Teresa E, Farsang C, Gaw A, Gensini G, Leiter LA, Langer A, Martineau P, Egido J; ACTFAST investigators. Elevated ICAM-1 and MCP-1 plasma levels in subjects at high cardiovascular risk are diminished by atorvastatin treatment. Atorvastatin on Inflammatory Markers study: a substudy of Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration. *Am Heart J* 2007 May;153(5):881-8.

168. Serrano CV, Yoshida VM, Venturinelli ML. Effect of simvastatin on monocyte adhesion molecule expression in patients with hipercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2001 Aug; 157(2):505-12.
169. Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Nov 1;30(5):1218-9.

## EK-1. HASTA SONUÇLARI

hasta	tö				ts			
	kilo	bmı	bç	kç	kilo	bmı	bç	kç
1	80	32	115	122	83	33	111	115
2	96	34	120	130	94	34	114	120
3	85	34	106	120	84	33	99	117
4	91	39	122	134	90	38	120	130
5	103	41	112	131	102	40	102	134
6	85	36	102	116	78	33	102	110
7	75	27	93	102	75	27	92	101
8	90	36	104	110	90	34	104	110
9	90	37	124	134	93	38	115	134
10	70	28	96	108	70	28	94	108
11	115	48	121	140	120	50	125	148
12	100	40	123	138	95	39	104	137
13	95	33	115	112	95	33	112	110
14	81	31	98	113	82	31	96	112
15	85	37	106	122	84	37	102	115
16	83	31	110	111	83	31	109	110
17	68	27	90	114	69	27	87	112
18	88	35	118	115	91	36	120	117
19	93	42	113	127	94	43	110	130
20	136	50	135	155	132	48	134	145
21	87	40	105	121	89	40	102	129
22	62	28	92	100	61,5	28	86	100
23	126	49	110	152	120	47	109	150
24	81	37	103	114	79,5	36	101	114
25	91	33	104	108	87	31	98	105
26	92	39	105	120	92	39	106	120
27	91	33	113	113	90,5	31	113	113
28	89,5	30	103	103	88	29	103	103
29	102	31	104	114	98	30	97	112
30	79,5	36	114	117	77,5	35	114	115
31	85	34	96	115	83	33	95	114
32	81	33	100	111	83	34	101	112
33	84	39	106	115	86	40	102	117
34	85	35	95	124	87,5	36	100	123
35	77	31	110	118	91	36	106	119
36	95	40	117	130	95	40	118	130
37	83	31	96	112	81	31	91	106
38	74	32	108	106	72	31	103	105
39	70	28	104	104	71	28	102	104
40	100	40	114	120	101	40	115	121
41	97	32	108	118	96	32	108	117
42	80	27	103	106	76	25	98	103
43	76	28,5	100	100	76	29	103	100
44	99	38	108	125	98	37	107	124
45	78	33	106	107	77	32	101	106
46	124	51	119	142	127	53	126	143
47	72	31,5	100	106	70	31	98	101

HASTA	TÖ				TS			
	CK	CRP	İNS	HMS	CK	CRP	İNS	HMS
1	43	7,99	18	17,4	,	7,49	16,5	15,2
2	106	16,9	16,7	7,5	64	11	9	7,7
3	47	2,48	4,5	6,8	65	,	,	,
4	35	12,4	13,4	10,4	51	11,6	12	7,9
5	79	8,19	11,8	9,1	77	7,45	9,2	11,1
6	57	36,2	17	10,9	55	3,23	16,6	11,3
7	473	18,6	,	11,6	88	5	10,3	11,1
8	97	3,8	,	8,7	115	1,38	29,5	7,5
9	47	8,48	,	9,3	46	12,3	7,68	11,7
10	244	0,9	29,2	11,4	89	1,02	13,78	12,8
11	36	5,29	14,9	6,5	49	6,35	10,49	7,6
12	53	5,9	14,2	8,3	79	8	13	10,7
13	189	3,37	19,2	9,3	229	1,7	27,45	10,4
14	37	0,76	5,6	6,5	59	6,96	5,79	9,2
15	126	2,49	13,8	8	462	11,1	8,96	6,1
16	67	23,6	,	13,8	44	3,5	12,29	,
17	77	3,44	41,4	9,4	102	1,45	42,28	7,6
18	63	12,9	26,6	20,6	60	5,06	22,71	15
19	49	7,47	8,66	8,7	61	5,42	12,8	8,2
20	210	21,5	23,2	9,5	173	24,1	32,02	7,1
21	55	4,65	17,2	9,1	74	3,18	7,36	5,9
22	70	4,7	7,5	9	64	5,1	8,8	6,5
23	28	16,9	20	7,6	33	5,38	15,3	7,9
24	35	1,3	15	12,4	44	1,88	10,3	10,3
25	303	11,9	51,9	10	148	4,36	13,8	10,1
26	38	13,1	18,4	9	56	10,3	14,7	7,1
27	211	14	19,54	17,7	266	16,2	15	,
28	151	0,97	19,2	9,2	170	1,04	10,8	7,1
29	97	0,86	9,45	11,7	137	0,9	9,8	12
30	70	7,9	9,28	12	98	5,98	9,16	,
31	80	0,3	14,9	7,9	91	0,42	11,37	,
32	100	3,4	8,48	4,8	224	10,6	8,6	,
33	52	5,2	13,22	8,1	69	3,66	11,54	10,1
34	46	16,1	6,09	7,9	64	6,3	7,08	12,2
35	29	0,74	23,75	8,7	39	1,22	17,7	12,2
36	53	6,3	21,7	8,6	111	4,6	21,08	21,1
37	72	0,77	9,07	5,6	87	1,28	11,58	9,5
38	194	6,04	26,7	7	99	8,08	15,56	,
39	81	6,65	17,4	6	71	4,09	33,33	,
40	28	12,4	23,4	,	79	5,89	9,61	9
41	144	5,88	16,3	12,4	164	1,63	9,7	14,2
42	109	1,4	13,4	10,2	96	4,76	14,97	,
43	161	6,29	11,35	23,3	199	5,15	17,73	,
44	109	7,39	19,4	4,7	96	10	18,24	,
45	61	1,65	7,95	10,6	57	1,91	11,95	,
46	69	8,98	12,89	,	49	9	34,13	,
47	97	3,1	6,43	9,3	188	1,26	7,86	,

\*İNS: İNSÜLİN

\*HMS: HOMOSİSTEİN

hasta	lcd3	cd11b	cd11c	tedavi	öncesi	(% olarak)				
				mcd11b	mcd11c	mcd63	mcd54	gcd11b	gcd11c	gcd63
1	59,3	44,2	17,8		80,5	44,1	97,7	99,7	97,7	3
2	77,4	29,5	10,9	99,5	98	77,5	97,4	99,7	99,3	1,6
3	72,7	33,1	11,7	99,3	98,2	86,3	83,7	99,7	76,1	8,9
4	86,7	52,5	7,7	99,6	99,2	36,2	90,4	99,5	95,5	1,1
5	78,2	25	7,2	99	98,5	88,8	93,4	99,8	97,8	1,1
6	67,9	45,4	11,2	98,5	98,2	62,6	86,9	99,8	97,6	1,5
7	78,8	52,8	12,7	99,1	97,9	87,1	92	99,8	99	5,2
8	54,4	44,4	29,3	98,6	99	72,4	93,1	99,8	99,6	7,9
9	82,5	34,5	8,5	99,6	98,3	55,4	83,9	99,7	98,4	3,1
10	75,3	29,8	14,8	99,7	99,7	24,2	76,8	100	99,3	1,9
11	71,6	46,6	23,7	96,9	95	78,7	85,7	100	99,4	3,6
12	63,7	36,9	21,9	98,5	98,4	63,7	87,5	99,9	99,3	1,6
13	75,9	36	11,2	99,2	98,3	25,2	94,8	100	91,3	1,9
14	82,9	38,2	17,4	98,6	95,2	28,3	82,5	100	86	2
15	66,7	38,8	8	97,9	97,3	74,7	86,9	99,6	97,6	6,9
16	79,5	26,8	15,3	99,7	99,6	60	95,4	99,9	99,5	3,1
17	70,8	48,2	22	99,1	98,4	21,9	88,8	99,8	97,7	1,1
18	69,6	54,7	22,5	98,5	98,7	33,9	92,9	99,9	99,7	1,8
19	71,7	44,6	23,1	98,9	96,6	83	93	99,9	99,7	4,5
20	81	32,5	9,7	100	99,1	84,3	85,4	99,8	98,9	2,3
21	64,8	43,4	24,7	99	98,6	57,7	92,3	99,9	99,9	3,5
22	69,5	44,6	24,8	99,6	98,5	51	91,3	100	98,1	2,2
23	84,6	45,8	12,8	99,5	99,5	47,3	90,9	100	99,3	2,1
24	67,9	35,8	18,9	99,7	99,3	80,4	95,3	99,9	99,6	6,7
25	66,2	32,1	17,8	99,5	99,7	31,5	89,9	99,9	97,4	4,8
26	74,8	30,8	13,2	99,1	98,7	16,5	88,3	99,9	98	4,1
27	63,6	31,2	13,9	95,1	92,9	18,3	85,1	99,9	91,2	0,7
28	67,2	31,2	20,3	98,5	97,8	72,2	91	99,9	95,2	2,4
29	56,8	53,9	10,5	99,3	99,2	94,2	95,9	99,8	96,8	4
30	68,2	30,9	16,6	92,7	97,1	36,2	80,7	99,5	97,4	2,3
31	59,7	47,3	11,8	99,3	98,2	78,1	65,2	99,7	92,8	2,4
32	76,7	35	14,6	99,3	98,3	59,2	92,3	99,9	98,1	2,4
33	71,9	34,6	7,2	89,9	85	69,3	87,3	99,8	97,9	6
34	74,4	34,8	9,2	95,5	99,2	52,2	91	99,9	95,4	1,5
35	80,7	50,4	8,7	97	99,6	31,6	84,9	99,8	99,5	1,4
36	57,1	40,7	33,1	99,3	99,3	86	93,7	99,8	98	4,2
37	70,8	25,1	11,6	98,3	98,2	41,3	82,3	99,9	97,7	9,4
38	58,3	32,6	7,3	96,9	96,2	47,7	80,2	99,5	90,4	3,8
39	68,6	25,2	9,4	95,5	94,1	70,2	85,3	99,8	97	1
40	70,4	26,5	15,9	95,2	95	,	93,7	99,7	97,6	,
41	71	22,2	7,5	96,3	96,1	,	85,9	99,5	99,2	,
42	66,1	32,3	17,2	99	98,7	,	77,4	99	93,7	,
43	53,7	48,8	28,1	99,5	99,3	,	83,2	99,6	96,8	,
44	79,4	31,4	7,5	98,8	96,7	94,4	93,3	99,9	94,4	2,6
45	68,8	39	16,4	99,6	96,4	,	50	99,9	90,9	,
46	69,9	25,6	10,8	93,8	98,2	,	96,4	99,8	99,2	,
47	77,8	19,9	11,6	99,3	98,3	7,3	80,1	99,6	98,2	1,6

hasta	lcd3	lcd11b	lcd11c	tedavi	sonrası (%)	olarak				
				mcd11b	mcd11c	mcd63	mcd54	gcd11b	gcd11c	gcd63
1	61,3	41,7	20,4	99,1	98,5	28,9	86,9	99,6	93	1,7
2	78,6	28,9	11,8	98,1	95,2	28,4	92,8	99,9	92,4	0,5
3	72,6	33,1	10,6	99,3	98,4	75,6	89	99,6	85,6	5,6
4	89,6	52,6	7,1	99,6	99,4	22	86,2	99,9	96,5	0,9
5	77,3	27,8	9	98,8	97,7	81,4	83,5	99,9	95,2	1,3
6	68,8	46,3	10,7	99,1	97,2	50	88,1	99,8	99,3	1,9
7	56	41,7	29,1	99,3	99,2	93,8	93,5	99,6	98,7	2
8	77,5	60	13,3	99	97,1	95,1	96,4	99,5	99,6	2,9
9	82,8	33,3	8,8	98,4	96,6	11,6	87	99,8	98,4	1,1
10	76,3	21,1	10,3	98,9	99	51,4	92,4	99,6	99,8	5,4
11	71,8	34,5	11,6	98,8	97,6	44,2	86,7	99,5	97,4	0,4
12	59,5	34,9	27,3	99,2	99,1	4,7	83,6	99,5	98,8	1,2
13	77,7	31,9	9,8	99,1	97,2	24,1	90,7	99,8	85,5	2,2
14	83,7	34	17,2	90,8	98,3	59	90,2	99,9	88,7	2
15	69,2	39,3	7,2	99,8	98,7	26,7	90,3	99,9	95,2	0,8
16	77,5	24,4	6,5	99,3	99,3	88	87,4	99,3	98,4	2,7
17	73	41,6	16,8	99,6	99	53,8	84,5	99,7	96,7	3,7
18	67,4	56,9	29	99,2	99	88,5	96,8	99,9	95,1	1,6
19	75,9	40,4	11,1	98,9	95,6	72,5	91,2	99,9	99,1	5,1
20	77,2	30,9	6,9	98,9	97,8	88	89,7	99,9	96,5	5,2
21	66,2	39,6	21,6	98,5	98,1	21,2	83,8	99,8	99,5	3,4
22	70,5	42,9	20,8	99,5	99,3	85	92,2	99,9	93,2	8,2
23	87,2	40,8	10,3	99,7	99,3	13,6	87,5	99,8	99	0,8
24	64,7	43,4	2,1	96,2	95	5,6	86,4	99,9	95	6,4
25	77,9	,	8	88,4	83,6	,	84,6	97,6	97,6	,
26	78,6	29,7	11,8	97,2	91,1	25,5	83,1	99,8	93,6	4,8
27	60,3	41,1	19,4	98,8	98,7	,	97,3	99,8	94,3	,
28	66,9	34,5	19,2	99,6	99,3	,	84	99,8	96,8	,
29	56,7	50,9	7,6	99	98,4	,	92,7	99,6	95,4	,
30	71,9	48	13,7	99,2	98,5	,	92,1	99,9	96,3	,
31	57,8	53,3	16,2	99,2	98	,	73,3	99,8	95,3	,
32	70,5	36,9	17,3	97,9	92,5	,	86,5	99,6	95,1	,
33	73,6	29,1	8,4	99	98,3	,	90,2	99,8	94,1	,
34	74,6	40	10,6	99,5	99	,	89,1	99,5	90,2	,
35	77,1	51,2	12,1	99,1	98,9	,	71,4	99,8	96,6	,
36	65,7	32,7	25,5	97,9	98	,	91,4	100	92,5	,
37	75,1	20,5	25	96,8	80,3	,	80,1	99,8	99,6	,
38	61,5	34,8	9	95,8	97,2	,	81,5	99,7	97,3	,
39	71,4	2,7	13,9	99,3	97,7	,	77,6	99,9	99,2	,
40	70,2	47	22	99,7	98,4	,	85,5	99,7	89,4	,
41	76,8	25,9	8,3	98,1	98,6	,	89,1	99,4	96,6	,
42	68,4	37,4	16,6	99,9	97,9	22	81,7	99,9	85	2,5
43	55,1	56,5	30,9	98,7	99,1	21,6	89,6	99,8	99,6	1,9
44	74,6	39,2	11,6	98,5	95,9	,	77,4	99,9	97,4	,
45	66,4	42,2	14,7	99,1	98,4	39,5	79,9	100	92,8	1
46	73,8	21,8	9,1	99,6	99	64	91,8	100	83,4	2
47	77	22,1	12,7	99,5	97,4	73,3	89,9	99,9	99,4	3,3

	TÖ	TS	TÖ	TS
hasta	lcd3 (OFY)	lcd3 (OFY)	cd28 (OFY)	cd28 (OFY)
1	12	14,7	2,9	3,2
2	13,5	13	3,3	2,8
3	11,9	9,8	3,5	4
4	8,8	8	3,2	4
5	12,3	7,1	4,2	3,8
6	13,4	10,8	5	3,6
7	12,9	10,8	3,6	4,5
8	16,5	13,2	4,8	4,9
9	15,1	8,5	4	3,3
10	11,5	8,4	3,2	3,4
11	10,2	9,1	3,1	3
12	12,5	7,1	4,1	3,9
13	11,5	7,6	3,6	3
14	12,4	10,3	3,5	3
15	8,6	7,6	3,1	3
16	7,5	9,3	4,2	4,2
17	11,2	9,6	3,6	2,9
18	6,7	8,6	3,2	3,7
19	10,1	9,4	3,6	3,9
20	10,2	11,2	3,5	2,2
21	10	7,2	4	3,3
22	8,1	12,5	3	3,6
23	8,4	8,2	2,4	3,6
24	8,9	8,1	5,6	4,3
25	7,8	6,1	3,6	2
26	9,2	9,3	3,7	3,2
27	8,1	12,1	3,5	4,3
28	11,6	10,4	4,2	3,9
29	13,4	9,8	5,1	2,5
30	8,7	10	2,9	3,2
31	4,2	8,5	2,3	3,2
32	10,2	10,9	3,2	2,7
33	7,6	3,4	3	3
34	9,9	11,1	3,6	4,1
35	7,6	7,3	2,7	3,2
36	9,7	8	4	2,6
37	13,1	13	2,7	2,8
38	10	8,3	4,2	3,8
39	9	8,4	3,3	3,6
40	8,6	7,7	3,1	3,3
41	7,6	10,1	3,5	3,5
42	7,7	9,1	3,2	3,2
43	7,7	7,7	2,4	4
44	12,5	9,8	3,4	4,6
45	9,3	10,6	2,4	2,8
46	8,5	9,4	1,6	1,9
47	10,1	8,4	3,4	2,4

<b>hasta</b>	<b>TÖ OFY lcd11b</b>	<b>TS OFY lcd11b</b>	<b>TÖ OFY mcd11b</b>	<b>TS OFY mcd11b</b>	<b>TÖ OFY mcd11c</b>	<b>TS OFY mcd11c</b>
1	8,2	6,5	54,4	53,9	16,5	15,8
2	5,2	4,4	71	46,2	18,4	15
3	6,2	7,8	36,6	27,5	9,3	7,4
4	4,9	4,8	44	48,3	10,1	11,3
5	7,7	7,8	62,9	57,8	14,3	14,2
6	8,3	8,8	53,1	79	10,1	14,7
7	8,8	9,1	61,8	57,7	17,4	14,2
8	5,3	5,9	59,6	62,6	13,7	14,2
9	5,9	7,1	52,1	54,2	12,5	12,8
10	7,6	6,8	52	56,7	16,1	16,6
11	7,3	7,2	46,7	33,2	18	9,2
12	9,9	9,5	52,7	41,3	14,3	11,1
13	7,5	7,3	50,7	40,6	11	11,6
14	15,2	15,2	29,6	33,3	14,9	16,4
15	7,4	7,3	89,6	40,6	25,9	11,6
16	5,5	4,1	111	61,2	29,2	12,5
17	6,3	6,9	41,6	43,6	13,5	10,5
18	5,6	6,9	51,7	70,2	25,7	24,5
19	8,8	6	88,3	56,1	25,6	15,1
20	7,5	7	44,4	35,4	10,2	10,1
21	9,2	8,8	53,1	33,6	18,1	11,4
22	6,8	6,9	41,3	58,2	10,1	13,4
23	6,8	4,9	47,6	54,9	11,9	14,4
24	6,2	5,3	46,7	48,9	17,3	16,3
25	6	3	36,2	25	12,4	11
26	6,4	5,6	40,4	33,3	12,6	12,4
27	8,1	10	39,4	61,7	10,6	15,8
28	8,1	9	45,8	42,9	14,5	11,1
29	5,9	5	47,4	39,5	12	10,1
30	7,3	6,6	32,2	36,8	7,1	10,2
31	6,2	6,3	29,2	44	8,2	11,4
32	7,5	8	36,3	49,9	10,4	12,7
33	5,5	5	52,2	46,9	14,5	9,2
34	3,8	4,1	44,2	39,4	11,7	11,4
35	4,2	4,2	43,2	33,3	13,2	10,9
36	14,4	11,8	44,6	26	9,1	6,9
37	6,9	7,7	36	44	11,1	20
38	5	4,5	47,8	27,1	11,8	10
39	5,7	5,7	34,3	26,8	10,3	8,9
40	3,7	6,8	9	30,1	7,5	9,5
41	5,8	5,5	50,2	40,9	15,3	13,5
42	6,9	6,6	33,7	37,4	9,3	10,3
43	8,2	7,1	41,9	38,3	11,1	11,2
44	6,1	7,1	43,9	31,3	12,7	8,6
45	6,3	5,3	38,6	30,2	11	10,1
46	5,8	6	70,8	35,1	30,7	12,1
47	7,4	10,6	33,8	52,1	9,5	14,7

<b>hasta</b>	<b>TÖ OFY mcd63</b>	<b>TS OFY mcd63</b>	<b>TÖ OFY mcd54</b>	<b>TS OFY mcd54</b>
1	1,7	1,8	5,5	3
2	2,8	1,7	5,3	3,1
3	2,3	1,9	2,3	2,6
4	1,7	1,4	2,2	2,4
5	3,2	2,6	3,1	2,8
6	2,1	2,3	2,4	3,1
7	2,7	3	3,4	3,1
8	3	3,9	3,1	3,2
9	2,1	1,6	3	3,2
10	1,5	1,8	2,1	2,5
11	2,6	1,6	2,7	2,7
12	2,2	1,5	2,1	2,6
13	1,5	1,5	2,6	2,8
14	1,5	1,8	2,9	2,9
15	3,1	1,5	3,2	2,7
16	2,5	2,4	2,9	2,2
17	1,6	1,8	2,5	2,3
18	1,6	3,5	3,1	3,5
19	4,1	1,9	3,3	3
20	2,4	3,3	2,5	2,8
21	1,8	1,4	2,7	2,4
22	3,6	2,3	2,3	2,7
23	1,6	1,9	3,4	2,2
24	2,1	2,4	2,7	2,7
25	1,6	1	2,4	2,3
26	1,4	1,7	2,8	3,4
27	1,4	1,8	2,7	3,2
28	1,9	1,8	2,8	2,4
29	3,5	1,9	2,8	2,3
30	3,2	3,1	2,3	2,4
31	1,3	3,1	1,9	2,1
32	3,1	2,4	2,8	3,5
33	2,2	2,4	2,5	2,3
34	1,5	1,9	2,4	2,5
35	1,6	1,8	2,5	3,1
36	2,5	2,2	2,7	2,7
37	2,6	2,4	2,3	3,6
38	1,7	1,9	1,8	2
39	1,8	1,8	2,5	2,2
40	3,5	2,8	2,7	2,3
41	3,2	3	2,5	2,4
42	2,4	1,4	2	2,1
43	2,6	1,4	2,3	2,1
44	3,3	3	2,8	3,1
45	2,8	1,7	2,1	2,3
46	2,9	1,7	4,4	3
47	1,2	1,7	1,9	2,3

<b>hasta</b>	<b>TÖ OFY gcd11b</b>	<b>TS OFY gcd11b</b>	<b>TÖ OFY gcd11c</b>	<b>TS OFY gcd11c</b>
1	47,4	28,5	4,7	3,4
2	60,9	3,4	4,6	3,2
3	22,3	21,3	2,2	2,2
4	28,9	31,8	3,5	3,8
5	40,6	32,6	3,7	3,5
6	39,8	47,8	4	4,4
7	69,6	62,2	6	4,7
8	53,4	57,6	5,2	5,5
9	44,9	49,6	3,8	4,1
10	64,4	67,1	6,7	6,7
11	51,4	41,2	4,9	3,7
12	58,5	43,2	5,4	3,2
13	43,2	29,8	3,2	2,5
14	25,2	23	3,2	2,7
15	86,9	52,2	6,3	4,2
16	59,8	50,1	6,3	5,8
17	34,7	35,8	4,8	4,5
18	53,2	38,6	5,9	4
19	70,4	46,8	6,2	4,4
20	34,1	25,5	4,5	3,5
21	48,1	37,1	6,5	4,9
22	36	24,8	3,7	3
23	34,7	31,5	4,8	4
24	62,9	32,9	6,4	3,5
25	36,9	18	3,6	3,3
26	52,9	32,7	4,2	2,8
27	37,9	40,4	3,1	3,2
28	34,7	40	3,4	3,6
29	39,8	30,2	3,4	2,9
30	51	34,6	3,9	3,3
31	25,4	26,8	3,1	2,9
32	43,8	32,1	4,6	3,7
33	46,3	25,5	4,1	2,5
34	29,2	17,2	3,3	2,6
35	57,1	27,3	5,5	3,6
36	41,7	17,4	3,9	2,2
37	34,6	38	4,1	5
38	30,7	24,2	3,8	3,5
39	28,4	31,2	3,5	4
40	19,6	19,3	3,5	2,8
41	44,4	30,3	4,5	3,5
42	21,1	15,3	3,1	2,5
43	38,1	39,3	4,2	4,2
44	29,2	29,2	3,3	3,5
45	18,5	20,5	2,3	2,5
46	77,3	13,6	6,6	2,5
47	38	56,5	3,9	5

kontrol	OFY								
	lcd3	lcd28	lcd11b	mcd11b	mcd11c	mcd63	mcd54	gcd11b	gcd11c
1	9,6	4,3	6,2	46,4	13,4	1,4	2	41,8	3,8
2	9,6	2,6	3,6	38,4	11,4	1,4	1,9	30,8	3,4
3	9,1	2,8	7,3	44,6	10,9	1,4	2	37,8	3,6
4	10,3	3,8	9,5	48,7	12,3	1,4	3,3	39,7	4,3
5	14,1	2,9	4,8	39	9,7	1,4	2,9	18,1	2,4
6	11,1	31	4,9	44,9	12,1	1,4	3,6	31,8	3,5
7	11,1	3,4	7,4	33,3	10,5	1,3	2,8	31,9	3,9
8	9,9	3,4	6,1	25,5	8,3	1,3	2,4	33,9	3,4
9	7,8	4,1	5	28,1	11,3	1,3	2,3	31	3,2
10	10,9	2,8	5,5	41,3	13,3	1,3	1,8	32,1	3,2
11	10,8	3,6	6,2	32,1	10,7	1,3	3,2	27,9	3,5
12	11,5	3,1	6,3	34,4	9,4	1,3	2,7	12	2,1
13	11,3	2,4	5,8	43,8	9,6	1,3	2,4	36,7	2,8
14	11,4	3,2	8,1	38,7	13,1	1,3	2,5	42,2	4,7
15	13,1	3,2	7,8	53,1	11,7	1,3	2,2	34,6	3,3
16	10	2,3	4,7	35,8	9,6	1,4	3,7	31	3,6
17	10,1	4,2	6,7	45	17,2	1,4	4,6	45	4,5
18	19	4	7	63,1	24,6	1,4	2,8	46,4	3,3
19	10,2	3,2	6,6	45,5	12,4	1,4	2,6	24,2	2,7
20	11	4	4,7	35,7	8,5	1,5	2	32,5	3,1
21	6,9	1,9	10,4	79,9	31,7	1,5	3,7	62,9	7,8
22	9,1	4,6	5,9	56,9	12,4	1,5	4,2	44,5	4,5
23	11,9	2,8	6,3	46,9	13,3	1,5	1,9	44,1	3,9
24	11,4	2,2	6,8	40,5	10,7	1,5	2,6	34,6	3,5
25	8,7	3,6	6	44,5	12,1	1,6	2,2	41,6	3,9
26	10,5	2,8	5,3	33,7	9,4	1,6	2,9	16,5	2,3
27	10,9	4,4	6,1	38,9	11,1	1,6	3,7	35,5	3,4
28	10,4	3	4,8	36,3	13,1	1,6	3,2	54,3	5,1
29	10,2	4,4	6	39,8	11,2	1,4	3,5	44,5	3,5
30	9,6	3,4	6	33,8	11,8	1,4	2,6	19,9	2,2
31	11,6	3	7,2	36	10,1	1,4	2,2	21,8	3,3
32	12,9	4,2	5,7	51,7	14,3	1,4	2,4	52,1	4,3
33	8	2,7	4,6	22,7	7,6	1,4	2,7	14,5	2,4
34	7,9	2,8	6	31,8	6	1,3	2,9	10,4	2,1
35	7,1	2,2	5,1	31,6	10,5	1,3	3,7	15,3	2,4
36	9,9	2,9	6,7	39,9	12,4	1,3	2,1	22,1	3
37	9,7	4,2	5,7	50,9	11,5	1,5	3,5	40,2	3,7
38	13,4	4,7	8	44,3	13,5	1,5	2,8	48	4,6
39	8	3,8	5,3	36	10,5	1,4	2,7	36,7	3,4
40	9,5	3,7	8,8	37	10	1,4	2,1	38	3,5
41	10	2	7,5	32,5	8	1,4	1,7	16,2	3
42	7,7	2	7,5	32,5	13	1,4	1,7	16,2	2,8
43	6,8	3,4	29,2	42	17	1,4	2,3	22,7	2,4
44	6,8	3,4	6,3	29,2	11	1,4	2,3	22,7	3
45	6,8	3,4	6,3	29,2	11	1,4	2,3	22,7	3
46	6,5	3,5	7,1	19	7	1,3	1,8	9,4	2,5
47	6,5	3,5	7,1	19	6	1,3	1,8	9,4	2,7

## EK-2. BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı metabolik sendromlu hastalarda statin tedavisinin inflamasyon üzerine etkileridir.

Bu araştırma klinik bir araştırmadır. Klinik araştırmalarda yalnızca katılmayı kabul eden hastalar yer alabilirler. Metabolik sendrom kalp damar hastalıkları ve diyabet için yüksek risk oluşturmaktadır. Metabolik sendrom için risk faktörleri kan şekeri yüksekliği, obezite, hipertansiyon ve lipid bozukluklarıdır. Bu çalışmada metabolik sendromlu hastalarda kolesterol yüksekliğinin tedavisinin bu risk faktörleri üzerinden etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu araştırmada size kolesterol yüksekliğinizden dolayı kolesterol düşürücü ilaç tedavisi uygulanacaktır. Bu araştırmada yer almanız öngörülen süre altı hafta olup, araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı elli'dir.

Bu araştırma ile ilgili olarak size önerilen ilacın düzenli ve hergün akşam bir adet alınması, beraberinde alkol kullanılmaması, tedavi sonrası ilaç kutularının geri getirilmesi sizin sorumluluklarınızdır.

Bu araştırmada sizin için ilaca bağlı olarak vücudunuzda döküntüler, kas ağrıları, laboratuvar testlerinde karaciğer enzim testlerinde bozulma gibi riskler ve rahatsızlıklar söz konusu olabilir; ancak sizin için beklenen yararlar bu saydığımız yan etkilere oranla çok yüksektir.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar kliniğimiz tarafından karşılanacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05332643304 no.lu telefondan Dr Tolga Onuk'a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve

resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

### **Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

### **Gönüllünün,**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

### **Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

### **Açıklamaları yapan araştırmacının,**

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

**EK-3. ETİK KURUL ONAYI**

**T.C.**  
**ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ**  
**Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu**

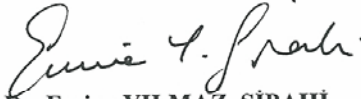
**TOPLANTI TARİHİ** : 06.12.2007  
**TOPLANTI NO** : 2007/09

**KARARLAR :**

31- Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığının “ Metabolik Sendromlu hastalarda statin tedavisinin inflamasyon üzerine etkileri” konulu başvurusunun Etik kurallara uygun olduğuna,

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

**A S L I G İ B İ D İ R**

  
**Doç.Dr. Emine YILMAZ SİPAHİ**  
**Hastane Etik Kurulu Başkanı**