

PINAR ÇETİNALP DEMİRCAN İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2006

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

OBEZ KADINLARDA HDL'NİN OKSİDASYONA
KARŞI KORUYUCULUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

PINAR ÇETİNALP DEMİRCAN

DANIŞMAN

PROF.DR. SELDAĞ BEKPINAR

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

İSTANBUL-2006

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

12 / 12 / 2006


Prof. Dr. Emine Kökoğlu
Enstitü Müdürü

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı : Biyokimya
Programın seviyesi : Yüksek Lisans Doktora
Anabilim Dalı : Biyokimya
Tez Sahibi : Pınar ÇETİNALP DEMİRCAN
Tez Başlığı : Obez Kadınlarda HDL'nin Oksidasyona Karşı Koruyuculuğunun Değerlendirilmesi
Sınav Yeri : İstanbul Tıp Fakültesi Biokimya Anabilim Dalı
Sınav Tarihi : 05 / 12 / 2006

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı

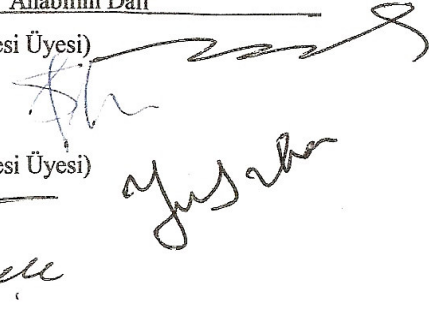
1. Prof. Dr. Müjdat UYSAL (Tez İzleme Komitesi Üyesi)

2. Prof. Dr. Seldağ BEKPINAR (Danışman)

3. Prof. Dr. Yusuf ORHAN (Tez İzleme Komitesi Üyesi)

4. Prof. Dr. Ahmet BELCE

5. Prof. Dr. Ayşen YARAT



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Pınar Çetinalp Demircan



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince tecrübe ve bilgisini esirgemeyen, tezimin hazırlanmasındaki tüm aşamalarda değerleri yardımları ve desteğini daima hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Seldağ Bekpınar'a,

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma imkanı bulduğum değerli hocam Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Müjdat Uysal'a,

Eğitimim boyunca değerli bilgileri ve desteğini hissettiğim tüm hocalarım ve arkadaşlarıma,

Sabır ve sevgiyle daima benim yanımda olan ve destekleyen biricik ailem, eşim ve kızıma,

Sonsuz teşekkür ederim

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından T-377/08032004 nolu proje olarak desteklemiştir.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	II
BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TABLolar LİSTESİ	VI
ŞEKİLLERLİSTESİ.....	VIII
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	IX
ÖZET.....	X
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 OBEZİTE VE İNFLAMASYON.....	3
2.2 ADİPONEKTİN.....	6
2.3 PARAOKSONAZ (PON).....	11
2.4 APOPROTEİN A1(APOA1).....	13
2.5 TROMBOSİT AKTİFLEYİCİ FAKTÖR ASETİL HİDROLAZ (PAF-AH).....	15
2.6 C REAKTİF PROTEİN (CRP).....	16
2.7 SERUM AMİLOİD A (SAA).....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1 Olgular.....	20
3.2 Andropometrik Ölçümler.....	20
3.3 Biyokimyasal Analizler.....	21
3.4 İstatistiksel Analizler.....	26
4. BULGULAR.....	27
5.TARTIŞMA.....	53
KAYNAKLAR.....	58
ETİK KURUL KARARI.....	83
ÖZGEÇMİŞ.....	84

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4.1 Obez grubunun andropometrik ölçümleri ve kan basıncı.....	30
Tablo 4.2 Obez grubunun glikoz, insülin, HOMA ve lipit profili değerleri.....	32
Tablo 4.3 Obez grubunun antioksidan ve anti-inflamatuar göstergeleri.....	34
Tablo 4.4 Obez grubunun inflamatuvar göstergeleri.....	36
Tablo 4.5 Kontrol grubunun andropometrik ölçümleri ve kan basıncı.....	38
Tablo 4.6 Kontrol grubunun glukoz insülin, HOMA ve lipit profili değerleri.....	40
Tablo 4.7 Kontrol grubunun antioksidan ve antiinflamatuvar göstergeleri.....	42
Tablo 4.8 Kontrol grubunun inflamatuvar göstergeleri.....	44
Tablo 4.9 Kontrol ve obez gruplarının andropometrik ölçümleri ve kan basınçları....	46
Tablo 4.10 Kontrol ve obez gruplarının glikoz intoleransı ve lipit profili değerleri....	46
Tablo 4.11 Kontrol ve obez gruplarının antioksidan ve antinflamatuvar göstergeleri.	47
Tablo 4.12 Kontrol ve obez gruplarının inflamatuvar göstergeleri.....	47
Tablo 4.13 Parametreler arası pearson korelasyon analizi sonuçları.....	48
Tablo 4.14 Kontrol ve obez grupta BMI ilişkili değişkenlerin linear regression analizi.....	49
Tablo 4.15 Kontrol ve obez grupta HOMA ile ilişkili değişkenlerin linear regression analizi.....	49
Tablo 4.16 Kontrol ve obez grupta log TNF- α ile ilişkili değişkenlerin linear regression analizi.....	50
Tablo 4.17 Kontrol ve obez grupta adiponektin ile ilişkili değişkenlerin linear regression analizi.....	50
Tablo 4.18 Kontrol ve obez grupta lagtime ile ilişkili değişkenlerin linear regression analizi.....	51

Tablo 4.19 Kontrol ve obez grupta HDL ile ilişkili değişkenlerin linear regression analizi.....	51
---	----

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.2.1 Adiponektin'in yapısı.....	6
Şekil 2.2.2 Adiponektinin vücuttaki etki mekanizmaları.....	10
Şekil 3.3.8.1 Normal bir kişiye ait izole LDL'de CuSO ₄ ile uyarılan dien konjugat absorbans-zaman ilişkisi.....	25
Şekil 4.1 PON1'in paraoksonaz aktivitesinin HDL ile ilişkisi.....	52
Şekil 4.2 PON1'in arilesteraz aktivitesinin HDL ile ilişkisi.....	52

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AMPK.....	AMP ile aktiflenmiş protein kinaz
BMI.....	Vücut kütle indeksi
CRP.....	C reaktif protein
HDL.....	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
IAF.....	Karın içi yağ hacmi
IL-6.....	İnterlökin-6
LDL.....	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LPS.....	Lipopolisakkarit
MCP-1.....	Monosit kemoatraktan protein-1
PAF-AH.....	Trombosit aktifleyici faktör asetil hidrolaz
PAI-1.....	Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PON.....	Paraoksonaz
PPAR- α	Peroksizom proliferatör ile aktiflenmiş reseptör- α
SAA.....	Serum amiloid A
TG.....	Trigliserit
TNF- α	Tümör nekroz faktör- α
TZD.....	Tiazolidindion
VLDL.....	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

ÖZET

Çetinalp Demircan, Pınar. (2006). Obez Kadınlarda HDL'nin koruyuculuğunun değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Gelişmekte olan ülkelerde obezite sıklığı ve obeziteye bağlı çeşitli komplikasyonlar giderek artmaktadır. Obez kişilerde gelişen en önemli komplikasyonlar ise insülin direnci ve ateroskleroza duyarlılığın artmasıdır. Obeziteye bağlı insülin direncinin ortaya çıkmasında yağ dokusunda gelişen inflamasyon çok önemli rol oynamaktadır. Obez kişilerde yağ dokusundan salınan TNF- α ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteçlerin arttığı, fakat adiponektin gibi insülin direnci ve ateroskerozu önleyici proteinlerin azaldığı bildirilmiştir.

Obez kişilerin ateroskleroza duyarlılığında artışta serum lipid düzeylerindeki değişimler ve oksidatif stresin etkili olabileceği varsayılmaktadır. Obezlerde trigliserit düzeylerinin arttığı, HDL-kolesterol düzeylerinin azaldığının belirlenmesine karşın HDL'ye antioksidan özellik kazandıran enzim ve proteinlerin obeziteyle ne yönde değişim gösterdiği açık değildir.

Çalışmamızda, 50 diyabetik olmayan premenapozal obez kadın ve 41 sağlıklı kontrolde andropometrik ölçümler, glikoz, insülin, HOMA, lipit profili, adiponektin, bazı inflamatuvar belirteçler, HDL'ye antioksidan özellik kazandıran proteinler ölçülmüş ve izole edilen LDL'nin in vitro koşulda oksidasyon kinetiği incelenmiştir.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, obez grupta plazma adiponektin düzeylerinin azaldığı, kalp hastalığı risk belirteçlerinden olan hs-CRP düzeylerinin arttığı bulunmuştur. Obez grupta belirgin insülin direncinin geliştiği saptanırken, HDL düzeylerinde ve HDL'nin temel proteini olan Apo A düzeylerinde azalma, trigliserit düzeylerinde ise artış belirlenmiştir. Ancak HDL'ye antioksidan özellik kazandıran PON-1, PAF-AH aktivitelerinde ve serüloplazmin düzeylerinde ve ayrıca LDL'nin oksidan strese cevabında bir değişim bulunamamıştır.

Sonuç olarak, obez kişilerde belirgin insülin direnci, dislipidemi ve düşük seyirli inflamasyon gelişirken, LDL'nin oksidasyona eğiliminde artış gözlenmemiştir.

Anahtar kelimeler: Obezite, inflamasyon, adiponektin, HDL, LDL.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından T-377/08032004 no'lu proje olarak desteklemiştir.

ABSTRACT

Çetinalp Demircan, Pinar (2006). The evaluation of prevention of HDL against oxidation in obese women. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Biochemistry Phd thesis.

Obesity prevalence and several complications linked to obesity have gradually increased in developing countries. Main obesity associated- complications have been insulin resistance and tendency to atherosclerosis.

Low-grade inflammation of adipose tissue has been accepted to subsequently lead to insulin resistance. In adipose tissue, the production of several proinflammatory markers such as TNF- α and IL-6 increase, however productions of protective proteins against insulin resistance and atherosclerosis such as adiponectin decrease with increasing obesity.

Dyslipidemia and oxidative stress have been supposed to have a role in increased tendency to atherosclerosis in obese subjects. Although obesity was reported to be associated with increased triglyceride levels and decreased HDL-cholesterol levels, the effects of obesity on HDL-associated proteins with antioxidant effects have not been firmly established.

In this study, we investigated anthropometric measurements, glucose, insulin, HOMA, lipid profile, adiponectin, some inflammatory markers, HDL-associated antioxidant proteins and the susceptibility of isolated LDL to in vitro oxidation in 50 non-diabetic premenopausal obese women and 41 healthy subjects.

We observed that plasma adiponectin levels were diminished but hs-CRP and triglyceride levels were elevated with increasing obesity. Obesity also appeared to be involved in the development of insulin resistance. Although a decrement in plasma HDL and apo AI levels was found in obese subjects, no significant differences in PON-1 and PAF-AH activities and seruloplasmin levels and antioxidant potential of LDL were detected between two groups.

As a result, obese women have profound insulin resistance, dyslipidemia and low-grade inflammation. However, increase in the susceptibility of LDL to oxidation was not observed in obese subjects.

Key words : Obesity, inflammation, adiponectin, HDL, LDL.

This study was supported by The Research Support Unit of İstanbul University as the project no T-377/08032004 groups.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite son yılların önemli bir sağlık sorunudur. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde obezite sıklığı ve obeziteye bağlı çeşitli komplikasyonlar giderek artmaktadır. Dolayısıyla obeziteye bağlı olarak gelişen metabolik sorunlar önemli bir sağlık problemi oluşturmaktadır (107,184).

Obez kişilerde gelişen en önemli komplikasyonlar ise insülin direnci ve ateroskeroza duyarlılığın artmasıdır. Obezitede insülin direncinin ortaya çıkmasında yağ dokusunda gelişen inflamasyon çok önemli rol oynamaktadır (82), bu inflamasyon da obezlerde tümör nekroz faktör- α 'yı (TNF- α) indüklemekte fakat insülin direnci ve ateroskleroza önleyici bir yağ dokusu proteini olan adiponektin ekspresyonunu baskılamaktadır (92,3). Adiponektin düzeylerindeki azalma, dokuların glikoz kullanımını baskılayarak insülin direncinde artışa neden olmaktadır (64).

Diyabetik olmayan obezlerde ateroskleroz oluşumunun normal kişilere oranla daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür. Bunun nedeni pek bilinmemekle birlikte, serum lipit düzeylerindeki değişimler ve oksidatif stresin etkili olabileceği varsayılmaktadır. Diyabetik olmayan obezlerde serum total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinin değişmediği, buna karşın trigliserit (TG) düzeylerinin arttığı, HDL-kolesterol düzeylerinin ise azaldığı bulunmuştur (35). Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), tersine kolesterol transferinde oynadığı rolle ve içerdiği antioksidan proteinler yoluyla ateroskleroz gelişimini önleyici bir lipoprotein molekülü olarak tanımlanmaktadır. HDL yapısında yer alan paraoksonaz (PON) ve trombosit aktifleyici faktör asetil hidrolaz (PAF-AH) gibi antioksidan etkili proteinler oksitlenmiş fosfolipitleri uzaklaştırarak, transferin ve serüloplazmin gibi proteinler ise oksidatif etkili metalleri bağlayarak antioksidan potansiyele katkı yapmaktadır (9,156,143). Diyabetik olmayan obez kişilerde HDL'de yer alan PON-1, PAF-AH ve serüloplazmin gibi antioksidan proteinlerde bir değişiklik olup olmadığı bilinmemektedir. Ateroskleroz patojenezinde çok etkili bir faktör olarak benimsenen LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) oksidasyonunun da ne yönde değiştiği de açık değildir.

Bu nedenle çalışmamızda diyabetik olmayan obez kişilerde öncelikle bir insülin direnci gelişip gelişmediğini belirlemek ve bu kişilerde genel inflamasyon göstergelerinin yanısıra, HDL'ye bağlı PON-1, PAF-AH aktivitelerinin ve serüloplazmin düzeylerinin değişip değişmediğini, LDL'nin in vitro koşullarda oksidasyon kinetiğini inceleyerek LDL'de

oksidatif bir değişim olup olmadığını araştırmak istedik. Ayrıca HDL'nin protein ve kolesterol içeriği ile yapısındaki enzim aktivitelerinin obezite, insülin direnci ve inflamasyon göstergeleri ile bir korelasyon gösterip göstermediğini saptamak istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 OBEZİTE VE İNFLAMASYON

Obezite 21. yüzyılın salgın hastalığı olarak kabul edilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde obezite prevalansı ve obeziteye bağlı komplikasyonlar giderek artmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü, dünya üzerinde 1 milyardan fazla overweight yani vücut kütle indeksi (BMI) $>27 \text{ kg/m}^2$ olan kişilerin bulunduğunu, bunların 300 milyonunun obez (BMI $>30\text{kg/m}^2$) olduğunu ortaya koymuştur. 2001'de Amerika'da yetişkinlerin %20.9'u obez olarak sınıflandırılmıştır (107). Obez ve overweight kişilerde, Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon (HT), inme, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, artrit, astım ve bazı kanser tipleri gibi bir çok kronik hastalık riskinin arttığı belirtilmiştir (184,107).

Son yıllara kadar obeziteye bağlı komplikasyonların ortaya çıkmasında yağlanmanın kendisinin rol oynadığı düşünülmekteydi. Yağ depolama özelliklerinin dışında, adipositler hakkında çok az şey biliniyordu. Ancak bugün adipoz dokunun, iyi veya kötü etkilere sahip, metabolizmayı kontrol eden bir endokrin organ olduğu bilinmektedir. Sağlıklı bir yaşam için adipoz doku gereklidir. Hiç yağ dokusu içermeyen (lipoatrofik) fare modelleri oluşturulduğunda, bunlarda insülin direnci, hiperglisemi, hiperlipidemi ve karaciğer (KC) yağlanması geliştiği, sağlıklı farelerden elde edilen adipoz dokunun transplantasyonu sonucu bu bulguların büyük ölçüde normale döndüğü gösterilmiştir (51,148). Yağ dokusu hücreleri (adipositler) hakkındaki değerlendirmeler, onların metabolizma, enerji sağlanması ve yağ depolanmasının regülasyonundaki hormonal rolünün ortaya çıkmasıyla dramatik olarak değişmiştir. Bugün artık adipoz dokudan, çeşitli metabolik fonksiyonları otokrin, parakrin ve endokrin tarzda etkileyebilen, adipokin adlı çok sayıda proteinin sekrete etmektedir. Farklı fonksiyonlara sahip 50 den fazla adipokin teşhis edilmesine rağmen, adiponektin ve leptin en çok araştırılan adipokinlerdir. Kişi kilo almaya başladığında ve adipositleri genişlediğinde, adipoz doku sistemik metabolizmayı etkileyebilen moleküler ve hücresele değişimlere uğrar. Adipositlerden serbest yağ asidi ve gliserol salınımı artar. Dolaşımda artmış yağ asitlerinin kas gibi dokularda insülin direncini ilerlettiği iyi bilinmektedir. Adipoz dokudan serbest yağ asidi salınımındaki artışın sebeplerinden biri perilipin ekspresyonundaki değişimdir. Perilipinler, adipositlerde TG damlaları yüzeyinde bulunan fosfoproteinlerdir ve lipazların

TGleri hidroliz etmesini önler (194). Obez kişilerde, adipositlerin gelişmesinin yanısıra perilipin eksikliğine bağlı lipoliz hızının arttığı saptanmıştır (176).

Adipoz doku, artan obeziteyle orantılı olarak çeşitli proinflamatuvar faktörler oluşturur. Normal kilolu kişiler ile karşılaştırıldığında, obez kişilerin TNF- α , interlökin-6 (IL-6), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), nitrit oksit sentaz (iNOS), transforming growth faktör- β 1 (TGF- β 1), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), doku faktörü gibi proinflamatuvar proteinleri daha fazla eksprese ettikleri gösterilmiştir (6, 48, 144, 128, 142, 141, 140). Adipoz dokuda makrofaj sayısı da obeziteyle birlikte artar. Normalde adipoz doku hücrelerinin % 5 ila 10'unu oluşturan makrofajlar, kilo alımını takiben makrofaj infiltrasyonu sonucu adipoz doku hücrelerinin % 60'ını oluşturabilir (179). Adipoz doku makrofajları ölmekte olan adipositleri temizlemek üzere fonksiyon gösterir.

Obez kişilerin adipoz dokusunda oluşan sitokinlerin çoğu makrofaj kaynaklıdır. Adipoz doku makrofajlarının hemen tüm TNF- α ekspresyonundan, IL-6 ve iNOS ekspresyonlarının önemli bir kısmından sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (179). Obez farelerin adipoz dokusunda, inflamasyona spesifik genlerin ekspresyonundaki artışı takiben, insülin düzeylerinin arttığı, bu farelere insülin duyarlılığını artıran ilaç olan roziglitazon uygulandığında bu genlerin ekspresyonun azaldığı gösterilmiştir (186). İnsülin direnci gelişiminden önce bu inflamatuvar proteinlerin kronolojik artışı, obeziteyle ilgili komplikasyonların gelişiminde, adipoz doku inflamasyonunun önemini vurgulamaktadır. Obezlerde bazı sitokinlerin bir adipokin olan adiponektin ekspresyonunu azalttığı düşünülmektedir. Adiponektin, TNF- α ile uyarılan monosit adezyonu ve adezyon molekül ekspresyonunun güçlü bir inhibitörüdür (118). Bu da obezite ve ateroskleroz arasındaki bağlantıyı kısmen açıklayabilir.

Tip2 diyabetiklerde ve diyabetik olmayan kişilerde, adipoz doku TNF- α konsantrasyonunun obezite ve insülin direnciyle pozitif korelasyonları saptanmıştır (63,74). Obez kadınlarda, adipoz doku TNF- α ekspresyonu, plazma glikoz, insülin ve TG düzeyleri ile korele bulunmuştur (62). TNF- α lipolizi artırır. Bunda kısmen perilipin üzerine etkisi sorumludur (156). Lipoliz sonucu kana geçen serbest yağ asitlerinin kas ve KC üzerine etkileri sonucu sistemik insülin direnci gelişebilir. Keza TNF- α , adiponektin düzeylerine etkisi yoluyla da insülin direnci gelişmesine yol açabilir (3). Böylece adipoz doku TNF- α 'sı

lokal olarak adipoz dokuyu etkileyerek, sonuçta periferel dokularda insülin direncine neden olabilir.

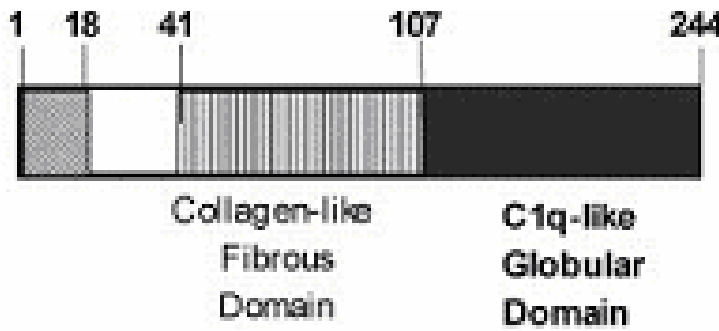
Obez kişilerin adipoz dokusunda IL-6 ekspresyonunun arttığı, periferel adipositlere nazaran, visseral adipositlerde daha fazla IL-6 oluştuğu belirlenmiştir. Tüm vücutta IL-6 oluşumunun % 30 dan fazlası adipoz doku kaynaklıdır (106). Ancak adipoz doku kaynaklı IL-6 nın % 90 dan fazlası adiposit dışı hücreler tarafından oluşturulur (48). Obez kişilerde, plazma IL-6 düzeylerinin arttığı gösterilmiş, buna karşın otokrin ve parakrin etkili TNF- α 'nın plazma düzeylerinde artış belirlenmemiştir (106). IL-6'nın lipoliz ve yağ asidi oksidasyonunu arttırdığı, plazma düzeylerinin insülin direnciyle korelasyon gösterdiği bulunmuştur (169).

Obezlerde gözlenen sistemik inflamasyon şüphesiz yalnız adipoz dokudan kaynaklanmaz, KC ve diğer inflamatuvar dokuların da katkısı olabilir. Örneğin sistemik inflamasyonun markerı olan C reaktif protein (CRP)'nin KC'de ekspresyonu IL-6 tarafından uyarılır. Visseral adipoz doku kaynaklı IL-6, direkt portal sisteme direne olarak karaciğerde CRP oluşumunu arttırabilir (193). Buna ilaveten adipoz dokunun kendisinin obeziteye bağlı CRP oluşturabildiği gösterilmiştir (119). Kısaca, adipoz dokunun sistemik CRP düzeylerine katkısının sınırlı olmasına karşın, adiposit ve adipoz doku stromasından türeyen faktörler, diğer dokularda CRP oluşumunu arttırabilir. Obezite ve inflamasyon arasındaki bağlantı, klinik kilo kaybı çalışmalarında çok belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Diyet kısıtlaması, egzersiz, liposuction ile kilo kaybının, inflamasyon markerlarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (57,52). Ancak subkutan yağ dokusunun uzaklaştırılması, plazma inflamatuvar marker düzeylerini, visseral yağ dokusunun uzaklaştırılması kadar etkilememiştir (78).

Diğer bir çalışmada gastrik bypass cerrahisinden 14 ay sonra, IL-6 ve CRP düzeylerinin azaldığı, insülin duyarlılığının arttığı ve diyabetin hafiflediği belirlenmiştir (82). Bu bulgular yalnız adipoz dokunun sistemik inflamasyona katkısını değil, aynı zamanda kilo kaybının sağlıklı yaşam üzerine olumlu etkisinde inflamatuvar sinyallerin azalmasının rolü olduğunu vurgulanmaktadır.

2.2 ADİPONEKTİN

Adiponektin yalnızca adipositlerde oluşan 244 amino asitli ve 30 kDa boyutunda bir proteindir. Çeşitli araştırmacı gruplar tarafından compleman-related protein 30 (ACRP 30), adipoQ ve gelatin-binding protein-28 (GBP-28) gibi farklı şekilde isimlendirilmiştir. Ancak en yaygın olarak adiponektin kullanılmaktadır. Adiponektin geni kromozom 3q27 üzerinde lokalize olup, 3 ekzon ve 2 intron içerir. Adiponektin monomer proteini 4 bölgeden oluşmuştur. Bunlar; proteini hücre dışına yönlendiren kısa bir sinyal peptid, türler arası benzerlik göstermeyen değişken bölge, kollajen benzeri fibröz bölge ve kompleman protein C1q benzeri globüler bölgedir.



Şekil 2.2.1: Adiponektinin yapısı

Amino asit dizilimleri farklı olmasına karşın TNF- α ve adiponektinin globüler bölgesinin tersiyer yapıları birbirine benzemektedir. Adiponektin monomerleri daha büyük yapılar oluşturmak üzere biraraya gelme eğilimindedirler. Başlangıçta 3 adiponektin monomeri trimer oluşturmak üzere biraraya gelir. Bu trimerler hegzamer (180kDa) veya 4 ila 6 trimerden oluşmuş oligomerlere (>400kDa) assosiyasyon gösterir (145,121). Hegzamer formuna LMW form (düşük molekül ağırlıklı form), oligomer formuna ise HMW form (yüksek molekül ağırlıklı form) denir. Oligomerizasyona 39. sistein kalıntıları arasında kurulan disulfid bağları aracılık eder (121). Hücre içinde adiponektinin HMW formu, dolaşımında LMW formu baskındır (3). Adiponektinin monomer formuna plazmada rastlanmaz (121). Adiponektin'in HMW formunun proteinin asıl aktif formu olduğu ve total adiponektinden ziyade HMW ve total adiponektin (HMW+LMW) arasındaki oranın adiponektinin insülin hassasiyeti üzerine

etkisini yansıttığı bildirilmiştir (122). Adiponektin proteolize uğradığında yalnız globüler baş kısmını bulunduran globüler formu oluşur (49).

Adiponektin adipositlerde fazla miktarda eksprese olur ve dolaşıma salınır. Plazma düzeyi 5-30 µg/ml kadardır ve plazma proteinlerinin %0,01 ini oluşturur (6). Plazma düzeyi seksüel dimorfizm gösterir. Erkeklere nazaran kadınlarda %40 daha yüksek düzeyde bulunur (6,28). Bu farklılık androjenlerin adiponektin üzerine inhibitör etkisinden kaynaklanır (113).

Şimdiye kadar 2 adiponektin reseptörü (adipoR) tanımlanmıştır. Bu reseptörler 7 transmembran bölge içermelerine karşın, yapı ve fonksiyonca G proteinle kenetlenen reseptörlerden farklıdır (190). Başlıca kaslarda eksprese olan Adipo R1 adiponektinin globuler formu ile etkileşirken, başlıca KC'de bulunan AdipoR2, posttranslasyonel olarak glikozillenmiş ve hidrosillenmiş full-length adiponektin ile etkileşir (177). Bu reseptörlerin, pankreatik β hücrelerinde (75), makrofajda ve aterosklerotik lezyonda (27), beyinde (190) ve endotel hücrelerde (108) eksprese olduğu da gösterilmiştir. Adiponektinin etkisini direkt ve indirekt mekanizmalar aracılığı ile gösterdiği düşünülmektedir:

Adiponektin, Adipo R1 (kaslarda) ve Adipo R2 (KC'de) reseptörleri aracılığı ile direkt etki göstererek;

- Kaslara glikoz alımını artırır.
- Kaslarda ve KC'de yağ asidi oksidasyonunu artırır (49,190), bu organlarda TG içeriğini azaltır, plazma serbest yağ asidi düzeyini düşürür.
- Kaslarda ve KC'de insülin sinyalleşmesinde görevli insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini artırır (153).
- KC'de glikoneojenik enzimlerin ekspresyonunu azaltır ve KC'den glikoz salınımını azaltır (29).

Kas ve KC'de adiponektin, yukarıda bahsedilen etkilerini AMP ile Aktiflenmiş Protein Kinaz (AMPK), Peroksizom Proliferatör ile Aktiflenmiş Reseptör-α (PPARα) ve p38 Mitojenle Aktiflenmiş Protein Kinaz (p38MAPK) sinyal yollarını aktifleyerek sergiler. Adiponektin bu mekanizmalar yoluyla insülin duyarlılığını artırır.

Öte yandan, adiponektin indirekt etkisini büyük ölçüde TNF-α düzeylerini modüle ederek gösterir. Adipoz dokuda TNF-α ve adiponektin ekspresyonları arasında güçlü ters

korelasyon saptanmıştır (92,3). Adiponektin eksik farelerde adiposit TNF- α mRNA ve plazma TNF- α düzeylerindeki artışın, adiponektini oluşturan adenovirüsün injeksiyonu ile baskılandığı gösterilmiştir (98).

Adiponektinin çoğu antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkilerini TNF- α ekspresyonunu baskılayarak sergilediği düşünülmektedir. Adiponektinin antiaterojenik etkileri in vitro ve deneysel çalışmalar ile belirlenmiştir. Bu çalışmalarda, adiponektinin;

- endotel hücrelerde, TNF- α ile uyarılan vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1), E-selektin ve intrasellüler hücre adesyon molekülü (ICAM-1) gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu inhibe ederek, monosit adezyonunu baskıladığı (118, 116),
- makrofajlarda SR-A gen ekspresyonunu ve köpük hücre oluşumunu azalttığı (116, 191),
- eksikliğinin, deneysel vasküler hasara cevapta neointimal oluşumu iki kat arttırdığı saptanmıştır (83).

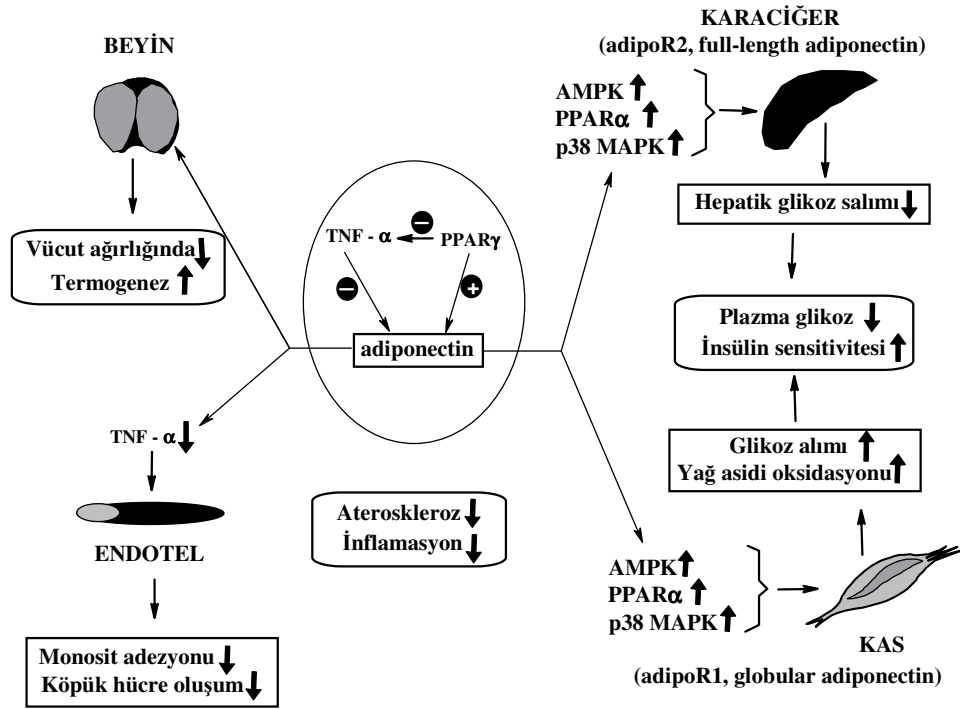
Adiponektin obezlerde azalan tek adiposit kaynaklı proteindir. Düzeyleri vücut yağ dağılımıyla da farklılık gösterir. Visseral yağlanmanın adiponektin düzeylerinde daha fazla azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (152). Visseral adipoz dokuda azalmış adiponektin düzeyleri, visseral obezite ve insülin direnci arasındaki assosiyasyonu açıklar. Obez kişilerde kilo kaybının, adiponektin düzeylerinde artışa neden olur (42). Visseral yağlanmanın adiponektin düzeylerinde neden olduğu değişimin mekanizması çok belirgin olmamakla beraber, yağlanma ile adipoz dokudan salınan faktörlerde artışın, bu dengesizliğe yol açtığı düşünülmektedir. Adiposit kaynaklı TNF- α daki artışın, adiponektin ekspresyonunu baskılaması nedeniyle, yağlanmaya bağlı adiponektin azalmasından başlıca TNF- α 'nın sorumlu olduğu görüşü hakimdir. Bunun yanısıra düşük plazma adiponektin düzeylerinin hiperinsülinemi ve insülin direnci ile yakın ilişkisi nedeniyle, obezlerde insülin direnci ve Tip 2 diyabet prevalansındaki artıştan, adiponektin oluşumunun baskılanması sorumlu tutulmaktadır.

Düşük adiponektin düzeyleri, insülin direnci ve Tip 2 diyabet ile birlikte seyrederek (93, 31). Diyabet başlangıcından önce, insülin duyarlılığındaki azalmaya paralel olarak

adiponektin düzeyleri azalır (64). Yüksek adiponektin düzeylerine sahip kişilerin Tip 2 diyabet gelişimine daha dirençli olduğu saptanmıştır. Bel çevresi, açlık glikoz ve açlık insülin değerlerine nazaran yüksek adiponektin düzeylerinin, Tip 2 diyabet gelişimine karşı daha koruyucu bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür (93). Bunun yanısıra, düşük adiponektin düzeylerinin, gelecekte insülin direnci ve diyabet gelişimi için bir ön marker olabileceği bildirilmiştir (31,189). Düşük plazma adiponektin düzeyleri ile kardiyovasküler hastalıklar arasında da yakın ilişki belirlenmiştir (118). Kardiyovasküler hastalığı olmayan ve yüksek plazma adiponektin düzeylerine sahip erkeklerde, miyokard infarktüsü (MI) riski daha düşük bulunmuştur (130). Bu assosiyasyonun, hipertansiyon ve diyabet gibi geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olduğu, kan lipit düzeyleri ile kısmen açıklanabildiği bildirilmiştir. Bir başka çalışmada da; diyabet, dislipidemi, hipertansiyon (HT), sigara ve BMI gibi risk faktörlerinin etkileri ayarlandığında, en düşük adiponektin değerlerine sahip kişilerde, kardiyovasküler hastalık riski 2 kat yüksek bulunmuştur (84). Ayrıca, adiponektin düzeylerinin TG ve küçük yoğun LDL ile negatif, HDL ile pozitif korele olduğu belirlenmiştir (101). Hemodiyaliz hastalarında da benzer sonuçlar elde edilmiş ve adiponektin düzeylerinde her 1µg/ml artış ile kardiyovasküler hastalık riskinin %3 azaldığı belirlenmiştir (197). Keza HT ile düşük adiponektin düzeylerini ilişkilendiren çalışmalar da vardır (1). Polimorfizm çalışmalarında, insan adiponektin geninde 8 mutasyon saptanmış ve bunlardan bazıları diyabet (57) ve hipoadiponektinemi (85) ile ilişkilendirilmiştir.

Kilo kaybı, düşük kalorili beslenme, tiazolidindion (TZD) ve roziglitazon gibi peroksizom proliferator ile aktiflenmiş receptor- γ (PPAR- γ) agonistlerinin kullanımının plazma adiponektin düzeylerinde artışa yol açtığı bildirilmiştir. PPAR- γ adiposit farklılaşmasını uyarın ve glikoz ve lipit metabolizmasını regüle eden bir transkripsiyon faktörüdür. Yağ asidi türevleri gibi endojen ve TZD gibi eksojen ligantları bulunmaktadır. Adiponektin geninin promotöründe PPAR- γ -ligant kompleksinin bağlanabileceği PPAR- γ response elementinin (PPRE) varlığı belirlenmiştir (68). Ligant bağlanarak aktiflenen PPAR- γ , retinoik X reseptörü ile heterodimer oluşturur. Diğer spesifik kofaktörlerin de toplanmasıyla birlikte DNA cevap elementlerine bağlanır. Adiponektin gibi hedef genlerin transkripsiyonunu uyarır. Bunun yanısıra PPAR- γ agonistlerinin adipoz dokuda TNF- α ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (60). Ancak, metformin gibi PPAR- α agonistlerinin adiponektin düzeyleri üzerine etkisi saptanmamıştır (30). Günümüzde, PPAR- γ agonistleri,

Tip 2 diyabetik hastalarda insülin duyarlılığını arttırmak amacıyla kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda glikoz intoleransı olan overweight kişilerde ve Tip 2 diyabetiklerde TZD ve roziglitazon tedavilerinin, adiponektin düzeylerinde artışa yol açtığı gösterilmiştir (192,30). Adiponektin düzeylerinin PPAR- γ aktivitesinin bir biyomarkeri olabileceği ileri sürülmüştür.



Şekil 2.2.2: Adiponektinin vücuttaki etki mekanizmaları

2.3 PARAOKSONAZ (PON)

Paraoksonaz ailesi 7. kromozomun uzun kolunda birbiri ardısına dizilmiş 3 genin ürünü enzimlerdir. PON1 ve PON3 KC'de eksprese olur ve kana salınır. Kanda HDL ile birlikte taşınır. PON2 ise kanda bulunmaz. KC, akciğer, beyin, kalp gibi çeşitli organlarda eksprese olan hücre içi enzimdir. Paraoksonazlar, paraoksonu metabolize edebildikleri için bu adı almışlardır. Paraokson, zirai ilaç parathionun mikrozom ile aktiflenen toksik formudur. PON ailesinden PON1, en çok araştırılmış ve etkisi en iyi anlaşılmış üyesidir. PON1, organofosfatlar (paraokson, diazokson), sinir gazı ajanları (somon ve sarin) ve aromatik esterler (fenil asetat) gibi nonfizyolojik sübstratları (38) hidroliz edebildiği gibi HDL ve LDL üzerinde bulunan okside fosfolipitleri (9), homosistein tiyolaktonu (69) da hidroliz edip etkisizleştirir. PON-1'in arilesteraz ve paraoksonaz aktiviteleri kalsiyum bağımlıdır. Kalsiyumun EGTA ve EDTA gibi antikoagülanlar ile uzaklaştırılması, enzimi inaktive eder. Ancak LDL oksidasyonuna karşı koruyuculuğunda kalsiyum gerekli olmayabilir (95). PON1 konsantrasyonu ve aktivitesi kişiler arası çok değişkenlik gösterir. Bu varyasyonu PON1 polimorfizmleri ile açıklamak kısmen mümkündür.

PON1 geninin promotor bölgesinde 4 polimorfizm saptanmıştır (89). Geni kodlayan bölgesinde de 2 polimorfik yer belirlenmiştir: 55. pozisyonda lösin (L) metiyonin (M) ile (55L>M) ve 192. pozisyonda glutamin (Q) arginin (R) ile (192Q>R) yer değiştirmiştir (2,65). 55L>M polimorfizmi, PON1'in HDL'ye bağlanmasında rol oynayan N terminal bölgesinde yer aldığından, PON1'in HDL ile bağlanmasını etkileyebilir (20). 192Q>R polimorfizmi, enzimin farklı sübstratlar ile farklı aktivite sergilemesine yol açar (2,65). 192R izoformu ile paraokson daha etkin hidroliz olmaktadır. Ancak PON1 ile fenil asetat hidrolizinde polimorfik farklılık gözlenmemiştir. Bu nedenle enzim aktivitesinin tayininde sübstrat olarak fenil asetatın kullanılması, PON1 aktivitesinin daha doğru belirlenmesini sağlar. Tüm bu polimorfizmler PON1 aktivitesi ve konsantrasyonundaki kişiler arası varyasyondan sorumlu olabilir (133). Ancak alkol ve sigara gibi çevresel faktörle de PON1 düzeylerini etkileyebilir. Sigara dumanı ekstraktlarının PON1 aktivitesini inhibe ettiği in vitro gösterilmiş (112), ayrıca sigara içenlerde daha düşük enzim aktivitesi saptanmıştır (70). Antioksidanlardan ziyade glutasyon, N-asetil sistein, merkaptoetanol ile bu inhibisyonun ortadan kalkması, enzimdeki serbest tiyollerin sigaranın inhibitör etkisinde rolü olduğunu düşündürmektedir (168). Bunun yanı sıra bira, şarap gibi alkollü içeceklerin ılımlı tüketiminin de serum PON1 aktivitesini

arttırdığı tespit edilmiştir (168). Ayrıca, statin (161) ve fibrat (123) gibi lipit düşürücü ilaçların serum PON1 aktivitesini arttırdığı rapor edilmiştir.

Akut faz cevabı sırasında PON1'in aktivite ve/veya protein düzeylerinin azaldığı, insan (86) ve hayvan (22) çalışmalarında gösterilmiştir. Ayrıca okside LDL uygulanan hepatositlerde (111) ve aterosjenik diyetle beslenen farelerin KC'inde (147) PON1 ekspresyonunun azaldığı belirlenmiştir..

İnsanda kardiovasküler hastalık sebebi olarak PON1'in genetik varyantlarının rolü çok belirgin değildir. Çeşitli polimorfik formlar, koroner kalp hastalığı ile ilişkilendirilmiş, yalnız 192R polimorfik form ile kardiovasküler hastalık riski arasında ılımlı bir assosiyasyon bulunmuştur (180). PON1 insanda kardiovasküler hastalık riski için bir marker olabilir, ancak genotipten ziyade enzim aktivitesinin risk ile çok daha fazla korele olduğu görülmektedir (91). Vaka kontrollü, prospektif çalışmalar bu hipotezi desteklemektedir. Diabetes mellitus (94), hiperkolesterolemi (97) ve renal disfonksiyon (33) gibi kardiovasküler bozukluklar ile birlikte seyreden hastalıklarda, genotipten bağımsız düşük PON1 aktivitesi belirlenmiştir. İn vitro çalışmalarda ise, HDL'ye bağlı PON1'in lipit peroksidasyonunu inhibe ettiği veya LDL'deki biyolojik olarak aktif okside lipitleri yıktığı ileri sürülmüştür (96,109). LDL oksidasyonunun köpük hücre oluşumunu ilerleten önemli bir mekanizma olduğu bilinmektedir. HDL'nin, in vitro metal iyonlarıyla uyarılmış LDL oksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (124) ki bu yol HDL'nin muhtemel kardiyoprotektif fonksiyonlarından biridir.

PON1 eksikliğinin, hiperkolesterolemik farelerde ateroskleroza arttırdığı ve okside fosfolipitlerin artışı ile birlikte seyrettiği belirtilmiştir (147). Hücre kültürü çalışmaları da bu hayvanlardan izole edilmiş LDL'nin potansiyel aterosjenik okside lipitlerce zenginleştiğini göstermişlerdir (139). Bunun yanısıra, PON1'i fazla eksprese eden farelerin aterosklozdan korunduğu ve bu hayvanlardan izole edilen LDL'nin daha az okside lipit içerdiği saptanmıştır (166). Bu gözlemler, HDL'ye bağlı PON1'in lipit oksidasyonunu inhibe ederek ateroskleroza karşı koruyucu etki gösterdiği varsayımını güçlendirmektedir. Ayrıca, HDL'nin tersine kolesterol taşınımından bağımsız bir mekanizma ile ateroskleroza etkileyebildiğini ortaya koymaktadır.

Hiperkolesterolemik hayvan modellerinde PON1'in ateroprotektif özellikleri kesin olarak gösterilmesine karşın (147,166), son yıllardaki çalışmalar, bu etkinin kesin mekanizmasını tartışmalı hale getirmişlerdir. Örneğin, saflaştırılmış PON1' de PAF-AH'ın

düşük düzeyleri saptanmış ve PAF-AH'ın biyolojik aktif okside lipitleri yıktığını ileri sürmüşlerdir (100). Buna göre, genetik fare modellerinde saptanan ateroprotektif etkiden, PON1'in fosfolipaz aktivitesinin sorumlu olmayabileceğini varsaymışlardır. Daha ileri olarak, bakır veya peroksi radikalleri ile LDL oksidasyonunun inhibisyonunda PON1'in rolü de tartışılmaktadır (160).

Bu bulgular ışığında, PON1'in kesin fizyolojik fonksiyonunun hala aydınlatılmadığı görülmektedir. Yine de farelerde yapılan genetik çalışmalar, ateroprotektif fonksiyona sahip olduğunu vurgulamaktadır.

2.4 APOPROTEİN A1 (APO A 1)

Apo A1, HDL'nin major apoproteinidir. Mekanizması tam anlaşılacakla birlikte, HDL/apo A1'in güçlü antiinflatuar ve antioksidan özelliklere sahip olduğu ileri sürülmüştür. HDL, bakteriyel LPS'ye bağlanan major kan komponentlerinden biridir (81) ve yüksek HDL düzeylerinin LPS ile uyarılan septik şoka karşı koruyuculuğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (185). HDL'nin keza CRP'nin proinflatuar aktivitesini de nötralize edebildiği (175), endotel hücreleri üzerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu baskıladığı da (14) gösterilmiştir.

Bunun yanı sıra, HDL'nin arter duvarını, ateroskleroza karşı koruduğu da bir çok çalışmada saptanmıştır. Bu korumada etkili mekanizmalardan biri, apo A1'in ABCA1 aracılığı ile hüresel kolesterol ve fosfolipitleri uzaklaştırmasıdır (18). ABCA1'in makrofajlardan kolesterolü uzaklaştırması kritik önemdedir. Çünkü lipit yüklü makrofajlar, aterosklerotik lezyonların başlıca tetikleyicisidir. Bunun yanısıra HDL partikülleri SRB1 ve ABCG1 gibi diğer hücre yüzey reseptörleri ile etkileşerek de makrofajlardan fazla kolesterolü uzaklaştırabilir. Öte yandan HDL, LDL'yi oksidasyonlara karşı korur, LDL üzerindeki lipit hidroperoksitleri (170) ve okside fosfolipitleri (109) azaltır ve okside lipitleri safrayla eliminasyonu için KC'e taşır (45). Klinik çalışmalarda plazma HDL düzeyleri ve kardiyovasküler hastalık riski arasında negatif ilişki gözlemlenmiştir.

Akut inflamatuvar cevap sırasında HDL ve/veya apoAI düzeylerinin azaldığı deneysel hayvan çalışmalarda ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir. ApoA1'in hem hepatik oluşum hızı hem de periferel katabolizma hızı HDL'nin plazma düzeylerini belirler, ancak akut

inflamasyon sırasında bu mekanizmaların ne oranda HDL düzeylerinde azalmaya yol açabildiği açık değildir. Akut faz reaktanı olan serum amiloid A'nın HDL'deki apo A1 ile yer değiştirebildiğinin in vitro saptanması, inflamatuvar koşullarda apoA1 azalmasını kısmen açıklayabilir. Bunun yanısıra, inflamasyon sırasında HDL ve/veya apoA1 önemli oranda yapısal değişime de uğrar. Bu yapısal değişimin, onun fonksiyonel özelliklerini de değiştirmesi muhtemeldir.

Miyeloperoksidaz ile oksitlendiğinde apoA1'in anormal formlarının olduğu in vitro deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (15). Tandem mass spektrometrik analiz, lezyonda, miyeloperoksidazı HDL'nin bir komponenti olarak teşhis etmiştir (16). Bu bulgu, enzim ve lipoproteinin arter duvarında etkileştiğini göstermektedir. Miyeloperoksidaz eksik farelerde, proteinlerin klorlanması ve nitratlanmasının baskılandığı bulunmuştur (50). Bu da, klorlayan ve nitratlayan ara ürünlerin oluşumunda miyeloperoksidazın katkısını ortaya koymaktadır. 3-klorotirozin ve 3-nitrotirozin, dolaşımdaki HDL'de saptanmış ve bu okside amino asit düzeyleri, koroner arter hastalarından izole edilen HDL'de yüksek bulunmuştur (16,195). Bu gözlemler, klorlanmış ve nitratlanmış HDL düzeylerinin ateroskleroz için yeni bir marker olabileceği ihtimalini güçlendirmektedir. Hipoklorit (HOCl) veya miyeloperoksidaza (insanda HOCl oluşturduğu bilinen tek enzimdir) maruz kalmış HDL/apoA1'in, hücrelerden ABCA1 yoluyla kolesterolü uzaklaştırma etkinliğinin azaldığı saptanmıştır (16). Klorlanmış HDL, arter duvar hücrelerinden ABCA1 aracılığı ile kolesterol uzaklaştırılmasını baskılayarak aterosklerozu ilerletebilir.

Birarada değerlendirildiğinde bu çalışmalar, HDL ve/veya apoA1'in arter duvarını aterojeneze karşı koruyan direkt antiinflamatuvar etkiye sahip olduğunu, HDL ve/veya apoA1'i nitelik ve nicelik olarak değiştiren çeşitli inflamatuvar olayların, ya aterojenik partikül yada arteryal makrofajlardan kolesterolün uzaklaştırılmasını engelleyerek, aterojenezde direkt rol oynayabileceğini göstermektedir.

2.5 TROMBOSİT AKTİFLEYİCİ FAKTÖR-ASETİL HİDROLAZ (PAF-AH)

PAF-AH, monosit-makrofaj serisi hücreler, T lenfositler ve mast hücreleri tarafından salınan 441 amino asitli bir enzimdir (150,8). PAF-AH hem güçlü bir proinflammatuvar lipid mediatörü olan PAF'ın *sn-2* pozisyonundaki asetil grubunu, hem de oksitlenmiş fosfolipitlerin *sn-2* pozisyonundaki oksitlenerek kısalmış yağ asitlerini hidroliz ederek etkisiz kılar (156).

Plazmada enzimin %80'i LDL'ye bağlı olarak, geri kalanı ise HDL'ye bağlı olarak taşınır (165). Enzim proteini üzerindeki iki bölgenin (tirozin (205), triptofan (115) ve lösin (116) kalıntılarının bulunduğu bölgeler), LDL yapısındaki apo B100 ün karboksil terminali ile etkileştiği gösterilmiştir (151). LDL ve PAF-AH birlikte sekrete olmaz. Enzim plazmaya salındığında LDL'ye bağlanır. Dolaşımda LDL ve PAF-AH düzeyleri arasında güçlü korelasyon gösterilmiştir (165,17). Enzimin HDL'de daha az oranda bulunmasının mekanizması açık değildir. Ancak enzimin N-bağlı glikozilasyonu, HDL'ye bağlanmasında rol oynar. Bu karbonhidrat zincirlerinin enzimden uzaklaştırılması, katalitik aktivitesini ve LDL ile etkileşimini bozmasız iken HDL'ye bağlı miktarını arttırmaktadır (162).

Başlangıçta PAF-AH proinflammatuvar ve protrombotik özelliklere sahip PAF ve okside fosfolipitleri uzaklaştırdığından dolayı ateroskleroza koruyucu role sahip olabileceği kabul edilmiştir. Ancak klinik çalışmalar, artmış plazma PAF-AH düzeylerinin kardiyovasküler hastalık riskinin bağımsız bir ön belirteci (prediktörü) olduğunu göstermişlerdir (120,79,11,12).

Öte yandan, PAF-AH'ın kataliziyle oluşan lizofosfatidil kolinin endotel aktivasyonu, nitrik oksit (NO) oluşumunun baskılanması, hücre migrasyonunun inhibisyonu ve proliferasyon gibi aterosklerotik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir (85). Eğer arter duvarında alıkonan ve oksitlenen LDL'nin toksisitesi, kısmen biyoaktif okside yağ asitlerinin ve lizofosfatidil kolinin salınımına bağlı ise PAF-AH aktivitesinin bu toksisitede rolü olabileceği düşünülebilir. Enzim, okside fosfolipitleri yıkabilen bir ajan olduğundan ve büyük ölçüde lipoproteine bağlı olarak arter duvarına taşındığından, LDL'ye bağlı PAF-AH, LDL retansiyonundan aterosklerotik lezyonlara kadar patolojik olaylarda rol alabilir. Bu varsayım artmış enzim düzeylerinin kardiyovasküler hastalık riskini arttırmasını kısmen açıklayabilir.

Öte yandan, PAF-AH geninin G⁹⁹⁴→T nokta mutasyonundan dolayı plazma PAF-AH aktivitesindeki kaybın, aterosklerotik hastalık riskini arttırdığı Japon popülasyonunda gösterilmiştir (59,188).

Plazma ve LDL'ye bağlı PAF-AH'ın aterosklerotik hastalık riski ile ilişkisine dair tartışmalı bulgulara karşın, HDL'ye bağlı düşük düzeylerde PAF-AH'ın, antiaterojenik etkili olduğu genel kabul görmektedir. LDL ve HDL'ye bağlı PAF-AH aktiviteleri arasındaki oran, enzimin ateroskleroz üzerine net etkisini ortaya koyan önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir (165). Nitekim HDL-PAF-AH'ın plazma veya LDL'ye bağlı enzime oranında azalma, primer hiperkolesterolemik hastalarda gösterilmiş, orandaki azalma hastalığın ciddiyetiyle korele bulunmuştur (165). Bunun yanı sıra dislipidemik hastalarda statin (164) ve fenofibrat (163) tedavilerinin, plazma ve LDL'ye bağlı enzim aktivitesilerini azalttığı ve HDL'ye bağlı PAF-AH aktivitesini uyardığı gösterilmiştir.

2.6 C REAKTİF PROTEİN (CRP)

CRP, pentraksin ailesi proteinlerin bir üyesidir. Merkez poru çevreleyen non-kovalan bağlı 5 protomeren oluşur. Plazmada serbest taşınırlar, ancak okside fosfolipitler ve okside lipoproteinler ile etkileştiği in vitro gösterilmiştir (26). CRP, akut faz cevabı sırasında kompleman sistemi aktifler ve makrofajlar üzerindeki F_c reseptörlerine bağlanarak apoptotik ve nekrotik hücrelerin klirensini kolaylaştırır (174).

CRP'nin LDL gibi geleneksel risk faktörlerine kıyasla kardiovasküler riskin daha güçlü belirteci olduğu ileri sürülmüştür (137). Obezite (87,102), insülin direnci (87,102), HT (114), metabolik sendrom (158), Tip 2 diyabet (87), hipertrigliseridemi (158), düşük HDL düzeyleri (158,47) ve sigara kullanımı (47) gibi kardiyovasküler riskin arttığı çoğu koşulda CRP düzeyleri yüksek bulunmuştur. CRP'nin keza periodontal hastalıklar ve romatoid artirit gibi diğer kronik inflammatuvar koşullarda da arttığı, ancak bu koşullarda kardiovasküler hastalık riski ile daha zayıf assosiyasyon gösterdiği belirlenmiştir (71). CRP artışı ile birlikte bulunan insülin direnci, diyabet, düşük HDL, viseral obezite, HT gibi risk faktörleri metabolik sendromun komponentleridir. Metabolik sendrom komponentleri hesaba katıldığında, kardiovasküler hastalık riskinde hafifleme olmasına karşın CRP yine de prognostik bilgi sağlar (134).

Artmış CRP, gelecekte kardiyovasküler riskin güçlü markerlarından biri olarak kabul edilmesine rağmen, sebep olduğu riskin yoğunluğu tartışılmaktadır.

20 000'den fazla kişinin katılımıyla gerçekleşen, çeşitli kardiyovasküler hastalıkların değerlendirildiği ve hastaların 20 yıldan fazla takip edildiği bir çalışmada, sigara, BMI, total kolesterol gibi faktörler hesaba katıldığında, yüksek CRP düzeylerine sahip kişilerde hastalık riski 1.5 kat artmış bulunurken, yüksek kolesterollü kişilerde 2.4 kat, sigara içenlerde 1.9 kat yüksek bulunmuştur (32). Bu çalışmanın sonuçları, kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde artmış CRP düzeylerinin geleneksel risk faktörlerinden daha fazla prognostik bilgi sağlamadığı şeklinde değerlendirilmiştir. Bunun yanısıra, son yıllara ait 2 çalışmada kardiyovasküler hastalığa sahip kişilerde statin tedavisinin CRP düzeylerini düşürdüğü ve bu hastalarda klinik iyileşmenin lipit düzeylerindeki değişimden bağımsız olduğu ileri sürülmüştür (135,115). Bu bulgular ateroskleroz gelişiminde inflamasyonun rolünü ve artmış CRP düzeylerinin geleneksel risk faktörlerinden bağımsız bir marker olabileceği ihtimalini güçlendirmektedir.

CRP'nin aterojenik etkisini aydınlatmaya yönelik çalışmalar genelde in vitro hücre kültürü çalışmalarıdır. Bu çalışmalarda CRP'nin;

- Endotel hücrelerde eNOS (172) ve prostasiklin (171) gibi kardiyoprotektif molekülleri azalttığı, endotelin-1 (173), adezyon molekülleri (173,126), MCP-1 (125), IL-8 (36), PAI-1 (37) gibi aterojenik moleküllerde artışa yol açtığı,
- makrofajlarda doku faktörü (20), reaktif oksijen radikalleri (21), proinflammatuar sitokinlerin (13) oluşumunu arttırdığı,
- vasküler düz kas hücrelerinde iNOS ekspresyonunu uyardığı, NF- κ B ve mitojenle aktiflenen protein kinazı aktiflediği ve hücre proliferasyonunu ilerlettiği bildirilmiştir (55).

Ancak bu hücre kültürü çalışmalarının çoğunda, kullanılan CRP'nin saflığı incelenmemiş, yüksek düzeyde CRP kullanılmış ve sıklıkla cevabın spesifikliğini gösteren deney kontrolü yapılmamıştır. Bununla birlikte in vitro çalışmaların bulguları doğrultusunda düşünülürse, endotel hasarı, vazodilatasyonun bozulması, düz kas hücre proliferasyonu, tromboz ve plak rüptürü gibi aterosklerozun erken ve geç safhasındaki bir çok olayda CRP işe karışmış olabilir.

Aterosklerotik hayvan modellerinde CRP'nin etkisine ait az sayıda çalışma mevcuttur. Bunlardan birinde apo E eksik farelerde CRP'nin aşırı ekspresyonunun aterosklerotik lezyonları arttırdığı gösterilmiştir (127). Bir başka çalışmada ise akut iskemik hasar oluşturulan sıçan modellerinde, CRP'nin MI'ı şiddetlendirdiğini ancak infarkt boyutundaki artışın kompleman tükenmesi ile azaldığını saptamışlardır (53) ve bu bulguları CRP'nin kompleman aktivasyonu yoluyla doku hasarına neden olabildiği şeklinde yorumlamışlardır.

2.7 SERUM AMİLOİD A (SAA)

Dolaşımında önemli bir kısmı HDL'ye bağlanarak taşınan SAA, bir amfipatik α -heliks proteindir (34). CRP gibi SAA da akut inflamasyon sırasında kanda hızla artar (167). İnsanda 11. kromozom üzerinde 3 fonksiyonel SAA geni bulunur. KC'de SAA1 ve SAA2, inflammatuvar uyarıya yanıt olarak oluşurken, SAA4 konstitütif formdur. Tüm bu izoformlar KC dışı kaynaklarda da eksprese olur. SAA3 geni ise insanda transkripsiyona uğramaz (103). SAA mRNA'sı aterosklerotik lezyonda yer alan tüm hücre tiplerinde teşhis edilmiştir.

Akut inflamasyon sırasında, SAA'nın dramatik artışı insan ve deney hayvanlarında gösterilmiştir (103). Öte yandan, kardiyovasküler hastalık riskinin, CRP ile paralel değişim gösteren SAA ile de arttığı ileri sürülmüş (72,136), ancak SAA'nın neden olduğu mutlak riskin daha ılımlı olduğu bulunmuştur. Bunun yanısıra, obezite (72,87), insülin direnci (87,39), metabolik sendrom (88), diyabet (87,39) ve romatoid artrit (183) gibi kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı koşullarda, SAA düzeylerinin de arttığı ifade edilmiştir. Çok net olmamakla birlikte bu gözlemler insanda SAA'nın artmış kardiyovasküler risk için bir marker olabilme olasılığını arttırmaktadır.

İn vitro çalışmalar, konak defansında ve inflamasyonda SAA'nın rolü ile ilgili çeşitli mekanizmalar önermişlerdir. Örneğin;

SAA ekstraselüler matriksi yıkan proteinazların ekspresyonunu uyarır (105).

Monosit, polimorfonükleer lökosit ve T-lenfosit gibi inflamatuvar hücreler için kemoatraktan olarak etki yapar (10,187).

Lipoproteine bağlı SAA, kolesterolü periferel hücrelere yönlendirir ki bu hasarlı hücrelerde lipit metabolizması için önemlidir (7).

HDL'ye bağı olmayan SAA ise ABCA-1 bağımlı ve bağımsız mekanizmalar aracılığı ile hücrelerden kolesterolü uzaklaştırabilir (155). HDL'ye bağı olmayan SAA, ya arter duvarında HDL'den serbestleşir ya da arter duvar hücreleri tarafından direkt sekrete olur (103). Böylece lipoproteine bağı ve bağı olmayan SAA, hasar yerindeki hücelere kolesterol taşıyarak ya da kolesterolü uzaklaştırarak farklı rol oynarlar.

İnflammatuvar koşullarda, HDL'nin SAA, apoA1 ve PON gibi bazı apoproteinlerinin hepatic ekspresyonları modüle olur. HDL'deki bu kompozisyonel değışiklikler, onun fonksiyonuna da yansır. SAA'nın HDL'den apo A1'i uzaklaştırdığı in vitro gösterilmiştir (66). Enfeksiyon ve akut inflamasyon sırasında SAA düzeylerinde hızlı artış muhtemelen faydalıdır. Ancak sıklıkla metabolik sendrom, Tip 2 diyabet ve diğerkronik inflamatuvar hastalıklarda meydana gelen SAA'nın ılımlı ve kronik artışı zararlı olabilir. Bu artış, arter duvarında monosit kemotaksisi ve adezyonu, arter duvar hücelerine kolesterol tesliminde artış, aterosklerotik lezyonların tetiklenmesi ve ilerlemesine katkı sağlar. SAA proteoglikanlara bağlanabildiğinden dolayı (16,17), kronik inflamasyonda, SAA içeren HDL'nin vasküler proteoglikanlara bağlanması, matrikste retansiyonu ve modifikasyonu söz konusu olabilir. Vasküler proteoglikanlar aracılığı ile lipoproteinlerin vasküler matrikste tutulması, köpük hüceler oluşumunda önemlidir, ancak SAA aterogenezin tüm evrelerinde işe karışabilir (182). HDL'nin retansiyonu, bu lipoproteinin tersine kolesterol taşınımında ve oksidatif olayları önlemedeki kapasitesini azaltır. Vasküler matrikste hapsolmuş HDL'nin lipit ve protein komponentlerinin modifikasyonu, onun makrofaj çöpçü reseptörler ile etkileşimini arttırır ve onu LDL gibi aterojenik bir lipoprotein haline getirir (154).

Son yıllardaki çalışmalar, SAA'nın aterosklerozdaki rolünü, hiperlipidemik fare modellerinde göstermişlerdir. LDL reseptörü eksik farelerin yüksek yağ ve kolesterollü diyet ile beslenmesinin, lipit ve lipoprotein düzeylerini etkilemeksizin SAA düzeylerini arttırdığını ve bu farelerde lipit düzeylerinden ziyade SAA düzeylerinin aortada ateroskleroz ile korele olduğunu bulmuşlardır (90). HDL'nin proteoglikanlara bağlanması, lipoproteinin SAA içeriğı ile korele bulunmuştur (90). Bu bulgular ışığında, SAA içeren lipoproteinlerin vasküler proteoglikanlara tutunmasından dolayı, SAA aterojenik kabul edilebilir. SAA'nın kollojenaz ve matriks metalloproteinazları gibi matriksi yıkan enzimlerin ekspresyonunu indüklemesi (105,157) ise plak instabilitesi ve plak rüptüründe de etkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu varsayım hayvan modellerinde test edilmemiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olgular

Bu çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Obezite Polikliniğine başvuran 50 premenapozal diyabetik olmayan obez kadın dahil edildi. Obezite tanı kriteri olarak BMI'in 27 kg/m^2 'den yüksek olması kabul edildi.

Hasta yaşları 21-49 arası değişmekte olup, ortalama yaş 35.48 ± 7.19 (median 37 yıl) olarak bulundu. Hastaların vücut ağırlığı $90.19 \pm 15.23 \text{ kg}$ (sınırları 65-130 kg, median 88 kg); BMI'leri ise $35.45 \pm 5.98 \text{ kg/m}^2$ (sınırları 27-50, median 35 kg/m^2) olarak saptandı.

Kontrol grubunun yaşları ise 19-45 arası değişmekte olup, ortalama yaş 30.53 ± 7.16 (median 30 yıl) olarak bulundu. Kontrol grubunda vücut ağırlığı 58.63 ± 8.33 (sınırları 43-75, median 58 kg); BMI'leri ise $22.33 \pm 2.53 \text{ kg/m}^2$ (sınırları 16-26, median 23 kg/m^2) olarak saptandı.

Bilinen sistemik ve metabolik hastalığı olanlar, akut veya kronik enfeksiyon geçirenler, preadolesan ve menapozda girmiş olgular çalışma grubuna dahil edilmedi.

3.2 Antropometrik Ölçümler

Hasta ve kontrol grubunun vücut ağırlığı klasik baskül ile, boy uzunluğu ise stadiyometre ile ölçüldü. Bu ölçümler, kişiler oda giysileri içinde ayakkabısız iken, bel ölçümleri ise elastik olmayan bir mezura ile ayakta durur pozisyonda yapıldı. Sagital bel yüksekliği ölçümü sırtüstü yatar durumda iken umblikus düzeyinde, vücut pergeli kullanılarak yapıldı (73).

İntraabdominal fat volume (IAF= karın içi yağ hacmi) değerleri aşağıdaki formüle göre, sagital bel yüksekliği kullanılarak hesaplandı (58).

$$\text{IAF (L)} = (0.370 \times \text{sagital yükseklik (cm)}) - 4.85$$

3.3 Biyokimyasal Analizler

12 saatlik açlıktan sonra hasta ve kontrol grubundan sabah aç karnına kan alındı. Rutin biyokimyasal analizler aynı gün çalışılırken, diğer tetkikler için serum ve plazmalar -80°C’de çalışma gününe dek saklandı.

Rutin biyokimyasal analizlerde; glikoz, trigliserit, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol düzeyleri Roche Diagnostica kitleri ile enzimatik kolorimetrik metodlarla, Moduler DPP otoanalizöründe; insülin ölçümü elektrokemilüminesans immünassay tekniği ile Roche Elecsys Moduler analytcs E170 otoanalizöründe, HbA1C ölçümü ise türbidimetrik immünoassay inhibisyonu ile moduler P Standalone otoanalizöründe İstanbul Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Seruloplazmin düzeyleri ise nefelometrik immünokimyasal yöntemle Dade Behring cihazında Mikrobiyoloji Laboratuvarında ölçüldü.

İnsülin direncinin göstergesi HOMA (The Homeostasis Model Assessment) indeksi, insülin ve glikoz düzeyleri kullanılarak hesaplandı.

$$\text{HOMA} = \frac{\text{İnsülin düzeyi } (\mu\text{U/mL}) \times \text{Glikoz düzeyi } (\text{mmol/L})}{22.5}$$

Çalışılan parametreler için normal referans aralıkları aşağıdaki gibidir.

Glikoz	70-110 mg/dl
İnsülin	2.6-24.9 $\mu\text{U/mL}$
HbA1C	% 4.8-6.5
Trigliserit	40-170 mg/dL
Kolesterol	130-200 mg/dL
HDL-kolesterol	35-80 mg/dL
LDL-kolesterol	100-130 mg/dL
Seruloplazmin	26-63 mg/dL
HOMA	2.43

3.3.1 Serum hs-CRP Tayini

High sensitive CRP tayini C-Reactive Protein (Latex) kiti ile, COBAS İntegra 400 Roche Diagnostics cihazında turbidimetrik bir metodla yapıldı. Monoklonal anti-CRP antikorları ile kaplanmış latex partikülleri ile insan CRP'si aglutinat oluşturdu. Oluşan presipitat turbidimetrik olarak 552 nm'de tayin edildi.

Normal Değerler:

Yetişkin	< 5 mg/dL
Yenidoğan	0. Gün < 0.6 mg/dL
	1. Gün < 3.2 mg/dL
	1. Hafta <1.6 mg/dL

3.3.2 Serum Apo A1 Tayini

Nefelometrik immünokimyasal yöntemle Dade Behring cihazında çalışıldı. Bu yöntemde serumdaki Apo A1, spesifik antikorlarla immun kompleks oluşturdu. Bu kompleks, örneğin içinden geçen ışığın saçılmasına yol açtı. Saçılan ışığın yoğunluğu, örnekteki protein miktarı ile orantılıdır. Bilinen bir standart konsantrasyonuyla sonuçlar değerlendirildi.

Normal Değerler:

Kadın	125-215 mg/dL
Erkek	110-205 mg/dL

3.3.3 Plazma MCP-1 Tayini

EDTA'lı plazmada Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemiyle çalışıldı (BioSource International, Inc. hMCP-1 kiti). hMCP-1'e spesifik antikorlarla kaplı kuyucuklara, değeri bilinen hMCP-1 standartları ve plazma örnekleri eklendikten sonra, biotinlenmiş ikinci antikor pipetlendi. İnkübasyon sırasında örnekte bulunan hMCP-1 antijeni her iki antikorla bağlanarak sandwich modeli oluşturdu. Eklenecek substrat solüsyonu ve

ardından stop solusyonu ile oluşan renk 450 nm’de okundu. Örnekte yer alan hMCP-1 miktarı, oluşan rengin yoğunluğuyla doğru orantılıdır.

Sağlıklı erişkinlerde beklenen normal değerler:

Ölçülebilen en düşük değer <20 pg/mL şeklindedir

Normal değer 170-570 pg/mL

3.3.4 Plazma PAF-AH Tayini

Plazmada enzim konsantrasyonu düşük olduğundan, plazma Amicon centrifuge concentrator kullanılarak ve +4°C’de 40 dakika 4000 rpm’de santrifüj edilerek 1/4 oranında konsantre edildi.

Spektrofotometrik PAF-AH kiti (Cayman Chemical Company) yönteminde, PAF-AH, substrat olan 2-thio PAF’ın sn-2 pozisyonundaki asetil tiyoester bağını hidroliz etti. Serbestleşen tiyoller, 5,5’-dithio-bis-(2-nitrobenzoic acid) (DTNB; Ellman’s reagent) ile renklendirilerek 414 nm’de ELİSA cihazında ölçüldü. Aşağıdaki formüle göre µmol/dak/mL olarak hesaplandı.

$$\frac{\Delta A_{414/\text{dak}}}{10.66 \text{ m}\mu^{-1}} \times \frac{0.225 \text{ ml}}{0.01 \text{ ml}} \times \text{konsantre örnek} = \mu\text{mol/dak/mL}$$

3.3.5 Plazma SAA Tayini

EDTA’lı plazmada SAA kitiyle solid faz sandwich Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemiyle çalışıldı (BioSource International, Inc). Monoklonal antikorla kaplı kuyucukların üzerine örnekler ve standartlar pipetlendi. Ardından alkalın fosfatazla konjuge anti-SAA monoklonal antikor eklenmesiyle, plazmadaki SAA her iki antikorla sandwich modeli oluşturdu. Substrat ve stop solüsyonunun eklenmesinin ardından SAA miktarıyla doğru orantılı olan renkli ürün 405 nm’de okundu. Bu kit yönteminde ölçülebilen en düşük değer 5 ng/mL dir.

3.3.6 Plazma Adiponektin Tayini

Plazma adiponektin düzeyleri, Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemiyle tayin edildi (B-Bridge International, Inc). Mouse anti-adiponektin monoklonal antikoruyla kaplı kuyucuklar üzerine örnekler ve standartlar pipetlendikten sonra rabbit anti-adiponektin poliklonal antikor eklendi. Bu antikor, birinci antikora bağlı adiponektin ile sandwich oluşturdu. Bunların üzerine goat anti-rabbit IgG'nin horseradish peroxidase konjugatı eklenmesinin ardından substrat ve stop solusyonuyla oluşan rengin yoğunluğu 450 nm'de okundu. Bu yöntem, 0.375 - 12.0 ng/mL arası plazma adiponektin düzeylerini hassasiyetle ölçmektedir.

3.3.7 Serum PON Aktivitesi ve Fenotip Belirlenmesi

Paraoksonaz enzimi Ca^{+2} bağımlı bir enzim olduğundan ve EDTA gibi anti-koagülanlar enzimi inhibe ettiğinden, enzim aktivitesi serumda ölçüldü.

Enzimin paraoksonaz aktivitesi substrat olarak paraokson, arilesteraz aktivitesi ise substrat olarak fenilasetat kullanılarak ölçüldü (40).

Paraoksonaz Aktivitesi için serum 3 kez %0.9'luk NaCl ile seyreltildi. 1 M NaCl, 1 mM $CaCl_2$ ve 1.25 mM paraokson (O,O-diethyl-O-4-nitrophenylphosphate) içeren glisin tamponunun (50 mM, pH 10.05, 25°C) 2 ml'si üzerine 500µl 1/3 dilue serum eklendi. 4-nitrofenolun oluşumu 412 nm'de 3 dakika boyunca izlendi. Dakikadaki absorbans değişimi hesaplandı. Ekstinksiyon katsayısından ($\epsilon_{412} = 17.000 M^{-1} \cdot cm^{-1}$ pH 10.05) µmol/dak/ml olarak enzim aktivitesi tayin edildi.

Arilesteraz aktivitesi için serum 100 kez %0.9'luk NaCl ile seyreltildi. 0.9 mM $CaCl_2$ ve 1.25 mM fenil asetat içeren Tris-HCl tamponunun (9 mM, pH 8.00, 25°C) 2 mL'si üzerine 500 µl 1/100 dilue serum eklendi. Fenol'un oluşumu 270 nm'de 3 dakika boyunca izlendi. Dakikadaki absorbans değişimi hesaplandı. Ekstinksiyon katsayısından ($\epsilon_{270} = 1306 M^{-1} \cdot cm^{-1}$) µmol/dak/mL olarak enzim aktivitesi tayin edildi.

Enzimin AA, AB, BB olmak üzere 3 fenotipi bulunmaktadır. B izozimi ile paraokson hidrolizi 1 M NaCl ile uyarılırken, A izoziminin NaCl'den etkilenmediği gösterilmiştir.

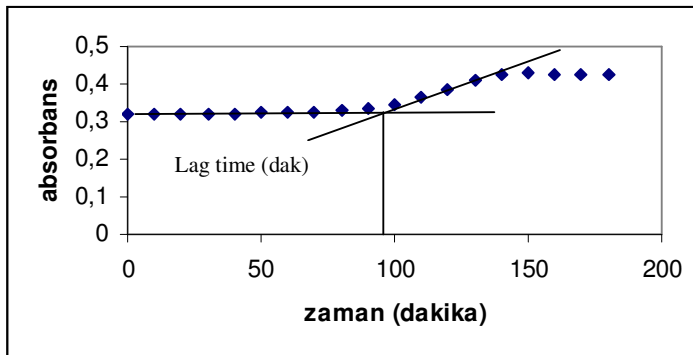
Halbuki her iki izozim fenilasetatı aynı şekilde hidroliz eder. Bu yolla iki ayrı substrat kullanılarak ölçülen enzim aktivitelerinin oranından izozimleri ayırt etmek mümkün olmaktadır (40). Çalışmamızda:

$$R = \frac{\mu\text{mol/dak/mL (paraokson) } \times 10^3}{\mu\text{mol/dak/mL (fenilasetat)}}$$

oranı belirlendi. Buna göre ; $R < 1.6$ Homozigot ise AA $1.6 \leq R < 4$ ise Heterozigot AB $R \geq 4$ ise Homozigot BB olarak değerlendirilir.

3.3.8 İzole LDL'nin CuSO_4 ile uyarılan oksidasyona cevabının incelenmesi

LDL izolasyonu için 0.064 M trisodyum sitrat (pH 5.05), 50.000 IU/L heparin ve 5 N HCl içeren presipitasyon tamponu hazırlandı. 1 ml plazmaya, 7 ml presipitasyon tamponu eklenerek, 1000x g de 10 dak santrifüj edildi. Oluşan pellet, 0.1 M fosfatla tamponlanan serum fizyolojinin (PBS) 1 mlsi ile suspande edildi. Folin yöntemiyle protein tayininden sonra 1 g/L olacak şekilde dilue edildi. EDTA'yı uzaklaştırmak için bir gece 4°C'de PBS'e karşı diyaliz edildi (4). LDL'ye (100 mg/L) 5 μM CuSO_4 eklenerek oluşan konjuge dienlerin 234 nm'de absorbansı 10 dakika aralarla 3 saat boyunca izlendi (5). Zamana karşı absorbans değişimi grafiğinden dakika cinsinden 'lag time', LDL'nin oksidasyona direnç kapasitesinin bir ölçüsü olarak değerlendirildi.



Şekil 3.3.8.1: Normal bir kişiye ait izole LDL'de CuSO_4 ile uyarılan dien konjugat absorbans-zaman ilişkisi

3.4 İstatistiksel Analizler

Yapılan deneysel çalışmalarda elde edilen sonuçlar ortalama \pm SD olarak değerlendirildi. Bir parametrenin değerlerinin normal dağılım gösterip göstermediği Leven testi ile incelendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda; normal dağılım gösteriyorlar ise Student's t testi, normal dağılım göstermiyorlar ise Mann Whitney U testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

İki parametre arasındaki korelasyonu belirlemede Pearson's korelasyon analizi, çoklu parametrelerin arasındaki bağımsız ilişkiyi göstermek için lineer regression analizi uygulandı.

4. BULGULAR

1) Obez grubu oluşturan 50 hastanın andropometrik ölçümleri, kan basıncı değerleri Tablo 4.1’de, glikoz, insülin, HOMA ve lipit profili değerleri Tablo 4.2’de, antioksidan ve antiinflamatuvar göstergeler Tablo 4.3’de ve inflamatuvar göstergeler Tablo 4.4’de sunulmuştur.

2) Kontrol grubunu oluşturan 41 sağlıklı ve normal kadına ait andropometrik ölçümler ve kan basıncı değerleri Tablo 4.5’de, glikoz, insülin, HOMA ve lipit profili değerleri Tablo 4.6’da, antioksidan ve antiinflamatuvar göstergeler Tablo 4.7’de ve inflamatuvar göstergeler Tablo 4.8’de sunulmuştur.

3) Andropometrik ölçümlerin tümü (BMI,Bel/kalça,IAF) obez grupta, kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında, sadece diastolik basıncın obez grupta arttığı saptandı. Obez grupta hipertansiyon prevalansı (SKB \geq 140 mmHg, DKB \geq 90 mmHg) \sim %10’du (Tablo 4.9).

4) Obez grupta glikoz değerlerinde \sim %10 oranında ($p<0.001$), insülin değerlerinde \sim %90 oranında ($p<0.001$) artışlar belirlendi. Obez grupta insülin direncinin bir ölçütü olan HOMA indeksinde %140 oranında artış saptandı ($p<0.001$). HOMA indeksi için ‘cutoff’ değeri 2.43 alındığında , obez grubun %48’inde insülin direnci gelişmiş bulundu (Tablo 4.10).

5) Kontrol değerleriyle karşılaştırıldığında, total-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri, obez grupta değişmemiş bulunurken, trigliserit düzeyleri \sim % 48 oranında artmış ($p<0.001$), HDL-kolesterol düzeyleri ise %20 oranında azalmış ($p<0.001$) bulundu. (Tablo 4.10) Hasta grubunun hipertrigliseridemi prevalansı (TG \geq 200 mg/dl) \sim %10 idi.

6) Obez hasta grubumuz, metabolik sendromun 5 kriteri (glikoz \geq 110 mg/dL, bel çevresi $>$ 88 cm, TG \geq 150 mg/dL, HDL \leq 50 mg/dL, SKB \geq 130 mmHg, DKB \geq 85 mmHg) açısından değerlendirildi. Obez hasta grubunun %20’si bu kriterlerden en az 3’üne sahipti, yani metabolik sendromlu idi.

7) Obez grupta Apo A1 düzeylerinde %8.5 oranında bir azalma ($p < 0.05$) gözlenirken, HDL başına Apo A1 düzeylerinde %19 oranında ($p < 0.001$) bir artış belirlendi. PON-1 enziminin hem paraoksonaz aktivitesi hem de arilesteraz aktivitesinde her iki grup arasında belirgin fark gözlenmedi. PON-1'in paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri oranından izozim dağılımı belirlendiğinde, kontrol grubunun % 52.6'sı AA, %28.9'u AB ve %18.4'ü BB izoformunda bulunurken, obez grubun % 52'si AA, % 34'ü AB ve % 14'ü BB izoformunda idi. Her iki grubun izoform dağılımları arasında fark gözlenmedi.

8) Obez grupta PAF-AH aktivitesi değişmemiş bulunurken, adiponektin düzeyleri %41 oranında azaldı ($p < 0.001$). Hipoadiponektinemi için cutoff değeri 4 $\mu\text{g/mL}$ olarak kabul edildiğinde, obez grubun %6'sında hipoadiponektinemi saptandı.

9) LDL fraksiyonunun antioksidan potansiyelinin bir göstergesi olarak tayin edilen 'lag time', obez hastalarda kontrol değerlerinden farklı bulunmadı (Tablo 4.11).

10) Kontrol değerleriyle karşılaştırıldığında inflamatuvar göstergelerden hs-CRP, obez hastalarda % 220 oranında artmıştı ($p < 0.001$). Buna karşın diğer inflamatuvar gösterge olan SAA, seruloplazmin, MCP-1 ve TNF- α düzeyleri obezlerde kontrol değerlerinden farklı bulunmadı (Tablo 4.12).

11) Pearson korelasyon analizine göre BMI; yaş, HOMA, TG, hsCRP, SAA, seruloplazmin, 'lag time', kan basıncı ile pozitif korelasyonlar gösterirken, HDL ve adiponektin ile negatif korelasyonları saptandı (Tablo 4.13). Ancak lineer regresyon analizinde BMI; yalnız HOMA ve hsCRP ile bağımsız pozitif korelasyon gösterdi (Tablo 4.14).

12) Pearson korelasyon analizinde HOMA; BMI'nin yanısıra TG, hsCRP, SAA, seruloplazmin ile pozitif, HDL, adiponektin ve ApoA1 ile ise negatif korelasyon gösterdi (Tablo 4.13). Lineer regresyon analizinde ise HOMA'nın BMI ile pozitif, adiponektin ve yaş ile negatif ilişkisi belirlendi (Tablo 4.15). İnsülin direnci ile ilişkilendirilen TNF- α 'nın ise Pearson korelasyon analizinde yalnız TG ile ılımlı pozitif ilişkisi saptanırken, lineer regresyon analizinde TG ile pozitif, adiponektin ile negatif yönde bağımsız ilişkisi belirlendi (Tablo 4.16).

13) Adiponektin; Pearson analizinde BMI, HOMA, TG, hsCRP ile negatif, buna karşın HDL ve ApoA1 ile pozitif korelasyon gösterdi (Tablo 4.13). Linear regresyon

analizinde ise adiponektinin HOMA ve TNF- α ile negatif, HDL ile pozitif yönde bağımsız ilişkisi bulundu (Tablo 4.17).

14) LDL'nin antioksidan ve antiinflamatuvar göstergesi olan lagtime, Pearson korelasyon analizinde yalnız BMI ile pozitif korelasyon gösterirken, lineer regresyon analizinde BMI ile ileri derecede; seruloplazmin, arilesteraz ve adiponektin ile ılımlı pozitif, SAA ile ılımlı negatif bağımsız korelasyonlar gösterdi (Tablo 4.18).

15) PON1'in yalnızca arilesteraz aktivitesi HDL düzeyleri ile pozitif ilişkili bulundu (Şekil 4.2). Pearson korelasyon analizinde HDL'nin adiponektin, ApoA1 ve arilesteraz ile pozitif korelasyonları belirlenirken, seruloplazmin, SAA ve PAF-AH'ın HDL ile ilişkisi saptanmadı (tablo 4.13). Linear regresyon analizinde HDL'nin seruloplazmin ve adiponektin ile pozitif, TG ile negatif bağımsız ilişkisi belirlendi (Tablo 4.19).

Apo A1'in, MCP-1 ile ileri derecede pozitif korelasyonu her iki korelasyon analizinde de saptandı.

Tablo 4.1: Obez grubunun andropometrik ölçümleri ve kan basıncı.

OLGU (no)	Yaş (yıl)	Kilo (kg)	BMI (kg/m²)	Bel/kaçça (cm/cm)	IAF (L)	Sistolik KB (mmHg)	Diastolik KB (mmHg)
1	35	82	35	0.87	3.66	110	80
2	34	120	50	0.77	4.77	100	80
3	37	65	27	0.75	1.81	100	70
4	21	98	33	0.76	3.29	120	80
5	26	90	35	0.78		120	80
6	23	72	28	0.75	2.55	90	60
7	43	93	33	0.93	4.40	160	110
8	46	81	30	0.75	3.66	140	80
9	39	118	47	0.79	5.88	160	110
10	33	82	32	0.83		125	90
11	40	87	37	0.90		130	80
12	37	83	34.5	0.80	3.66	140	80
13	37	97	40	0.79	5.51	100	70
14	38	78	31	0.77	4.77	90	70
15	25	97	38		5.88	120	80
16	39	74	32	0.82		100	60
17	39	71	30	0.81	4.40	110	78
18	38	76	36	0.85		110	80
19	32	105	35	0.90	5.56	100	80
20	33	130	48	0.78		100	70
21	40	75	31	0.88	4.40	105	80
22	41	87	34	0.80	28.40	160	100
23	38	87	37.7	0.75		120	80
24	46	115	44	0.81		160	90

OLGU (no)	Yaş (yıl)	Kilo (kg)	BMI (kg/m²)	Bel/kalça (cm/cm)	IAF (L)	Sistolik KB (mmHg)	Diastolik KB (mmHg)
25	39	109	45	0.88		140	80
26	21	81	29	0.82	2.55	90	70
27	46	88	34	0.80		120	80
28	33	118	43	0.89		130	80
29	40	102	36	0.87		105	75
30	41	87	32	0.75	2.92	130	80
31	35	70	27	0.82	4.40	100	70
32	39	101	42	0.90	5.14	110	80
33	42	73	34	0.78		130	80
34	36	80	33.3	0.71		80	60
35	34	112	48	0.85	7.73	130	80
36	31	85	35	0.84	5.51	90	60
37	30	81	32	0.75	4.03	80	60
38	32	70	27	0.84			
39	32	88	38	0.74		110	80
40	49	96	38	0.93		160	100
41	46	89	31	0.76	4.03	100	70
42	24	93	35	0.80	5.14	100	80
43	38	100	41	0.91	5.51	100	70
44	44	78	31	0.83		120	80
45	36	104	35	0.88		130	35
46	23	86	31	0.90	4.77	110	80
47	33	102	43	0.85		120	80
48	23	90	37		8.47	90	60
49	24	78	27	0.73	3.29	80	60
50	43	73	28.8	0.84	4.03	115	80

Tablo 4.2: Obez grubunun glikoz, insülin, HOMA ve lipit profili değerleri

Olgu (no)	Glikoz (mg/dl)	İnsülin (µU/ml)	HOMA	HbA1c (%)	Trigliserit (mg/dL)	Total-kolesterol (mg/dL)	LDL-kolesterol (mg/dL)	HDL-kolesterol (mg/dL)
1	79	15.2	3.0	6.0	335	298	185	35
2	75	28.6	5.3	5.9	120	199	124	47
3	87			5.6	41	130	73	44
4	81	15.6	3.1	5.3	82	149	89	39
5	91	9.5	2.1	5.4	101	154	91	44
6	86	4.8	1.0		91	181	110	45
7	82	16.3	3.3	5.1	75	191	114	47
8	80	7.9	1.6	6.0	91	179	113	44
9	89	10.4	2.3	6.0	160	171	86	50
10	103	9.2	2.3		112	179	107	44
11	91	12.3	2.8	5.9	149	189	109	49
12	88	8.0	1.7	5.9	170	209	145	40
13	83	10.0	2.0	5.7	93	152	93	42
14	73	5.5	1.0	5.7	26	178	99	61
15	90	21.9	4.9	5.8	173	196	120	42
16	79	5.1	1.0	5.4	49	191	105	52
17	79	7.2	1.4	5.3	56	184	110	52
18	98	12.6	3.0	5.5	273	191	112	30
19	79	10.4	2.0	5.5	138	181	109	49
20	84	10.4	2.2	5.7	70	144	83	46
21	80	9.5	1.9	5.5	66	161	95	47
22	81			5.5	78	163	78	60
23	100	7.6	1.9	5.5	93	211	128	60
24	102	9.8	2.5	5.7	100	166	73	62

Olgu (no)	Glukoz (mg/dL)	İnsülin (µU/mL)	HOMA	HbA1c (%)	Trigliserit (mg/dL)	Total-kolesterol (mg/dL)	LDL-kolesterol (mg/dL)	HDL-kolesterol (mg/dL)
25	84	16.9	3.5	5.3	108	175	114	45
26	89	8.9	2.0	5.4	52	159	91	52
27	91	8.7	2.0	5.3	64	205	138	41
28	85	25.9	5.4	4.9	67	151	76	46
29	87	17.3	3.7	5.5	107	194	122	46
30	91	8.7	1.8	5.6	115	219	135	55
31	80	9.2	1.8	5.2	37	132	58	62
32	78	24.5	4.7	5.8	234	243	159	36
33	91	11.2	2.5	5.7	64	214	133	53
34	83	10.0	2.0		123	223	158	35
35	102	15.9	4.0	5.6	88	178	102	58
36	79	13.9	2.7	5.6	156	114	69	19
37	103	16.7	4.2	5.3	73	151	85	43
38	86	6.4	1.4		145	249	147	66
39	82	18.5	3.7	5.3	86	158	90	42
40	104	10.9	2.8	5.9	214	190	107	47
41	103	8.9	2.3	5.7	94	194	126	42
42	86	25.6	5.4	5.5	130	175	113	38
43	102	22.4	5.6	5.4	107	163	120	19
44	100	6.6	1.6	4.9	49	110	53	42
45	82			6.1	222	169	94	43
46	75	10	1.9	5.4	68	161	93	51
47	87	11.5	2.5	5.9	83	221	145	45
48	84	16.7	3.5	5.1	66	185	120	50
49	82	13.1	2.7	5.1	57	150	83	45
50	95	6.2		5.0	76	172	92	47

Tablo 4.3: Obez grubunun antioksidan ve antiinflatuvar göstergeleri

Olgu (no)	Adiponektin (µg/mL)	Apo A1 (mg/dL)	ApoA1/ HDL (mg/mg)	PON-1 (U/mL)	Arilesteraz (U/mL)	Arilesteraz/ HDL (U/µmol HDL)	PON-1 İzozim dağılımı	PAFAH (nmol/dak/mL)	Lagtime (dak)
1	7.10	120	3.43	0.071	74.6	82.9	AA	33.25	
2	5.08	129	2.74	0.530	55.3	45.7	BB	20.60	147
3	10.82	121	2.75	0.350	56.1	49.2	BB	32.70	
4	6.23	122	3.13	0.289	69.5	68.8	BB	40.10	
5	8.91	123	2.79	0.226	47.9	42.0	BB	29.00	
6	14.62	123	2.73	0.259	100.0	86.2	AB	35.35	
7	5.25	147	3.12	0.063	48.8	40.3	AA	41.15	
8	8.05	121	2.75	0.152	25.6	22.5	BB	40.65	
9	8.00	154	3.08	0.063	48.8	37.8	AA	15.85	123
10	5.83			0.205	70.1	61.5	AB		
11	5.61	149	3.04	0.216	78.2	61.6	AB	29.50	
12	7.03	132	3.30	0.085	96.1	93.3	AA	27.95	120
13	8.72	126	3.00	0.042	17.2	15.9	AB	23.75	
14	14.58	143	2.34	0.135	91.7	58.0	AA	36.90	110
15	3.86	126	3.00	0.025	63.5	58.8	AA	22.70	
16	10.32	132	2.54	0.056	72.7	54.3	AA	32.20	
17	7.45	140	2.69	0.065	80.8	60.3	AA	35.35	53
18	6.75	113	3.76	0.125	42.8	55.6	AB	23.75	
19	5.02	146	2.98	0.100	110.2	86.8	AA	35.90	
20	6.13	130	2.82	0.052	42.5	35.7	AA	26.40	129
21	5.17	129	2.74	0.196	39.8	32.9	BB	18.50	
22	10.21	159	2.65	0.038	41.1	26.5	AA	27.95	
23	10.99	159	2.65	0.202	72.2	45.9	AB	31.65	
24	12.75	172	2.77	0.081	73.1	45.7	AA	26.90	
25	6.64	123	2.73	0.304	87.6	75.5	AB	22.70	110

Olgu (no)	Adiponektin (µg/mL)	Apo A1 (mg/dL)	ApoA1/HDL (mg/mg)	PON-1 (U/mL)	Arilesteraz (U/mL)	Arilesteraz/HDL (U/µmol HDL)	PON-1 İzozim dağılımı	PAFAH (nmol/dak/mL)	Lagtime (dak)
26	6.58	139	2.67	0.059	52.1	83.9	AA	32.20	
27	6.64	125	3.05	0.202	70.1	66.1	AB	24.80	
28	3.75	130	2.82	0.067	64.7	54.4	AA	28.50	
29	5.68	128	2.78	0.310	78.5	66.0	AB	21.10	91
30	6.66	143	2.60	0.165	110.6	77.9	AA	34.30	132
31	7.55	160	2.58	0.216	65.1	40.7	AB	25.85	55
32	4.32	126	3.50	0.049	64.8	69.7	AA	41.15	
33	10.29	152	2.87	0.252	63.6	46.4	AB	51.70	
34	7.12	121	3.45	0.151	62.8	69.8	AB	35.90	
35	7.87	160	2.76	0.123	75.4	50.3	AB	32.70	119
36	6.74	81	4.26	0.498	59.0	120.3	AB	19.00	
37	8.47	121	2.81	0.176	30.2	27.2	BB	29.50	
38	8.76	188	2.85	0.260	78.9	46.4	AB	27.45	110
39	5.43	138	3.28	0.184	48.2	44.7	AB	21.10	68
40	12.96	144	3.06	0.047	53.6	44.3	AA	35.90	
41	11.24	122	2.90	0.053	48.2	44.7	AA	26.90	
42	4.85	117	3.08	0.270	89.0	90.8	AB	23.20	111
43	4.13	85	4.48	0.021	42.9	87.5	AA	41.15	
44	6.09	128	3.04	0.049	51.0	47.2	AA	25.85	
45	3.82	140	3.25	0.067	57.2	51.6	AA	21.10	54
46	6.51	129	2.53	0.067	79.0	59.9	AA	35.90	
47	12.41	140	3.11	0.039	51.1	44.1	AA	34.80	
48	14.12	135	2.70	0.057	48.2	37.4	AA	27.95	
49	9.1	135	3.00	0.076	59.3	51.2	AA	21.65	40
50	8.9	124	2.64	0.064	62.4	51.6	AA	22.15	

Tablo 4.4: Obez grubunun inflamatuvar göstergeleri

Olgu	Hs-CRP (mg/L)	SAA (μg/mL)	Seruloplazmin (mg/dL)	MCP-1 (pg/mL)	TNF-α (pg/mL)
1	6.4	23.7	31.1	66.9	15.44
2		20.5	35.1	78.6	0.00
3	0.5	6.5	22.7	92.3	0.35
4		29.4	36.1	93.7	15.98
5		13.9	28.5	299.4	6.71
6	0.9	10.4		182.7	68.16
7	2.3	10.1	24.4	183.6	3.44
8	6.3	19.7	25.4	121.2	11.07
9	4.2	6.9	26.1	143.0	4.53
10	2.4	11.3		146.7	
11	1.8	21.8	23.9	180.7	
12	3.5	7.9	33.5	173.2	43.98
13	5.8	2.8	33.8	78.8	
14	0.9	7.7	25.7	175.8	0.00
15		24.5	42.9	160.8	5.80
16	3.6	6.3	33.1	93.7	2.16
17	1.0	14.1	23.1	195.8	66.53
18	5.8	6.0	21.6	171.9	50.35
19	4.5	23.3	23.7	99.3	
20		46.6	37.0	87.0	0.89
21	3.3	3.9	26.1	32.0	
22		5.7	27.7	151.7	1.25
23	3.9	10.3		132.3	0.00
24		79.7	31.9	306.0	8.35
25	11.5	15.5	30.1	162.6	3.80
26		11.6	27.0	118.2	1.25

Olgu (no)	Hs-CRP (mg/L)	SAA (µg/mL)	Seruloplazmin (mg/dL)	MCP-1 (pg/mL)	TNF-α (pg/mL)
27	6.0	14.6	29.2	258.8	
28		43.1	33.3	203.2	2.35
29	13.0	22.3	37.5	43.6	5.62
30		4.7	30.3	179.1	15.62
31	4.5	14.2	24.1	297.6	4.53
32		42.4	34.0	95.4	52.71
33	2.1	9.6	30.1	78.6	
34	1.1	2.2	26.8	163.8	82.71
35	7.7	39.4	26.5	77.3	0.00
36	10.0	33.1	26.6	22.9	10.35
37	0.9	1.8	22.3	103.1	4.16
38	4.4	7.7	42.4	234.8	7.44
39	9.0	21.4	31.3	188.6	3.07
40	1.6	7.1	26.1	152.6	
41	1.3	14.3	23.9	247.2	1.44
42	3.5	10.3	29.9	120.2	7.25
43	2.2	3.5	22.8	101.2	10.53
44	0.6	0.3	22.2	25.9	5.25
45	3.0	6.3	29.3	148.6	3.25
46	0.7	12.5	26.7	109.9	
47	3.7	31.0	26.7	127.9	16.89
48	1.8	12.5	24.9	174.0	
49	0.9	22.9	21.5	200.6	6.16
50			33.8		17.98

Tablo 4.5: Kontrol grubunun antropometrik ölçümleri ve kan basıncı

Olgu (no)	Yaş (yıl)	Kilo (kg)	BMI (kg/m²)	Bel/kalça (cm/cm)	IAF (L)	Sistolik KB (mmHg)	Diastolik KB (mmHg)
1	30	65	25	0.73	1.44	110	80
2	19	72	26	0.71	2.20	110	80
3	33	75	26	0.75	3.29		
4	28	45	19.7	0.83		100	60
5	29	63	24.9	0.71		100	60
6	26	56	20	0.71	1.81	100	80
7	28	55	21	0.78	1.55	110	70
8	22	58	22.1				
9	31	56	20	0.77			
10	40	57	21	0.73	1.07	110	70
11	27	52	19.6	0.79		100	60
12	25	55	20	0.74		120	80
13	21	58	22	0.72	1.44	90	60
14	27	54	22			100	70
15	40	66	23	0.75			
16	27	52	19.6	0.79		100	60
17	36	68	25	0.77	3.66	110	80
18	36	60	22.3	0.74			
19	38	63	26	0.81		90	60
20	25	45	18	0.67	0.33	110	80
21	44	45	19	0.82	1.81		
22	30	59	24	0.69	2.20		
23	27	52	20	0.67	0.00	120	70
24	20	71	25	0.83	2.92	130	85
25	40	52	21.4	0.69		90	60
26	31	63	25	0.68	0.89	110	70

Olgu (no)	Yaş (yıl)	Kilo (kg)	BMI (kg/m²)	Bel/kalça (cm/cm)	IAF (L)	Sistolik KB (mmHg)	Diastolik KB (mmHg)
28	30	49	19	0.73	0.00		
29	45	62	24	0.79	1.81	120	70
30	31	53	23	0.73	0.52	110	70
31	24	55	21	0.72	0.70	95	70
32	25	52	21.4	0.69		90	60
33	19	43	16	0.71	0.33		
34	21	64	24	0.70	2.55	90	60
35	31	67.5	23.4	0.73	0.70	110	80
36	37	56	25	0.75	1.44	100	80
37	39						
38	41	48	20	0.74	0.70	120	80
39	37	61	22.9	0.73			
40	38	71	24	0.84	3.66	120	70
41	21	66	24	0.72	2.92	100	70

Tablo 4.6: Kontrol grubunun glikoz, insülin, HOMA ve lipit profili değerleri

Olgu (no)	Glukoz (mg/dL)	İnsülin (µU/mL)	HOMA	HbA1c (%)	Trigliserit (mg/dL)	Total-kolesterol (mg/dL)	LDL-kolesterol (mg/dL)	HDL-kolesterol (mg/dL)
1	81	3.2	0.64		67	164	89	54
2	55	1.1	0.20	5.0	56	176	93	62
3	83	13.2	2.70	5.4	109	193	110	61
4	69	3.5	0.60		58	183	100	57
5	79	7.0	1.40		56	218	138	54
6	81	6.4	1.30		46	189	118	49
7	91	6.0	1.40		52	148	74	63
8	88	2.9	0.60		58	166	74	71
9	81	3.3	0.70		58	161	79	67
10	80	3.2	0.60		70	211	120	77
11	87	8.1	1.73					
12	83	4.2	0.90		51	131	78	39
13	83	4.8	1.00	5.4	81	151	88	42
14	73	12.6	2.30	5.4	104	179	106	46
15	82	4.6	0.90		104	218	135	53
16	79	4.2	0.80		34	141	68	55
17	77	6.8	1.30	5.8	81	116	62	40
18	73	7.2	1.30		55	153	98	39
19	73	6.6	1.20	5.8	62	200	127	49
20	71	4.1	0.70		59	168	110	36
21	70	5.3	0.90		62	174	104	59
22	71	4.5	0.80		35	137	73	47
23	76	5.1	0.96		60	164	86	60
24	80	7.9	1.60	5.6	59	167	98	46

Olgu (no)	Glikoz (mg/dL)	İnsülin (µU/mL)	HOMA	HbA1c (%)	Trigliserit (mg/dL)	Total-kolesterol (mg/dL)	LDL-kolesterol (mg/dL)	HDL-kolesterol (mg/dL)
25	101	8.3	2.10		34	165	89	59
26	86	9.1	1.90		109	218	128	61
27	86			5.5	42	96	30	52
28	71	5.5	1.00		67	292	185	82
29	74	5.3	1.00		93	248	145	79
30	81	6.8	2.90		63	130	65	42
31	74	9.8	1.80		75	210	125	70
32	71	5.4	1.00					
33	91	6.4	1.40	5.3	62	157	75	66
34	94	7.4	1.70	5.2	65	171	83	66
35	81	11.6	2.30		135	218	149	41
36	82	5.9	1.20	5.3	95	209	132	52
37	84	2.5	0.50		46	201	102	72
38	72	1.8	0.30		67	131	46	62
39	88	8.1	1.80		47	190	102	56
40	82	4.3	0.87	5.3	42	166	89	70
41	89	5.5	1.21	5.1	67	223	114	92

Tablo 4.7: Kontrol grubunun antioksidan ve antiinflamatuvar göstergeleri

Olgu (no)	Adiponektin (µg/mL)	Apo A1 (mg/dL)	ApoA1/HDL (mg/mg)	PON-1 (U/mL)	Arilesteraz (U/mL)	Arilesteraz/HDL (U/µmol HDL)	PON-1 İzozim dağılımı	PAFAH (nmol/dak/mL)	Lagtime (dak)
1	11.85	164.6	3.05					42.20	
2	14.72	125.0	2.01					25.35	
3	8.44	155.0	2.54	0.042	93.4	59.5	AA	22.15	
4	11.95	142.0	2.49	0.189	102.8	69.9	AA	39.60	
5	15.20	145.0	2.68					32.20	120
6	10.64	117.0	2.38	0.530	67.4	53.5	BB	59.00	
7	11.33	151.0	2.39	0.165	46.3	28.4	AB	30.60	144
8	14.42	135.0	1.90	0.025	71.0	38.8	AA	26.90	
9	13.69	145.0	2.16	0.196	74.7	43.2	AB	20.60	
10	11.08	168.0	2.18	0.029	84.4	42.4	AA	31.15	55
11	14.07	192.0		0.059	78.9		AA	30.60	98
12	8.77	119.0	3.05	0.267	62.0	61.4	BB	19.50	
13	7.73	110.0	2.62	0.037	48.8	45.2	AA	20.60	
14	7.50	128.0	2.78	0.045	38.2	32.1	AA	22.70	
15	15.97	135.0	2.54	0.184	64.7	47.2	AB	27.95	
16	10.65	134.0	2.43	0.134	47.8	33.7	AA	27.45	
17	6.42	105.0	2.62	0.032	44.0	42.7	AA	26.90	
18	11.70	112.0	2.87	0.163	55.9	55.9	AB	38.00	
19	6.51	124.0	2.53	0.230	50.7	40.3	BB	40.10	
20	12.58	101.0	2.80	0.044	54.7	69.6	AA	48.00	122
21	13.65	151.0	2.56	0.580	89.5	58.9	BB	23.75	71
22	9.93	130.0	2.76	0.200	55.5	45.9	AB	66.00	39
23	19.74	136.0	2.26	0.061	52.6	33.9	AA	34.80	85

Olgu (no)	Adiponektin (µg/mL)	Apo A1 (mg/dL)	ApoA1/HDL (mg/mg)	PON-1 (U/mL)	Arilesteraz (U/mL)	Arilesteraz/HDL (U/µmol HDL)	PON-1 İzozim dağılımı	PAFAH (nmol/dak/mL)	Lagtime (dak)
24	14.77	106.0	2.30	0.055	73.1	61.4	AA	32.70	
25	24.97	160.2		0.260	62.0	40.8	BB	25.85	
26	7.91	160.0	2.62	0.079	128.5	81.8	AA	49.50	
27	8.80	136.0	2.61	0.034	90.0	67.1	AA	20.60	90
28	15.91	174.0	2.12	0.084	61.6	29.1	AA	49.05	55
29	17.85	176.0	2.22	0.224	70.4	34.5	AB	36.95	77
30	8.14	109.0	2.59	0.200	75.2	69.7	AB	43.75	
31	9.94	174.0		0.053	66.7	36.9	AA	71.50	39
32	16.01	147.0		0.047	41.7		AA	25.35	
33	23.74	136.0	2.06	0.260	62.0	36.5	BB	29.50	
34	15.19	162.0	2.45	0.204	55.9	32.9	AB	22.15	51
35	11.99	126.0	3.07	0.250	74.6	70.4	AB	32.20	119
36	18.78	152.0	2.92	0.350	61.2	45.7	BB	32.70	
37	11.23	176.0	2.44	0.350	118.7	63.8	AB	33.25	68
38	15.41	161.0	2.59	0.066	72.5	45.3	AA	19.00	64
39	15.20	141.0	2.52	0.073	70.8	48.8	AA	28.50	
40	9.91	157.0	2.24	0.148	53.6	29.6	AB	34.80	
41	18.12	193.0	2.09	0.068	70.8	29.7	AA	27.45	79

Tablo 4.8: Kontrol grubunun inflamatuvar göstergeleri

Olgu (no)	Hs-CRP (mg/L)	SAA (μg/mL)	Seruloplazmin (mg/dL)	MCP-1 (pg/mL)	TNF-α (pg/mL)
1	5.0	21.9	34.0	132.4	0.53
2	1.3	16.5		134.0	0.00
3		10.2	28.2	141.3	69.07
4	0.4	7.8	23.6	144.7	5.07
5	1.2	14.3	26.3	18.2	0.53
6	6.4	18.7	24.2	11	4.71
7	0.6	20.1		255.7	4.53
8	1.5	3.8	28.1	62.4	1.07
9	1.6	5.3	24.7	120.4	6.71
10	2.3	83.3	36.3	73.0	4.35
11		12.4		131.4	1.98
12	2.6	50.7	21.8	56.2	4.16
13		4.6	18.2	116.4	14.16
14	0.3	9.5	20.0	126.0	40.35
15	1.6	21.5	27.0	152.8	0.00
16	0.4	4.3	19.3	232.1	4.53
17	2.1	6.0	25.0	189.8	61.80
18	1.2	3.8	22.0	14.2	1.07
19	0.5	3.3	31.8	84.4	
20	0.3	3.7	22.1	67.6	3.07
21	0.6	5.4	19.8	85.6	2.16
22	1.3	4.3	19.3	89.6	4.71
23	0.6	4.0	22.2	163.8	2.35
24	1.0	20.5	21.5	141.6	
25	0.6	5.1	36.7	138.0	134.35
26	1.6	6.4	44.3	133.3	4.16
27	0.4	6.2	23.8	70.4	6.71

Olgu (no)	Hs-CRP (mg/L)	SAA (μg/mL)	Seruloplazmin (mg/dL)	MCP-1 (pg/mL)	TNF-α (pg/mL)
28	0.7	7.4	20.8	69.4	1.98
29	0.7	4.7		138.5	0.71
30	0.4	2.8	22.4	173.7	4.53
31	0.5	6.9	33.9	123.4	35.98
32		1.5		258.6	1.44
33	0.2		21.1	140.6	0.00
34	0.7		23.9	250.1	0.00
35	2.0		24.8	27.8	3.62
36	0.3		21.0	225.8	0.00
37	0.4		29.3	136.3	0.00
38	0.7		38.3	133.0	1.44
39	0.4		25.5	198.0	0.89
40	0.9		27.3	275.0	193.62
41			39.1		5.44

Tablo 4.9: Kontrol ve obez gruplarının andropometrik ölçümleri ve kan basınçları (ortalama \pm SD)

	Kontrol	Obez
Yaş (yıl)	30.53 \pm 7.16 (n=41)	35.48 \pm 7.1 (n=50)
BMI (kg/m²)	22.32 \pm 2.49 (n=38)	35.45 \pm 5.98 ^{***} (n=49)
Bel/Kalça (cm/cm)	0.74 \pm 0.04 (n=36)	0.82 \pm 0.06 ^{***} (n=48)
IAF (L)	1.64 \pm 1.11 (n=26)	5.34 \pm 4.58 ^{***} (n=30)
Sistolik basınç (mmHg)	106.2 \pm 10.7 (n=28)	115.1 \pm 21.9 (n=49)
Diastolik basınç (mmHg)	71.25 \pm 8.12 (n=28)	77.91 \pm 11.40 ^{**} (n=49)

** : p<0.01, ***: p<0.001; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Tablo 4.10: Kontrol ve obez gruplarının glikoz, insülin, HOMA ve lipit profili değerleri (ort \pm SD)

	Kontrol	Obez
Glikoz (mg/dl)	79.65 \pm 8.31 (n=41)	87.42 \pm 8.58 ^{***} (n=50)
İnsülin (μU/ml)	5.93 \pm 2.73 (n=40)	12.60 \pm 5.91 ^{***} (n=46)
HOMA indeksi	1.22 \pm 0.64 (n=40)	2.74 \pm 1.24 ^{***} (n=46)
HbA1c (%)	5.39 \pm 0.24 (n=13)	5.53 \pm 0.30 (n=46)
Trigliserit (mg/dl)	66.31 \pm 22.89 (n=39)	108.54 \pm 61.99 ^{***} (n=50)
Total kolesterol (mg/dl)	177.76 \pm 38.17 (n=39)	180.04 \pm 33.80 (n=50)
LDL-kol (mg/dl)	99.66 \pm 30.28 (n=39)	107.48 \pm 26.89 (n=50)
HDL-kol (mg/dl)	57.64 \pm 13.09 (n=39)	45.98 \pm 9.41 ^{***} (n=50)

*** p<0.001; kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında

Tablo 4.11: Kontrol ve obez gruplarının antioksidan ve antinflamatuar göstergeleri (ort ± SD)

	Kontrol	Obez
Apo A1 (mg/dL)	143.19 ± 23.82 (n=41)	133.68 ± 18.61* (n=49)
Apo A1/HDL-kolesterol (mg/mg)	2.498 ± 0.298 (n=37)	2.971 ± 0.405*** (n=49)
Paraoksonaz (µmol/dak/mL)	0.158 ± 0.133 (n=38)	0.149 ± 0.116 (n=50)
Arilesteraz (µmol/dak/mL)	68.49 ± 19.75 (n=38)	63.42 ± 20.11 (n=50)
Arilesteraz/HDL(µmol/dak/µmolHDL)	47.95 ± 14.56 (n=36)	55.44 ± 20.34 (n=50)
PAF-AH (nmol/dak/mL)	33.43 ± 12.22 (n=41)	29.64 ± 7.41 (n=49)
Adiponektin (µg/mL)	12.98 ± 4.32 (n=41)	7.82 ± 2.89*** (n=50)
Lag time	80.94 ± 30.98 (n=17)	98.25 ± 33.45 (n=16)

* p<0.05 *** p<0.001; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Tablo 4.12: Kontrol ve obez gruplarının inflamatuvar göstergeleri (ort ± SD)

	Kontrol	Obez
hs-CRP (mg/L)	1.203 ± 1.218 (n=36)	3.857 ± 3.124*** (n=38)
SAA (µg/mL)	11.66 ± 14.51 (n=32)	16.67 ± 14.69 (n=49)
Seruloplazmin (mg/dL)	29.29 ± 6.52 (n=36)	28.78 ± 5.28 (n=47)
MCP-1 (pg/mL)	130.91 ± 68.09 (n=40)	144.54 ± 68.37 (n=49)
TNF-α (pg/mL)	1.62 ± 3.88 (n=39)	1.34 ± 2.05 (n=40)

*** p<0.001; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Tablo 4.13: Parametreler arası pearson korelasyon analizi sonuçları (Tabloda korelasyon katsayısı (r) ve p değerleri gösterilmiştir.)

	Yaş	BMI	HOMA	TG	HDL	LDL	Tnf- α	CRP	SAA	MCP-1	Serulop	Adipo	ApoA1	Ariles	PAFAH	Lagt	SBP	DBP
Yaş	X	0.325 p0.002						0.278 p0.014										0.384 p0.001
BMI		X	0.715 p0.000	0.442 p0.000	-0.401 p0.000			0.715 p0.000	0.329 p0.002		0.341 p0.002	-0.555 p0.000			-0.224 p0.039	0.463 p0.009	0.348 p0.002	0.389 p0.001
HOMA		0.715 p0.000	X	0.437 p0.000	-0.504 p0.000			0.504 p0.000	0.246 p0.024		0.236 p0.039	-0.544 p0.000	-0.292 p0.007					
TG		0.442 p0.000	0.437 p0.000	X	-0.394 p0.000	0.455 p0.000	0.284 p0.020	0.456 p0.000				-0.365 p0.000					0.236 p0.040	0.319 p0.005
HDL		-0.401 p0.000	-0.504 p0.000	-0.394 p0.000	X			-0.334 p0.003				0.560 p0.000	0.852 p0.000	0.285 p0.008				
LDL				0.455 p0.000		X									0.305 0.004			
TNF-α				0.284 p0.020			X											
CRP	0.278 p0.014	0.715 p0.000	0.504 p0.000	0.456 p0.000	-0.334 p0.003			X	0.539 p0.000		0.429 p0.000	-0.519 p0.000					0.348 p0.005	0.359 p0.003
SAA		0.329 p0.002	0.246 p0.024					0.539 p0.000	X		0.338 p0.002							
MCP-1										X			0.276 p0.009					
Serulop		0.341 p0.002	0.236 p0.039					0.429 p0.000	0.338 p0.002		X		0.339 p0.002	0.252 p0.023				
Adipo		-0.555 p0.000	-0.544 p0.000	-0.365 p0.000	0.560 p0.000			-0.519 p0.000				X	0.375 p0.000					-0.228 p0.046
ApoA1			-0.292 p0.007		0.852 p0.000					0.276 p0.009	0.339 p0.002	0.375 p0.000	X	0.297 p0.005			0.223 p0.043	
Ariles					0.285 p0.008						0.252 p0.023		0.297 p0.005	X				
PAFAH		-0.224 p0.039				0.305 p0.004									X			
Lagt		0.463 p0.009														X		
SBP	0.480 p0.000	0.348 p0.002		0.236 p0.040				0.348 p0.005					0.233 p0.043				X	0.839 p0.000
DBP	0.384 p0.001	0.389 p0.001		0.319 p0.005				0.359 p0.003				-0.228 p0.046					0.839 p0.000	X

Tablo 4.14: Kontrol ve obez grupta **BMI** ile ilişkili değişkenlerin lineer regresyon analizi

	<i>t</i>	<i>p</i>
HOMA	4.291	0.000
<i>Yaş</i>	1.859	0.073
<i>Trigliserit</i>	0.116	0.909
<i>HDL</i>	-0.585	0.563
Log hsCRP	2.807	0.009
<i>Seruloplazmin</i>	0.017	0.986
<i>Log TNF-α</i>	1.070	0.293
<i>Adiponektin</i>	0.948	0.351
<i>SKB</i>	1.645	0.111
<i>DKB</i>	-0.731	0.471
<i>Log SAA</i>	-1.305	0.202

Tablo 4.15: Kontrol ve obez grupta **HOMA** ile ilişkili değişkenlerin lineer regresyon analizi

	<i>t</i>	<i>p</i>
BMI	4.529	0.000
<i>Yaş</i>	-2.240	0.031
<i>Trigliserit</i>	0.973	0.337
<i>HDL</i>	-0.166	0.869
<i>Log hsCRP</i>	-1.350	0.185
<i>Log SAA</i>	0.858	0.396
<i>Seruloplazmin</i>	-0.504	0.617
<i>Log TNF-α</i>	-1.962	0.057
Adiponektin	-3.221	0.003

Tablo 4.16: Kontrol ve obez grupta **log TNF- α** ile ilişkili değişkenlerin lineer regresyon analizi

	<i>t</i>	<i>p</i>
<i>BMI</i>	1.187	0.243
<i>HOMA</i>	-1.904	0.064
<i>Trigliserit</i>	3.029	0.004
<i>HDL</i>	1.682	0.101
<i>Log hsCRP</i>	-1.751	0.088
<i>Log SAA</i>	1.063	0.294
<i>Seruloplazmin</i>	-1.550	0.129
<i>Adiponektin</i>	-4.314	0.000

Tablo 4.17: Kontrol ve obez grupta **adiponektin** ile ilişkili değişkenlerin lineer regresyon analizi

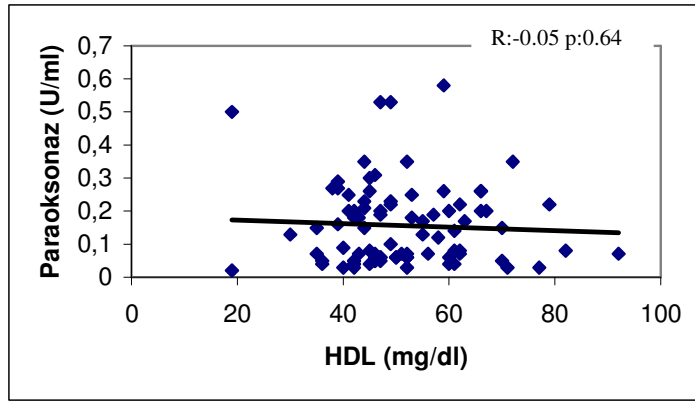
	<i>t</i>	<i>p</i>
<i>Yaş</i>	-0.597	0.554
<i>BMI</i>	1.022	0.313
<i>HOMA</i>	-3.160	0.003
<i>Trigliserit</i>	1.741	0.090
<i>HDL</i>	2.751	0.009
<i>loghsCRP</i>	-2.054	0.047
<i>logSAA</i>	1.660	0.105
<i>LogTNF-α</i>	-3.921	0.000
<i>Seruloplazmin</i>	-1.858	0.071
<i>MCP-1</i>	-0.538	0.594

Tablo 4.18: Kontrol ve obez grupta **lag time** ile ilişkili değişkenlerin lineer regresyon analizi

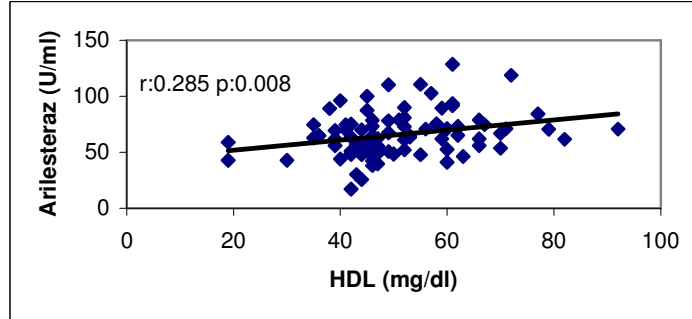
	<i>t</i>	<i>p</i>
BMI	4.748	0.000
<i>Yaş</i>	-1.176	0.256
Seruloplazmin	2.250	0.038
<i>MCP-1</i>	-1.568	0.135
Arilesteraz	2.640	0.017
<i>PAF-AH</i>	-0.936	0.362
<i>ApoA1</i>	-1.336	0.199
Adiponektin	2.602	0.019
LogSAA	-2.345	0.031

Tablo 4.19: Kontrol ve obez grupta **HDL** ile ilişkili değişkenlerin lineer regresyon analizi

	<i>t</i>	<i>p</i>
<i>BMI</i>	0.008	0.994
<i>HOMA</i>	-1.459	0.151
Trigliserit	-2.433	0.018
<i>Log SAA</i>	1.132	0.263
<i>Log hsCRP</i>	-0.599	0.552
Seruloplazmin	2.838	0.006
<i>MCP-1</i>	1.936	0.058
<i>Arilesteraz</i>	1.040	0.303
<i>PAF-AH</i>	0.978	0.334
Adiponektin	2.891	0.006



Şekil 4.1: PON1'in paraoksonaz aktivitesinin HDL ile ilişkisi



Şekil 4.2: PON1'in arilesteraz aktivitesinin HDL ile ilişkisi

5. TARTIŞMA

Günümüzde; Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık gibi obeziteye bağlı komplikasyonların gelişiminden, büyük ölçüde düşük seyirli inflamasyon sorumlu tutulmaktadır. Kilo aldıkça yağ dokusunu oluşturan adipositlerin genişlemesi ve sayıca artışı, lokal hipoksi gibi çeşitli uyarılar yoluyla makrofajların adipoz dokuya infiltrasyonuna neden olur. İnfiltrate olan makrofajlar başlıca ölü adipositlerin çevresinde lokalize olur ve onları temizlemek üzere fonksiyon gösterir. Bu lokal yerleşmiş makrofajlar adipoz dokudan kaynaklanan TNF- α 'nın hemen tümünün, IL-6 ve iNOS'un ise önemli bir kısmının ekspresyonuna aracılık eder. Başlıca uyarımı TNF- α olan IL-6 ise hepatik CRP oluşumundan büyük ölçüde sorumludur. Sonuç olarak, yağlanmada artışa bağlı TNF- α , IL-6, CRP ve inflamasyonun diğer biyolojik markerlarında görülen artış, obezlerde düşük seyirli bir inflamasyonun ortaya çıkmasına neden olur. Adipoz dokuda lokal olarak oluşan TNF- α , bir adipokin olan adiponektin ekspresyonunun baskılanmasında da rol oynamaktadır. Adipoz dokuda, TNF- α ve adiponektin ekspresyonları arasında güçlü ters korelasyon saptanmıştır (97,3). Adiponektin kas ve KC'de insülin duyarlılığını arttırmak üzere etki gösterdiğinden, TNF- α 'nın adipositlerde adiponektin ekspresyonunu baskılaması, periferde insülin direnci gelişiminin başlıca mekanizması olarak öngörülmektedir.

Çalışmamızda, kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında, obez grupta TNF- α 'nın plazma düzeylerinde anlamlı bir fark bulunamamış, ancak adiponektin düzeylerinin ileri derecede azaldığı belirlenmiştir. Nitekim bazı çalışmalarda da obez diyabetik ve nondiyabetik hastalarda dolaşımda TNF- α düzeylerinin değişmediği, adipoz dokuda eksprese olan TNF- α 'nın otokrin ve/veya parakrin tarzda adipoz doku metabolizmasını etkilediği ileri sürülmüştür (61,129). Ancak lineer regresyon analizinde TNF- α düzeylerinin TG düzeyleri ile pozitif buna karşın adiponektin düzeyleri ile negatif bağımsız korelasyonu belirlenmiştir (Tablo 4.16). Bu bulgumuz adipoz dokuda TNF- α ile uyarılmış lipoliz sonucu serbestleşen yağ asitlerinden KC'de TG sentezlendiğini düşündürmektedir. Nitekim TG düzeylerinin de obez grupta ileri derecede arttığı

belirlenmiştir. Yine bulgularımız ışığında adiponektin düzeylerinin baskılanmasından da en fazla TNF- α 'nın sorumlu olabileceği ortaya çıkmaktadır.

İnsülin direncinin bir göstergesi olan HOMA indeksinin obez hastalarda arttığı belirlenmiştir. Lineer regresyon analizinde HOMA indeksinin BMI ile pozitif, adiponektin düzeyleri ile negatif bağımsız ilişkisi saptanmıştır (Tablo 4.15). Ancak TNF- α düzeyleri ile bağımsız ilişkisinin belirlenememiş olması, adipoz doku kaynaklı TNF- α 'nın, adiponektin düzeylerini azaltarak indirekt yolla insülin direnci gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir. Nitekim adiponektinin iskelet kası ve karaciğer gibi insülin için hedef dokularda spesifik reseptörü aracılığı ile etki eden gerçek bir hormon olduğu ifade edilmiştir (204). Bunun yanısıra, BMI artışına bağlı diğer mekanizmalar da insülin direnci gelişimine katkı sağlar.

Bu çalışmada, obez hastalarda inflamasyon göstergeleri olarak plazma hs-CRP, SAA, seruloplazmin ve MCP-1 düzeyleri değerlendirilmiştir. Kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında obez grupta bu parametrelerden hs-CRP düzeylerinde belirgin artış saptanırken, diğerlerinin düzeylerinde anlamlı bir değişim bulunamamıştır. Yapılan çalışmalarda da BMI ve plazma CRP düzeylerindeki artış arasında yakın ilişki saptanmış ve adipoz dokudan türeyen IL-6'nın hepatik CRP oluşumunun başlıca uyarıcı olduğu ileri sürülmüştür (46,23). Biz de lineer regresyon analizinde BMI ile hs-CRP düzeyleri arasında pozitif bağımsız korelasyonu belirledik (Tablo 4.14).

Yüksek hs-CRP düzeylerinin gelecekte artmış iskemik inme, periferik arter hastalıkları ve koroner kalp hastalıkları riskinin bir göstergesi olduğu geniş kabul görmektedir. Obezlerde hs-CRP düzeylerindeki artış, bu hasta grubundaki artmış kardiyovasküler hastalık prevalansının nedenlerinden biri olabilir.

Yine obez hasta grubumuzda, yüksek TG ve düşük HDL düzeyleri ile seyreden dislipideminin geliştiği belirlenmiştir. HDL, arter duvarında makrofaj köpük hücrelerden lipitleri uzaklaştırmada etkin lipoprotein olduğundan, ateroskleroz gelişimine karşı koruyucu olduğu iyi bilinmektedir. HDL keza antioksidan, antiinflamatuvar ve antitrombotik özellikler sergiler. Ancak obez kişilerde HDL düzeylerindeki azalmanın mekanizması tam açık değildir.

Dolaşımdaki HDL düzeylerini büyük ölçüde, HDL apoproteini olan apoA1'in katabolizma hızının belirlediği bildirilmiştir (19). Periferik hücrelerden HDL'ye kolesterol

akışının azaldığı durumlarda ve hipertrigliseridemide, dolaşımdaki HDL, daha hızlı katabolize olur (21,56). Yani HDL'nin katabolizma hızı, boyutunun ve trigliserit içeriğinin bir fonksiyonudur.

Obez kişilerde apo A1'in katabolik hızının arttığı bildirilmiştir (131,178). Bizde çalışmamızda apoA1 düzeylerinin obez kadınlarda azaldığını saptadık. Ancak apoA1 düzeylerindeki azalma, HDL deki azalma kadar belirgin değildi. HDL başına apoA1 düzeyleri, obez grupta ileri derecede artmış bulundu. Nitekim, birkaç çalışmada, normal kilolu kişilere kıyasla, overweight ve obez kişilerde ApoA1'in katabolik hızının artmasının yanısıra oluşum hızının da arttığı ifade edilmiştir (117). HDL deki azalmaya kıyasla apoA1 düzeylerinde bulduğumuz daha ılımlı azalma, bu bulguyu destekler niteliktedir.

Öte yandan, çalışmamızda plazma MCP-1 düzeylerinde iki grup arasında belirgin bir fark bulunamamasına karşın, MCP-1 ve apoA1 düzeyleri arasında bağımsız pozitif bir ilişki belirlenmiştir (Tablo 4.13). MCP-1, inflamatuvar uyarıya cevap sonucu, adiposit dahil çeşitli hücreler tarafından oluşturulan monomerik bir proteindir. Yapılan çalışmalarda, yağ hücrelerinin MCP-1 sentezleyip sekrete ettikleri ve bu kemokinin adipoz doku çevresine monositlerin toplanmasına ve inflamatuvar reaksiyonların tetiklenmesine aracılık ettiği bildirilmiştir (144). HDL yapısında bulunan apoA1'in, tersine kolesterol taşınımı ve LDL'den okside lipitleri uzaklaştırmasının yanısıra, uyarılmış T hücrelerine bağlanarak monosit aktivasyonunu inhibe ettiği, TNF- α ve IL-1 β oluşumunu baskıladığı ileri sürülmüştür (67). Keza romatoid artrit, aktiflenmiş T hücrelerine monositlerin kontakt aracılı cevabını baskılayan serum faktörünün apo A1 olduğu bildirilmiştir (138). Çalışmamızda, MCP-1 ve apoA1 düzeyleri arasında güçlü pozitif korelasyon bulmamız, obezitede adipoz doku çevresinde apo A1'in makrofaj kemotaksisi ve infiltrasyonunu baskılayarak koruyucu bir rol üstlendiğini akla getirmektedir. Ancak apo A1 ve MCP-1 ilişkisi daha ileri araştırılmalıdır.

Yine güçlü bağımsız pozitif bir korelasyon adiponektin ile HDL düzeyleri arasında da belirlenmiştir. Daha önceki çalışmalarda da saptanan bu ilişki nedeniyle, HDL düzeylerini arttırmak için adiponektin agonistlerinin geliştirilmesi fikri ortaya atılmıştır (196). Ancak adiponektinin HDL düzeylerini hangi mekanizmayla etkilediği açık değildir. Bu bağlamda periferel hücrelerden HDL'ye serbest kolesterolün taşınmasından sorumlu ABCA-1 proteinin adiponektin ile ilişkisi araştırılabilir.

HDL'nin yalnız düzeyi değil, LDL'nin oksidasyonunu engelleyebilen antioksidan antiinflamatuvar özellikleri de kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyuculuğunda önemlidir. Okside LDL'nin ateroskleroz gelişimindeki erken vasküler olayları tetiklediği iyi bilinmektedir. HDL'ye bağlı bulunan PON-1, apo A1, PAF-AH, seruloplazmin ve transferrin gibi proteinlerin, HDL'ye antiaterojenik özellik kazandırdığı ifade edilmiştir (9,156,143). Kronik inflamasyon ve enfeksiyona karşı gelişen akut faz cevabı sırasında, HDL yapısında bulunan PON-1, apo A1, PAF-AH düzeylerinin azaldığı, buna karşın HDL'nin SAA'ca zenginleştiği ve bu değişimlerin HDL'nin hem tersine kolesterol taşınımındaki hem de LDL'yi oksidasyonlara karşı korumadaki etkinliğini azalttığını bildirmişlerdir (43,170,132,167,76,99,77,24). Obez kişilerde düşük seyirli bir inflamasyon geliştiğinden, HDL yapısında benzer değişikliklerin gelişebileceği düşüncesiyle çalışmamızda plazma PON-1, PAF-AH, apo A1, seruloplazmin ve SAA düzeylerini değerlendirdik. Ancak kontrol değerlerine kıyasla, obez grupta apo A1'de ılımlı bir azalmanın dışında diğer parametrelerde belirgin bir fark bulamadık.

HDL yapısında yer alan PON-1'in LDL'deki okside lipitleri hidroliz ederek antiaterojenik etki gösterdiği bilinmektedir. Genelde PON-1 aktivitesi paraokson (paraoksonaz aktivitesi) ve fenil asetat (arilesteraz aktivitesi) olmak üzere 2 farklı sübstrat kullanılarak tayin edilmektedir. Ancak yaygın bulunan 192 Q>R polimorfizmi, enzimin paraokson sübstratı ile farklı aktivite sergilemesine yol açar. Nitekim biz de fenil asetat sübstratı kullanarak ölçtüğümüz enzimin arilesteraz aktivitesini, HDL düzeyleri ile ileri derecede korele bulurken (şekil 4.2), paraokson kullanarak ölçtüğümüz paraoksonaz aktivitesinin HDL düzeyleri ile ilişkisini saptayamadık (şekil 4.1). Ayrıca arilesteraz ve paraoksonaz aktiviteleri oranından hesaplanan polimorfik formların dağılımı açısından obez ve kontrol grupları arasında bir fark belirleyemedik.

Obezite ve PON-1 aktivitesinin ilişkisini irdeleyen bir çalışmada, hayvan modelleri kullanılarak, obezitenin HDL'ye bağlı paraoksonaz ve LCAT aktivitelerini azalttığı, bu nedenle HDL'nin antioksidan kapasitesinin baskılandığı ifade edilmiştir (104). Az sayıda hasta ve kontrol grubu ile yapılan diğer bir çalışmada da obez kadınlara ait izole HDL'de paraokson sübstratı kullanılarak ölçülen PON-1 aktivitesinin azaldığı ve HDL lipit peroksit düzeyleri ile PON-1 aktivitesi arasında negatif korelasyon bulunduğu bildirilmiştir (44).

Öte yandan, proinflamatuvar ve protrombotik özelliklere sahip PAF ve okside fosfolipitleri etkisizleştirdiği öne sürülen PAF-AH'ın %80'i LDL, geri kalanı HDL ile

birlikte bulunmaktadır (165). HDL'ye bağlı PAF-AH'ın antiaterojenik özellik gösterdiği ileri sürülmüştür (165). Plazma total PAF-AH düzeylerini ölçtüğümüz çalışmamızda, obez ve kontrol grupları arasında fark bulunamamıştır. Ancak izole HDL'deki enzim aktivitesinin obeziteden etkilenip etkilenmediği daha ileri araştırılmalıdır.

Son olarak çalışmamızda, izole LDL fraksiyonunun oksidan strese direncinin bir göstergesi olarak 'lag time' ölçülmüştür ve obez hastalara ait değerler, kontrol değerlerine yakın bulunmuştur. Lineer regresyon analizinde ise, 'lag time'in BMI ile ileri derecede, arilesteraz, adiponektin ve seruloplazmin ile daha ılımlı olmak üzere pozitif, buna karşın SAA ile ılımlı negatif bağımsız korelasyonları belirlenmiştir. Bu bulgumuz, BMI artışı ile HDL düzeylerinin azalmasına karşın, LDL'yi oksidasyona karşı daha dirençli kılan bazı değişimlerin gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, obez hastalarda belirgin insülin direnci, dislipidemi ve düşük seyirli inflamasyon gelişmesine karşın, LDL'nin oksidasyona eğiliminde bir artış gözlenmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 72-75.
2. Adkins S, Gan KN, Mody M, La Du BN. Molecular basis for the polymorphic forms of human serum paraoxonase/arylesterase: glutamine or arginine at position 192 for the respective A or B allozymes. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 598-608.
3. Altomonte J, Harbaran S, Richter A, Dong H. Fat depot-specific expression of adiponectin is impaired in Zucker fatty rats. *Metabolism* 2003; 52: 958-963.
4. Ancsin JB and Kisilevsky R. Serum amyloid A peptide interactions with glycosaminoglycans. Evaluation by affinity chromatography. *Methods Mol Biol* 2001; 171: 449-456.
5. Ancsin JB and Kisilevsky R. The heparin/heparan sulfate binding site on apo-serum amyloid A. Implication for the therapeutic intervention of amyloidosis. *J Biol Chem* 1999; 274: 7172-7181.
6. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79-83.
7. Artl A, Marsche G, Lestavel S, Sattler W and Malle E. Role of serum amyloid A during metabolism of acute-phase HDL by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 763-772.
8. Asano K, Okamoto S, Fukunaga K, Shiomi T, Mori T, Iwata M, Ikeda Y, Yamaguchi K. Cellular sources of platelet-activating factor acetylhydrolase activity in plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 261: 511-514.

9. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL and La Du BN. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its function. A possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998; 101: 1581-1590.
10. Badolato R, Wang JM, Murphy WJ, Lloyd AR, Michiel DF, Bausserman LL, Kelvin DJ and Oppenheim JJ. Serum amyloid A is an chemoattractant: induction of migration, adhesion and tissue infiltration of monocytes and polymorphonuclear leukocytes. *J Exp Med* 1994; 180: 203-209.
11. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G and Sharrett AR. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC) Study. *Circulation* 2004; 109: 837-842.
12. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang HB, Coresh J, Folsom AR, Chambless LE, Myerson M, Wu KK, Sharrett AR, Boerwinkle E. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis risk in Communities (ARIC) Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2479-2484.
13. Ballou SP and Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine* 1992; 4: 361-368.
14. Barter PJ, Baker PW and Rye KA. Effect of high-density lipoproteins on the expression of adhesion molecules in endothelial cells. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 285-288.
15. Bergt C, Fu X, Huq NP, Kao J and Heinecke JW. Lysine residues direct the chlorination of tyrosines in YXXK motifs of apolipoprotein AI when hypochlorous acid oxidizes high density lipoprotein. *J Biol Chem* 2004; 279: 7856-7866.

16. Bergt C, Pennathur S, Fu X, Byun J, O'Brien K, Mc Donald TO, Singh P, Anantharamaiah GM, Chait A, Brunzell J, Geary RL, Oram JF and Heinecke JW. The myeloperoxidase product hypochlorous acid oxidizes HDL in the human artery wall and impairs ABCA-1-dependent cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 13032-13037.
17. Blake GJ, Dada N, Fox JC, Manson JE, Ridker PM. A prospective evaluation of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels and the risk of future cardiovascular events in women. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1302-1306.
18. Brewer HB Jr, and Santamarina-Fojo S. New insights in to the adenosine triphosphate-binding cassette transporters in high-density lipoprotein metabolism and revers cholesterol transport. *Am J Cardiol* 2003; 91: 3E-11E.
19. Brinton EA, Eisenberg S, Breslow JL. Human HDL cholesterol levels are determined by apo AI fractional catabolic rate, which correlates inversely with estimates of HDL particle size. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 707-720.
20. Brophy VH, Jampsa RL, Clendenning JB, McKinstry LA, Jarvik GP, Furlong CE. Effects of 5' regulatory-region polymorphisms on paraoxonase-gene(PON-1) expression. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1428-1436.
21. Brousseau ME, Eberhart GP, Dupuis J, Astalos BF, Goldkamp AL, Schaefer EJ, Freeman MW. Cellular cholesterol efflux in heterozygotes for Tangier disease is markedly reduced and correlates with high density lipoprotein cholesterol concentration and particle size. *J Lipid Res* 2000; 41: 1125-2235.
22. Cabana VG, Reardon CA, Feng N, Neath S, Lukens J, and Getz GS. Serum paraoxonase: effect of the apolipoprotein composition of HDL and the acute phase response. *J Lipid Res* 2003; 44: 780-792.
23. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Hirano T, Kishimoto T, Heinrich PC. Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes. *FEBS Lett* 1988; 232: 347.

24. Castellani LW, Navab M, Lenten BJV, Hedrick CC, Hama SY, Goto AM, Fogelman AM, Lusis AJ. Overexpression of apolipoprotein AII in transgenic mice converts high density lipoproteins to proinflammatory particles. *J Clin Invest* 1997; 100: 464-474.
25. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS and Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993; 82: 513-520.
26. Chang MK, Binder CJ, Torzewski M and Witztum L. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand. phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 13043-13048.
27. Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart JC, Staels B. Expression of adiponectin receptors in human macrophage and regulation by agonists of the nuclear receptors PPAR alpha, PPAR gamma and LXR. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314: 151-158.
28. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DD, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, Knopp RH, Brunzell JD, Kahn SE. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46: 459-469.
29. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp 30. *J Clin Invest* 2001; 108: 1875-1881.
30. Combs TP, Wagner JA, Berger J, Doebber T, Wang WJ, Zhang BB, Tanen M, Berg AH, O'Rahilly S, Savage DB, Chatterjee K, Weiss S, Larson PJ, Gottesdiener KM, Gertz BJ, Charron MJ, Scherer PE, Moller DE. Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPAR gamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology* 2002; 143: 998-1007.

31. Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, Kameda W, Hirata A, Yamaguchi H, Ohnuma H, Igarashi M, Tomiaga M, Kato T. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese Population: the Funagata study. *Diabetes Care* 2003; 26: 2015-2020.
32. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB and Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387-1397.
33. Dautoine TF, Debord J, Charmes JP, Merle L, Marquet P, Lachatre G, Leroux-Robert C. Decrease of serum paraoxonase activity in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2082-2088.
34. de Beer MC, Yuan T, Kindy MS, Asztalos BF, Roheim PS and de Beer FC. Characterization of constitutive human serum amyloid A protein(SAA4) as an apolipoprotein. *J Lipid Res* 1995; 36: 526-534.
35. Depres JP, Krauss RM. Obesity and-lipoprotein metabolism. In: Bray GA, Bouchard C, James WP, editors. *Handbook of obesity*. New York: Marcel Dekker; 2003.
36. Devaraj S, Kumaresan PR and Jialal I. Effect of C-reactive protein on chemokine expression in human aortic endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 36: 405-410.
37. Devaraj S, Xu DY and Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implication for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107: 398-404.
38. Draganov DI, La Du BN. Pharmacogenetics of paraoxonases: a brief review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2004; 369: 78-88.

39. Ebeling P, Teppo AM, Koistinen HA, Viikari J, Ronnema T, Nissen M, Bergkulla S, Salmela P, Satevo J, and Koivisto VA. Troglitazone reduces hyperglycemia and selectively acute-phase serum proteins in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 1999; 42: 1433-1438.
40. Eckerson HW, Romson J, Wyte C, La Du BN. The human serum paraoxonase polymorphism: Identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 214-227.
41. Esterbauer H, Striegl G, Phul H, Rotheneder M. Continuous monitoring of in vitro oxidation of human low density lipoproteins. *Free Radic Res Commun* 1989; 6: 67.
42. Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Ciaflone K. Plasma acylation stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1594-1602.
43. Feingold KR, Memon RA, Moser AH, Grunfeld C. Paraoxonase activity in the serum and hepatic mRNA levels decrease during the acute phase response. *Atherosclerosis* 1998; 139: 307-315.
44. Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Savino S, Liuzzi A, Balzola F, Bicchiera V. Paraoxonase activity in high density lipoproteins: A comparison between healthy and obese females. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1728-1733.
45. Fluiters K, Vietsch H, Biessen A, Kostner GM, van Berkel TJ, and Sattler W. Increased selective uptake in vivo and in vitro of oxidized cholesteryl esters from high-density lipoprotein by rat liver parenchymal cells. *Biochem J* 1996; 319: 471-476.
46. Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen and leukocyte count: findings from The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2003; 168: 351.

47. Fredrikson GN, Hedblad B, Nilsson JA, Alm R, Berglund G and Nilsson J. Association between diet, lifestyle, metabolic cardiovascular risk factors and plasma C-reactive protein levels. *Metabolism* 2004; 53: 1436-1442.
48. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 847-850.
49. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF. Proteolytic cleavage product of 30 kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2005-2010.
50. Gaut JP, Byun J, Tran HD, Lauber WM, Carroll JA, Hotchkiss RS, Belaaouaj A, and Heinecke JW. Myeloperoxidase produces nitrating oxidants in vivo. *J Clin Invest* 2002; 109: 1311-1319.
51. Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Graham D, Kim JK, Shulman GI, Castle AL, Vinson C, Eckhaus M, Reitman ML. Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipoatrophic mice. *J Clin Invest* 2000; 105: 271-278.
52. Giugliano G, Nicoletti G, Grella E, Giugliano F, Esposito K, Scuder N, D'Andrea F. Effect of liposuction on insulin resistance and vascular inflammatory markers in obese women. *Br J Plast Surg* 2004; 57: 190-194.
53. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, Taylor KM, Sohail M, Krausz T and Pepys MB. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med* 1999; 190: 1733-1740.
54. Hara K, Boutin P, Mori Y, Toba K, Dina C, Yasuda K, Yamauchi T, Otabe S, Okada T, Eto K, Kadowaki H, Hagura R, Akanuma Y, Yazaki Y, Nagai R, Taniyama M, Matsubara K, Yoda M, Nakano Y, Tomita M, Kimura S, Ho C, Froguel P, Kadowaki T. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 2002; 51: 536-540.

55. Hattori Y, Matsumura M and Kasai K. Vascular smooth muscle cell activation by C-reactive protein. *Cardiovasc Res* 2003; 58: 186-195.
56. Hayek T, Azrolan N, Verdery RB, Walsh A, Chajek-Shaul T, Agellon LB, Tall AR, Breslow JL. Hypertriglyceridemia and cholesteryl ester transfer protein interact to dramatically alter high density lipoprotein levels, particle sizes, and metabolism. Studies in transgenic mice. *J Clin Invest* 1993; 92: 1143-1152.
57. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very-low fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 968-970.
58. Heymsfield SB, Allison DB, Wang ZM, Baumgarten RN (1998). Evaluation of total and regional body composition. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT (eds) *Handbook of Obesity*, Markel Dekker Inc, New York, 54-56.
59. Hiramoto M, Yoshida H, Imaizumi T, Yoshimizu N, Satoh K. A mutation in plasma platelet-activating factor acetylhydrolase (Val279-Phe) is a genetic factor for stroke. *Stroke* 1997; 28: 2417-2420.
60. Hofmann C, Lorenz K, Braithwaite SS, Colca JR, Palazuk BJ, Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Altered gene expression for tumor necrosis factor-alpha and its receptors during drug and dietary modulation of insulin resistance. *Endocrinology* 1994; 134: 264-270.
61. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409-2415.
62. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91.
63. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor-alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994; 43: 1271-1278.

64. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeyer HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001; 50: 1126-1133.
65. Humbert R, Adler DA, Distèche CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE. The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. *Nat Genet* 1993; 3: 73-76.
66. Husebekk A, Skogen B and Husby G. Characterization of amyloid protein AA and SAA as apolipoproteins of high density lipoprotein (HDL). Displacement of SAA from the HDL-SAA complex by apo AI and apo AII. *Scand J Immunol* 1987; 25: 375-381.
67. Hyka N, Dayer JM, Modoux C, Kohno T, Edwards III CK, Roux-Lombard P and Burger D. Apoprotein AI inhibits the production of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α by blocking contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. *Blood* 2001; 97: 2381-2389.
68. Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, Funahashi T, Matsuzawa Y, Makishima M and Shimomura I. Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes* 2003; 52: 1655-1663.
69. Jakubowski H. Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolase. A protective mechanism against protein N-homocysteinylation. *J Biol Chem* 2000; 275: 3957-3962.
70. James RW, Leviev I, Righetti A. Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 101: 2252-2257.

71. Joshipura KJ, Wand HC, Merchant AT and Rimm EB. Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. *J Dent Res* 2004; 83: 151-155.
72. Jousilahti P, Salomaa V, Rasi V, Vahtera E and Palosuo T. The association of C-reactive protein, serum amyloid a and fibrinogen with prevalent coronary heart disease-baseline findings of the PAIS project. *Atherosclerosis* 2001; 156: 451-456.
73. Kekes-Szabo T, Hunter GR, Nyikos I, Williams M, Blaudeau T, Snyder S. Anthropometric equations for estimating abdominal adipose tissue distribution in women. *Int J Obes* 1996; 20: 753-758.
74. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E745-751.
75. Kharroubi I, Rasschaert J, Eizirik DL, Cuop M. Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 312: 1118-1122.
76. Khovidhunkit W, Memon RA, Shigenaga JK, Pang M, Schambelan M, Mulligan K, Feingold KR, Grunfeld C. Plasma platelet-activating factor acetylhydrolase activity in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Metabolism* 1999; 48: 1524-1531.
77. Kisilevsky R, Subrahmanyam L. Serum amyloid A changes high density lipoprotein's cellular affinity. A clue to serum amyloid A's principal function. *Lab Invest* 1992; 66: 778-785.
78. Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, Mohammed BS. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2549-2557.

79. Koenig W, Khuseyinova N, Lowel H, Trischler G, and Meisinger C. Lipoprotein-associated phospholipase A2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population: results from the 14-year follow-up of a large cohort from Southern Germany. *Circulation* 2004; 110: 1903-1908.
80. Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, Kumada M, Takahashi M, Matsuda M, Ouchi N, Kihara S, Kawamoto T, Sumitsuji S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 2002; 51: 2325-2328.
81. Konig V, Hopf U, Moller B, Lobeck H, Assmann G, Freudenberg M, and Galonas C. The significance of high-density lipoproteins (HDL) in the clearance of intravenously administered bacterial lipopolysaccharides (LPS) in mice. *Hepatology* 1988; 35: 111-115.
82. Kopp HP, Kopp CW, Festa A, Krzyzanowska K, Kriwanek S, Minar E, Roka R, Scherthaner G. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1042-1047.
83. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, Eto K, Yano W, Nagai R, Kimura S, Kadowaki T, Noda T. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002; 277: 25863-25866.
84. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y; Osaka CAD Study Group. Coronary artery disease. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 85-89.
85. Kume N, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Lysophosphatidylcholine, a component of atherogenic lipoproteins induces mononuclear leukocyte adhesion molecules in cultured and rabbit arterial endothelial cells. *J Clin Invest* 1992; 90: 1138-1144.

86. Kumon Y, Nakauchi Y, Kidawara K, Fukushima M, Kobayashi S, Ikeda Y, Suehiro T, Hashimoto K and Sipe JD. A longitudinal analysis of alteration in lecithin-cholesterol acyltransferase and paraoxonase activities following laparoscopic cholecystectomy relative to other parameters of HDL function and the acute phase response. *Scand J Immunol* 1998; 48: 419-424.
87. Leinonen E, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Hulten LM, Hiukka A and Taskinen MR. Insulin resistance and adiposity correlate with acute-phase reaction and soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2003; 166: 387-394.
88. Leinonen ES, Hiukka A, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Sarna SS, Mattson Hulten L, Westerbacka J, Salonen RM, Salonen JT and Taskinen MR. Low-grade inflammation, endothelial activation and carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *J Intern Med* 2004; 256: 119-127.
89. Leviev I, James RW. Promotor polymorphisms of human paraoxonase PON-1 gene and serum paraoxonase activities and concentrations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 516-521.
90. Lewis KE, Kirk EA, McDonald TO, Wang S, Wight TN, O'Brien KD and Chait A. Increased in serum amyloid A evoked by dietary cholesterol is associated with increased atherosclerosis in mice. *Circulation* 2004; 110: 540-545.
91. Li HL, Lui DP and Liang CC. Paraoxonase gene polymorphisms oxidative stress and disease. *J Mol Med* 2003; 81: 766-779.
92. Lihn AS, Richelsen B, Pedersen SB, Haugaard SB, Rathje GS, Madsbad S, Andersen O. Increased expression of adipose tissue cytokines in HIV-associated lipodystrophy. Implication for the reduced expression and plasma levels of adiponectin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E1072-E1080.
93. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002; 360: 57-58.

94. Mackness B, Durrington PN, Abuashia B, Boulton AJM, Mackness MI. Low paraoxonase activity in type II diabetes complicated by retinopathy. *Clin Sci* 2000; 98: 355-363.
95. Mackness M. Human serum paraoxonase is inhibited in EDTA plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 19: 2214-2225.
96. Mackness MI, Arrol S, and Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoproteins. *FEBS Lett* 1991; 286: 152-154.
97. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, Winocour PH, Arrol S, Ishola M, Durrington PN. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1991; 86: 193-199.
98. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Mitsuzawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Diet induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/Acrp 30. *Natl Med* 2002; 8: 731-737.
99. Malle E, Steinmetz A, Raynes JG. Serum amyloid A(SAA): an acute phase protein and apolipoprotein. *Atherosclerosis* 1993; 102: 131-146.
100. Marathe GK, Zimmerman GA and Mc Intyre TM. Platelet-activating factor acetylhydrolase and non paraoxonase-1, is the oxidized phospholipid hydrolase of high density lipoprotein particles. *J Biol Chem* 2003; 278: 3937-3947.
101. Matsubara M, Maruoka S and Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Meta* 2002; 87: 2764-2769.
102. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P and Reaven P. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 2002; 106: 2908-2912.

103. Meek RL, Urieli-Shoval S and Benditt EP. Expression of apolipoprotein serum amyloid A mRNA in human atherosclerotic lesions and cultured vascular cells: implications for serum amyloid A function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3186-3190.
104. Mertens A, Verhamme P, Bielicki JK, Phillips MC, Quarck R, Verreth W, Stengel D, Ninio E, Navab M, Mackness B, Mackness M, Holvoet P. Increased low-density lipoprotein oxidation and impaired high-density lipoprotein antioxidant defence are associated with increased macrophage homing and atherosclerosis in dyslipidemic obese mice: LCAT gene transfer decreases atherosclerosis. *Circulation* 2003; 107: 1640-1646.
105. Migita K, Kawabey Y, Tominaga M, Origuchi T, Aoyagi T and Eguchi K. Serum amyloid A protein induces production of matrix metalloproteinases by human synovial fibroblasts. *Lab Invest* 1998; 78: 535-539.
106. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppel SW. Subcutaneous adipose tissue release interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196-200.
107. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289: 76-79.
108. Motoshima H, Wu X, Mahadev K and Goldstein BJ. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315: 264-271.
109. Navab M, Ananthramaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Fonarow GC, Vahabzadeh K, Hama S, Hough G, Kamranpour N, Berliner JA, Lusis AJ and Fogelman AM. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res* 2004; 45: 993-1007.

110. Navab M, Hama SY, Anantharamaiah GM, Hassan K, Hough GP, Watson AD, Reddy ST, Sevanian A, Fonarow GC, Fogelman AM. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: Steps 2 and 3. *J Lipid Res* 2000; 41(9): 1495-1508.
111. Navab M, Hama-Levy S, Van Lenten BJ, Fonarow GC, Cardinez CJ, Castellani LW, Brennan ML, Lusis AJ, Fogelman AM and LA Du BN. Mildly oxidized LDL induces an increased apolipoprotein J/paraoxonase ratio. *J Clin Invest* 1997; 99: 2005-2019.
112. Nishio E, Watanabe Y. Cigarette smoke extracts inhibits plasma paraoxonase activity by modification of the enzyme's free thiols. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 236: 289-293.
113. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, Matsuda M, Kondo H, Furuyama N, Kihara S, Nakamura T, Tochino Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; 51: 2734-2741.
114. Niskanen L, Laaksonen DE, Nyysönen K, Punnonen K, Valkonen VP, Fuentes R, Tuomainen TP, Salonen R and Salonen JT. Inflammation, abdominal obesity and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension* 2004; 44: 859-865.
115. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O'Shaughnessy C and Ganz P. Statin therapy, LDL-cholesterol, C-reactive protein and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 29-38.
116. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, Ohashi K, Sakai N, Shimomura I, Kobayashi H, Terasaka N, Inaba T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002; 106: 2767-2770.
117. Ooi EMM, Watts GF, Farvid MS, Chan DC, Allen MC, Zilko SR and Barrett PHR. High-density lipoprotein apolipoprotein AI kinetics in obesity. *Obes Res* 2005; 13: 1008-1016.

118. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator of endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-2476.
119. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, Okamoto Y, Ohashi K, Nagaretani H, Kishida K, Nishizawa H, Maeda N, Kobayashi H, Hiraoka H, Matsuzawa Y. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107: 671-674.
120. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, Cooney J, Macphee CH, Suckling KE, Krishna M, Wilkinson FE, Rumley A and Lowe GD. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1148-1155.
121. Pajvani UB, Du X, Combs TB, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, Engel J, Brownlee M, Scherer PE. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp 30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003; 278: 9073-9085.
122. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TB, Rajala MW, Doebber T, Berger JP, Wagner JA, Wu M, Knopps A, Xiang AH, Scherer PE. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedion-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2003; 279: 12152-12162.
123. Paragh G, Balogh Z, Seres I, Harangi M, Boda J, Kovacs P. Effect of gemfibrozil on HDL-associated serum paraoxonase activity and lipoprotein profile in patients with hyperlipidaemia. *Clin Drug Invest* 2000; 19: 277-282.
124. Parthasarathy S, Barnett J and Fong LG. High density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1044: 275-283.

125. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET and Chang J. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103: 2531-2534.
126. Pasceri V, Willerson JT and Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-2168.
127. Paul A, Ko KW, Li L, Yechoor V, McCrory MA, Szalai AJ and Chan L. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2004; 109: 647-655.
128. Perreault M, Marette A. Targeted disruption of inducible nitric oxide synthase protect against obesity-linked insulin resistance in muscle. *Nat Med* 2001; 7: 1138-1143.
129. Pfeiffer A, Janott J, Mohlig M, Ristow M, Rochlitz H, Busch K, Schatz H, Schifferdecker E. Circulating tumor necrosis factor alpha is elevated in male but not in female patients with type II diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1997; 29: 111-114.
130. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291: 1730-1737.
131. Pont F, Duvillard L, Florentin E, Gambert P, Verges B. High-density lipoprotein apolipoprotein A-1 kinetics in obese insulin resistant patients. An in vivo stable
132. Pruzanski W, Stefanski E, de Beer FC, de Beer MC, Rovandi A and Kuksis A. Comparative analysis of lipid composition of normal and acute-phase high density lipoprotein. *J. Lipid Res.* 2000; 41: 1035-1045.
133. Richter RJ, Furlong CE. Determination of paraoxonase (PON-1) status requires more than genotyping. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 745-753.
134. Ridker PM, Buring JE, Cook NR and Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events: a 8 years follow-up of 14719 initially healthy America Women. *Circulation* 2003; 107: 391-397.

135. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA and Braunwald E. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20-28.
136. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE and Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-843.
137. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE and Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-1565.
138. Rossol M, Kaltenhauser S, Scholz R, Hantzschel H, Hauschildt S, Wagner U. The contact-mediated response of peripheral-blood monocytes to preactivated T cells is suppressed by serum factors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Rheum* 2005; 7: R1189-1199.
139. Rozenberg O, Roseblat M, Coleman R, Shih DM and Aviram M. Paraoxonase (PON-1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: studies in PON1-knockout mice. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 774-784.
140. Samad F, Pandey M, Loskutoff DJ. Tissue factor gene expression in the adipose tissue of obese mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 7591-7596.
141. Samad F, Yamamoto K, Loskutoff DJ. Distribution and regulation of plasminogen activator inhibitor-1 in murine adipose tissue in vivo. Induction by tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide. *J Clin Invest* 1996; 97: 37-46.
142. Samad F, Yamamoto K, Pandey M, Loskutoff DJ. Elevated expression of transforming growth factor-beta in adipose tissue from obese mice. *Mol Med* 1997; 3: 37-48.
143. Samokyszyn VM, Miller DM, Reif DW, Aust SD. Inhibition of superoxide and ferritin-dependent lipid peroxidation by ceruloplasmin. *J Biol Chem* 1989; 264: 21-6.
144. Sartipy P and Loskutoff DJ. Monocyte chemoattractant protein-1 in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 7265-7270.

145. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26746-26749.
146. Shih DM, Gu L, Hama S, Xia YR, Navab M, Fogelman AM and Lusis AJ. Genetic-dietary regulation of serum paraoxonase expression and its role in atherogenesis in a mouse model. *J Clin Invest* 1996; 97: 1630-1639.
147. Shih DM, Xia YR, Wang XP, Miller E, Castellani LW, Subbanagounder G, Cheroutre H, Faull KF, Berliner JA, Witztum JL and Lusis AJ. Combined serum paraoxonase knockout/apolipoprotein E knockout mice exhibit increased lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *J Biol Chem* 2000; 275: 17527-17535.
148. Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstien JL. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature* 1999; 401: 73-76.
149. Souza SC, Palmer HJ, Kang YH, Yamamoto MT, Muliro KV, Paulson KE, Greenberg AS. TNF-alpha induction of lipolysis is mediated through activation of the extracellular signal related kinase pathway in 3T3-L1 adipocytes. *J Cell Biochem* 2003; 89: 1077-1086.
150. Stafforini DM, Elstad MR, McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. Human macrophage secrete platelet-activating factor acetylhydrolase. *J Biol Chem* 1990; 265: 9682-9687.
151. Stafforini DM, Tjoelker LW, McCormick SPA, Vaitkus D, McIntyre TM, Gray PW, Young SG, Prescott SM. Molecular basis of the interaction between plasma platelet-activating factor and low density lipoprotein. *J Biol Chem* 1999; 274: 7018-7024.
152. Statnick MA, Beavers LS, Conner LJ, Corominola H, Johnson D, Hammond CD, Rafaeloff-Phail R, Seng T, Suter TM, Sluka JP, Ravussin E, Gadski RA, Caro JF. Decreased expression of apM1 in omental and subcutaneous adipose tissue of human with type 2 diabetes. *Int J Exp Diabetes Res* 2000; 1: 81-88.

153. Stefan N, Bunt JC, Salbe AD, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tataranni PA. Plasma adiponectin concentration in children: relationship with obesity and insulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4652-4656.
154. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC and Witztum JL. Beyond cholesterol: modification of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 916-924
155. Stonik JA, Remaley AT, Demosky SJ, Neufeld EB, Bocharov A and Brewer HB. Serum amyloid A promotes ABCA1-dependent and ABCA1-independent lipid efflux from cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 321: 936-941.
156. Stremler KE, Stafforini DM, Prescott SM and McIntyre TM. Human plasma platelet-activating factor acetylhydrolase. Oxidatively fragmented phospholipids as substrates. *J Biol Chem* 1991; 266: 11095-11103.
157. Strissel KJ, Girard MT, West-Mays JA, Rinehart WB, Cook JR, Brinckerhoff CE and Fini ME. Role of serum amyloid A as an intermediate in the IL-1 and PMA-stimulated signaling pathways regulating expression of rabbit fibroblast collagenase. *Exp Cell Res* 1997; 237: 275-287.
158. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Ishikawa M, Zhang H, Murata C, Otsuka R, Zhu S and Toyoshima H. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 443-449.
159. Tebo JM and Mortensen RF. Internalization and degradation of receptor bound C-reactive protein by U-937 cells: induction of H₂O₂ production and tumoricidal activity. *Biochem Biophys Acta* 1991; 1095: 210-216.
160. Teiber JF, Draganov DI, and La Du BN. Purified human serum PON-1 does not protect LDL against oxidation in the in vitro assays initiated with copper or AAPH. *J Lipid Res* 2004; 45: 2260-2268.

161. Tomas M, Senti M, Garcia-Faria F, Vila J, Torrents A, Covas M, Marrugat J. Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related lipoproteins in familial hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2113-2119.
162. Tselepis AD, Karabina SAP, Stengel D, Piedagnel R, Chapman MJ, Ninio E. N-linked glycosylation of macrophage-derived PAF-AH is a major determinant of enzyme association with plasma HDL. *J Lipid Res* 2001; 42: 1645-1654.
163. Tsimihodimos V, Kakafika A, Tambaki AP, Bairaktari E, John Chapman M, Elisaf M, and Tselepis AD. Fenofibrate induces HDL-associated PAF-AH but attenuates enzyme activity associated with apo B-containing lipoproteins. *J Lipid Res* 2003; 44: 927-934.
164. Tsimihodimos V, Karabina SA, Tambaki AP, Bairaktari E, Goudevenas JA, Chapman MJ, Elisaf M and Tselepis AD. Atorvastatin preferentially reduces LDL-associated platelet activating factor acetylhydrolase activity in dyslipidemias of type IIA and IIB. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 306-311.
165. Tsimihodimos V, Karabinas AP, Tambaki A, Bairaktari E, Miltiados G, Gouolevenous JA, Cariolou MA, Chapman MJ, Tselepis AD, Elisaf M. Altered distribution of platelet-activating factor acetylhydrolase activity between LDL and HDL as a function of the severity of hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 2002; 43: 256-263.
166. Tward A, Xia YR, Wang XP, Shi YS, Park C, Castellani LW, Lusic AJ and Shih DM. Decreased atherosclerotic lesion formation in human serum paraoxonase transgenic mice. *Circulation* 2002; 106: 484-490.
167. Uhlar CM and Whitehead AS. Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *Eur J Biochem* 1999; 265: 501-523.

168. Van der Gaag MS, van Tol A, Scheek LM, James RW, Urgest R, Schaafsma G, Hendriks HF. Daily moderate alcohol consumption increases serum paraoxonase activity; a diet-controlled, randomized intervention study in middle-aged men. *Atherosclerosis* 1999; 147: 405-410.
169. van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, Fischer C, Keller C, Schjerling P, Hiscock N, Moller K, Saltin B, Febbraio MA, Pedersen BK. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3005-3010.
170. Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, Stafforini DM, Mc Intyre TM, Prescott SM, La Du BN, Fogelman AM and Navab M. Anti-inflammatory HDL becomes proinflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest* 1995; 96: 2758-2767.
171. Venugopal SK, Devaraj S, and Jialal I. C-reactive protein decreases prostacyclin release from human aortic endothelial cells. *Circulation* 2003; 108: 1676-1678.
172. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, and Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106: 1439-1441.
173. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, Dhillon B and Mickle DA. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1890-1896.
174. Volanakis JE. Human C-reactive protein. expression, structure and function. *Mol Immunol* 2001; 38: 189-197.
175. Wadham C, Albanese N, Roberts J, Wang L, Bagley CJ, Gamble JR, Rye KA, Barter PJ, Vadas MA and Xia P. High-density lipoproteins neutralize C-reactive protein proinflammatory activity. *Circulation* 2004; 109: 2116-2122.
176. Wang Y, Sullivan S, Trujillo M, Lee MJ, Schneider SH, Brolin RE, Kang YH, Werber Y, Greenberg AS, Fried SK. Perilipin expression in human adipose tissues: effects of severe obesity, gender and depot. *Obes Res* 2003; 11: 930-936.

177. Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GJ. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem* 2002; 277: 19529.
178. Watts GF, Barrett PH, Juying J, Ji J, Serone AP, Chan DC, Croft , Loehrer F, Jhonson AG. Differential regulation of lipoprotein kinetics by atorvastatin and fenofibrate in subjects with the metabolic syndrome. *Diabetes* 2003; 52: 803-811.
179. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AWJr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-1808.
180. Wheeler JG, Keavney BD, Watkins H, Collins R, Danesh J. four paraoxonase gene polymorphism in 11212 cases of coronary heart disease and 12786 controls: meta-analysis of 43 studies. *Lancet* 2004; 363: 689-695.
181. Wieland H, Seidel D. A simple specific method for precipitation of low density lipoproteins. *J Lipid Res* 1983; 24: 904-909.
182. Williams KJ and Tabas I. The response to retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9: 471-474.
183. Wong M, Toh L, Wilson A, Rowley K, Karschimkus C, Prior D, Romas E, Clemens L, Dragicevic G, Harianto H, Wicks I, McColl G, Best J and Jenkins A. Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 81-89..
184. World Health Organization, Fact sheet: obesity and overweight. Internet: [http://www.who.int / dietphysicalactivity /publication/facts/obesity/en/](http://www.who.int/dietphysicalactivity/publication/facts/obesity/en/) (accessed 3 January 2005).
185. Wu A, Hinds CJ and Thiemermann C. High-density lipoproteins in sepsis and septic shock: metabolism, actions and therapeutic applications. *Shock* 2004; 21: 210-221.

186. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112: 1821-1830.
187. Xu L, Badolato R, Murphy WJ, Longo DL, Anver M, Hale S, Oppenheim JJ, and Wang JM. A novel biologic function of serum amyloid A. Induction of T lymphocyte migration and adhesion. *J Immunol* 1995; 155: 1184-1190.
188. Yamada Y, Ichihara S, Fujimura T and Yokota M. Identification of the G994-T missense in exon 9 of the plasma platelet-activating factor for coronary artery disease in Japanese men. *Metabolism* 1998; 47: 177-181.
189. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Nishikai K, Saruta T. Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin resistance: two-year follow-up study in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 87-90.
190. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 762-769.
191. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozowa N, Hioki K, Uchida S, Ito Y, Takakuwa K, Matsui J, Takata M, Eto K, Terauchi Y, Komeda K, Tsunoda M, Murakami K, Ohnishi Y, Naitoh T, Yamamura K, Ueyama Y, Froguel P, Kimura S, Nagai R, Kadowaki T. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and apo E-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 2003; 278: 2461-2468.
192. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, Kruszynska YT, Norman RA, Sinha M, Olefsky JM. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002; 51: 2968-2974.

193. Yudkin JS, Kumari M, Humphris SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209-214.
194. Zhang HH, Souza SC, Mulro KV, Kraemer FB, Obin MS, Greenberg AS. Lipase-selective functional domains of perilipin A differentially regulate constitutive and protein kinase A-stimulated lipolysis. *J Biol Chem* 2003; 278: 51535-51534.
195. Zheng L, Nukuna B, Brennan ML, Sun M, Goormastic M, Settle M, Schmitt D, Fu X, Thomson L, Fox PL, Ischiropoulos H, Smith JD, Kinter M and Hazen SL. Apolipoprotein AI is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2004; 114: 529-541.
196. Zietz B, Herfarth H, Paul G, Ehling A, Müller-Ladner U, Schölmerich J, Schaffler A. Adiponectin represents an independent cardiovascular risk factor predicting serum HDL-cholesterol levels in type 2 diabetes. *FEBS Lett* 2003; 545: 103-104.
197. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, Malatino LS, Bonanno G, Seminara G, Rapisarda F, Fatuzzo P, Buemi M, Nicocia G, Tanaka S, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin, metabolic risk factor, and cardiovascular events among patients with end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 134-141.

**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURUL TUTANAĞI**

Toplantı Tarihi: 11.12.2003

Toplantı Yeri : Behçet Kütüphanesi Pembe Salonu

Toplantı Sayısı:11

Prot.No.Sayısı :

Sorumlu araştırmacılığını Fakültemiz Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.Seldağ Bekpınar'ın,üstlendiği Araş.Gör.Pınar Çetinalp'in yürüttüğü "Obez Kadınlarda HDL'nin Oksidasyona Karşı Koruyuculuğunun Değerlendirilmesi" başlıklı tek merkezli tanı testi geliştirmeye yönelik çalışma kurulumuzda incelendi,etik yönden bir sakınca taşımadığı görüldü,uygulamaya konulabileceğine karar verildi.

Prof.Dr.Deniz **SARGIN**

Prof.Dr.Mübeccel **DEMİRKOL**

Prof.Dr.Berrin **UMMAN**

Prof.Dr.Cahide **GÖKKUŞU**

Prof.Dr.Koray **ACARLI**

Prof.Dr.Selim **BADUR**

Prof.Dr.Aykan **CANBERK**

Prof.Dr.Emin **DARENDELİLER**

Prof.Dr.Beyhan **ÖMER**

Prof.Dr.Oğuzhan **COBAN**

Prof.Dr.Veli **UYSAL**

Prof.Dr.Kamil **PEMBECİ**

Prof.Dr.Nuran **YILDIRIM**

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Pınar	Soyadı	Çetinalp Demircan
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	06.06.1973
Uyruğu	T.C	TC Kim No	22205312030
Email	pınarcetinalp@hotmail.com	Tel	0-212-4142000/33224

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya ABD	2006
Yük.Lis.	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya ABD	1999
Lisans	Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	1996
Lise	Özel Seymen Lisesi	1991

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Araştırma görevlisi	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya ABD	2001-2006
2.	Araştırma görevlisi	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD	1997-2001

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	iyi	iyi	iyi	56.25	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	53.43	54.08	54.73
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Word	iyi
Excell	iyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Yayınlar :

1) Kocaeli Üniversitesi Tıp Dergisi 1997 ; Nisan 2 : 39- 42.

Coronary Heart Disease Risk Assessment in Kocaeli Region.

Alper Uzun, Tülin Özsüllü, Dr.Gülay Hergenç, Dr.Hale Maral, Ahmet Bayrak, Pınar Çetinalp, Dr. Nurhan Gürakan.

2) Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 2001 ; Aralık 21 : 483-487.

Koroner Arter Hastalığı olan Kişilerde Plazma Fibrinojen, Antitrombin III ve Serum Lipid Düzeyleri.

Pınar Çetinalp, Meltem Özden, Hale Maral, Bingür Sönmez.

3) Clinical Biochemistry 2002 ; 35 : 267-273

Erythrocyte glutathione peroxidase activity, plasma malondialdehyde and erythrocyte glutathione levels in hemodialysis and CAPD patients.

Meltem Ozden, Hale Maral, Derya Akaydın, Pınar Cetinalp, Betül Kalender.

4) International Medical Journal 2003 ; 10 : 209-212.

Influence of Acute-Ethanol Administration on Hepatic Oxidant-Antioxidant System in the Rat.

Feti Tulubas, Meltem Ozden, Pınar Cetinalp, Berna Yalcin, Ali Riza Kiziler, Bora Barutcu.

5) Annals of Clinical Biochemistry 2005 ; 42 : 99-104.

Malondialdehyde, glutathione, glutathione peroxidase and homocysteine levels in type 2 diabetic patients with and without microalbuminuria.

Ozdemir Gulsen, Ozden Meltem, Maral Hale, Kuskay Sevinc, Cetinalp Pinar, Tarkun İlhan.

Tebliğler :

1) Klinik Biyokimya Derneği Ateroskleroz Sempozyumu. 19-20 Mart 1999 İzmir.

Koroner Arter Okluzyonu Olan Erkek Hastalarda Trombojenik Durumun Kan Yağları ile olan İlişkisi.

2) Birinci Uluslararası Biyobilimler Günleri Balkan Biyobilimler Birliği Kongresi XV. Ulusal Biyokimya Kongresi Klinik Laboratuvarlarda Otomasyon Sempozyumu- II 20-24 Nisan 1999 Antalya.

Blood Lipids Thrombogenic Factors, Oxidant-Antioxidant Status in Patients with Coronary Artery Occlusion.

Cetinalp P, Besoluk S, Hergenc G, Sonmez B, Omay O.

3) Radikaller ve Antioksidanlar Araştırma Derneği III. Ulusal Kongresi. 19-22 Mayıs 1999. Eskişehir.

Koroner Arter Okluzyonu Olan Erkek Hastalarda Oksidan-Antioksidan Durumun Kan Yağları ile olan İlişkisi.

Gülay Hergenç, Pinar Çetinalp, Şenol Beşoluk, Tülin Özsüllü, Bingür Sönmez, Oğuz Omay.

4) 17th International and 13th European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 16-11 June 1999 Italy.

Sex Hormones, Blood Lipids, Thrombogenic Factors in Patients with Coronary Artery Occlusion.

Hergenc G, Besoluk S, Sonmez B, Cetinalp P , Omay O, Demiroglu I.C

5) I. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi. 19-23 Şubat 2000 Kuşadası.

Normokolesterolemik ve Hiperkolesterolemik Bireylerde Plazma Homosistein, Vitamin B12, Folik Asit ve Lipoprotein (a) Düzeyleri.

Derya Akaydın Aldemir, Meltem Özden, Can Duman, Pınar Çetinalp, Vildan Mercan Polat.

6) 14th IFCC-FESCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 5th Czech National Congress of Clinical Biochemistry May 26-31 2001 Prague, Czech Republic.

Effect of Hemodialysis and CAPD on Oxidant and Antioxidant Status in Patients with Chronic Renal Failure.

Maral Hale, Ozden Meltem, Akaydin Derya, Cetinalp Pinar, Kalender Betul.

7) 17. Ulusal Biyokimya Kongresi. 24-27 Haziran 2002 Ankara.

Akut Etanol Alımının Karaciğer Oksidan-Antioksidan Sistem Üzerine Etkisi.

Meltem Özden, Feti Tülübaş, Pınar Çetinalp, Berna Yalçın, Ali Rıza Kızılar, Bora Barutçu.

8) 28th Meeting of the Federation of European Biochemical Societies. 20-25 October 2002 İstanbul.

Effect of Acute ethanol intake on oxidant-antioxidant system in liver.

M Ozden, F Tulubas, P Cetinalp, B Yalcin, A.R Kiziler and B Barutcu.

9) IV. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi. 5-9 Eylül 2004 Marmaris.

Dializ Hastalarında LDL'nin Değerlendirilmesi.

Selda Can Arkaya, Pınar Çetinalp Demircan, Yeşim Ünlüçerçi, Aydın Türkmen ve Selda Bekpınar.

Periton Dializi ve Hemodializ Hastalarında Kalp-Damar Hastalığı Riskinin Değerlendirilmesi.

Yeşim Ünlüçerçi, Selda Bekpınar, Sema Genç, Pınar Çetinalp Demircan ve Aydın Türkmen.

10) XXIII. World Congress of Pathology and Laboratory Medicine. May 26th-30th 2005 İstanbul.

The Evaluation of Paraoxonase (PON1) Activity in Obese Subject.

Pınar Cetinalp Demircan, Selda Bekpınar, Yesim Unlucerci, Yusuf Orhan.

11) VI. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi. 27-30 Nisan 2006 Antalya.

Obezlerde İnflamatuar Kardiyovasküler Risk Faktörleri ve NT-proBNP düzeylerinin İncelenmesi.

Ayten Can, Pınar Çetinalp Demircan, Seldağ Bekpınar, Sema Genç, Yusuf Orhan.

Sertifikalar :

- 1) 15 th International Congress on Thrombosis. October 16-21 1998 Antalya.
- 2) Klinik Biyokimya Derneği Ateroskleroz Sempozyumu. 19-20 Mart 1999 İzmir
- 3) I. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi. 19-23 Şubat 2000 Kuşadası.
- 4) 17. Ulusal Biyokimya Kongresi. 24-27 Haziran 2002 Ankara.
- 5) 28 th Meeting of the Federation of European Biochemical Societies (FEBS). October 20-25 2002 İstanbul.
- 6) Serbest Radikaller ve Antioksidanlar Araştırma Derneği III. Ulusal Kongresi. 27-30 Mart 2003 Afyon.
- 7) IV. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi. 5-9 Eylül 2004 Marmaris.
- 8) XXIII. World Congress of Pathology and Laboratory Medicine. May 26th-30th 2005 İstanbul.
- 9) Tıbbi Laboratuvarlarda Standardizasyon ve Kalite Güvencesi uygulama kursu.

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Sinema, tiyatro, müzik.