

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi  
Prof. Dr. Selma SÜER GÖKMEN

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA SERUM  
TOTAL SİYALİK ASİD, HASSAS C-REAKTİF PROTEİN  
VE PROKALSİTONİN DÜZEYLERİNİN  
İNCELENMESİ**

**(Uzmanlık Tezi)**

**Dr. Hülya ÇELTİK**

EDİRNE-2008

## **TEŞEKKÜR**

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi ve danışmanım Prof. Dr. Selma SÜER GÖKMEN'e, Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erol ÇAKIR'a, diğer öğretim üyeleri Doç. Dr. Sevgi ESKİOCAK'a, ve Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ'a, Fakültemiz İç Hastalıkları öğretim üyesi Doç. Dr. Sibel GÜLDİKEN ve Edirne Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Endokrinoloji Uzmanı Dr. Gönül KOÇ'a, çalışmalarım da yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Yüksek Lisans öğrencisi Selda ŐENTÜRK'e, Biyokimya Anabilim Bilim Dalı'nda görev yapan tüm Araő. Gör. Dr. arkadaşlarıma, Yüksek Lisans öğrencilerine ve Merkez laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim. Ayrıca istatistik analizlerde yardımcı olan Doç. Dr. Mevlüt TÜRE ve Araő. Gör. İmran KURT'a da teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	3
<b>METABOLİK SENDROM</b> .....	3
<b>AKUT FAZ YANITI</b> .....	7
<b>SİALİK ASİD</b> .....	8
<b>C-REAKTİF PROTEİN</b> .....	11
<b>PROKALSİTONİN</b> .....	13
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	17
<b>BULGULAR</b> .....	21
<b>TARTIŞMA</b> .....	31
<b>SONUÇLAR</b> .....	37
<b>ÖZET</b> .....	39
<b>SUMMARY</b> .....	41
<b>KAYNAKLAR</b> .....	43
<b>EKLER</b>	

## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>Açıl-koA</b>	: Açıl koenzim A
<b>CNTF</b>	: Siliar nörotrofik faktör
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>HDL</b>	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>HOMA indeksi</b>	: Homeostasis Model Assesment index
<b>Hs-CRP</b>	: Hassas C-Reaktif Protein
<b>IDF</b>	: The International Diabetes Federation
<b>IL-1</b>	: İnterlökin-1
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>LIF</b>	: Lösemi inhibitör faktör
<b>NANA</b>	: N-Asetil Nöraminik Asid
<b>NCEP ATP-III</b>	: The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel-III
<b>NF<math>\chi</math>-B</b>	: Nükleer faktör kappa-B
<b>OSM</b>	: Onkostatın-M
<b>PCT</b>	: Prokalsitonin
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekrozis faktör- $\alpha$
<b>TSA</b>	: Total Sialik Asid
<b>UDP</b>	: Uridin difosfat
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>VLDL</b>	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

## GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik sendrom, abdominal obezite, bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyonla birlikte seyreden, artmış diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık riski taşıyan multifaktoriyel bir hastalıktır (1-3). Bu hastalık, toplumda görülme sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (1-4).

Birçok çalışmada, metabolik sendromda, kronik inflamasyonun önemi açıkça vurgulanmış ve inflamatuvar sürecin kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (5). Kronik inflamasyon aterosklerozun patojenik bir özelliğidir. Kronik inflamasyon sonucunda damar duvarındaki makrofajlardan interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gibi proinflamatuvar sitokinler salınır (5,6). Metabolik sendromda IL-6 uyarılması sonucunda C-reaktif protein (CRP)'in arttığını ve bu artışın kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (5-8). Son yıllarda daha gelişmiş yöntemler sayesinde CRP'nin çok daha düşük miktarlarının bile ölçülmesi mümkün olmaktadır (6-11).

Kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede hassas CRP (Hs-CRP)'nin, kan lipid düzeyleri gibi geleneksel biyokimyasal göstergelerden daha değerli olduğu vurgulanmıştır (8-11).

Glikoprotein ve glikolipidlerin yapısal bileşeni olan sialik asidin artmış düzeylerinin kardiyovasküler mortalite artışı ve serebrovasküler hastalıkla ilişkili bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (12). Miyokard infarktüsünden sonra serum sialik asid düzeylerinde bir yükselme olduğu bildirilmiş ve bu yükselmede sialik asidce zengin inflamasyona duyarlı protein düzeylerindeki artışın rol oynayabileceği gösterilmiştir (13). Metabolik sendromlu hastaların da serum sialik asid düzeylerinde bir artışın bulunduğu

bildirilmiş (14-16) ve sialik asid düzeylerinin CRP'den daha iyi bir gösterge olduğu ileri srlmştir (14).

Prokalsitonin (PCT) ise son yıllarda sistemik enfeksiyonun, özellikle bakteriyal etkenlerin yol açtığı inflamasyonun belirlenmesinde kullanılan önemli bir markerdir (17-20). Prokalsitoninin enfeksiyon dışı inflamasyonda da artığını gösteren az sayıda yayın mevcuttur (21,22). Polikistik over sendromlu obez hastalarda vücut yağ oranıyla, prokalsitonin düzeylerindeki artışın ilişkili olduğu ve bu markerin kronik inflamatuvar aktivitenin bir göstergesi olabileceği ileri srlmştir (23). Yapılan literatür taramasında metabolik sendromlu hastalarda prokalsitonin düzeylerini inceleyen herhangi bir yayına rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, metabolik sendromlu hastalarda serum prokalsitonin, total sialik asid (TSA) ve Hs-CRP düzeylerini birlikte inceleyerek metabolik sendromun tanısında biyokimyasal belirteç olarak rollerini değerlendirmektir.

## GENEL BİLGİLER

### METABOLİK SENDROM

#### Tanım

Metabolik sendrom; abdominal obezite, glukoz-insulin metabolizması bozukluğu, dislipidemi ve yüksek kan basıncı ile seyreden ve genellikle Tip 2 diabetes mellitus ve artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle karakterize olan bir bozukluktur (1,2).

Metabolik sendrom ilk kez Reaven tarafından 1988'de tanımlanmış olup, dislipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi gibi birkaç risk faktörünün kümelendiği hastalık grubu Sendrom-X olarak isimlendirilmiştir. Reaven, Sendrom-X'i, kardiyovasküler hastalıklar için katlanarak artmış bir risk faktörü olarak kabul etmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda Sendrom-X'in altında yatan sebebin insülin direnci olduğu ileri sürülmüştür. O andan itibaren bu sendrom yerine "İnsülin direnci sendromu" terimi kullanılması benimsenmiştir. Son yıllarda bu sendrom daha çok metabolik değişiklikleri yansıttığı için "Metabolik sendrom" terimiyle anılmaktadır (3).

Metabolik sendromun etyolojisi multifaktoriyal olup, hareketsizlik, kolesterol içeriği yüksek besinlerin fazla alınmasıyla gelişen obezite (özellikle turunkal obezite), yaş ve çeşitli genetik faktörlerin birlikteliği sonucunda meydana gelir (24).

Metabolik sendromun tanı kriterleri, kronolojik sırayla 1998'de "Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)" (3), 2001'de "The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel-III (NCEP ATP-III)" (3,25) tarafından tanımlanmıştır. En son olarak 2005'te bu kriterler hastalığı daha tanımlayıcı hale getirmek amacıyla "The International Diabetes Federation (IDF)" (26) tarafından tekrar düzenlenmiştir.

Metabolik sendromla ilişkili DSÖ, NCEP ATP-III ve IDF kriterleri Tablo 1, 2 ve 3'te sunulmuştur.

Dünya Sağlık Örgütü, metabolik hastalık için gerekli olan asıl komponenti insülin direnci olarak belirlemiş, insülin direncine ek olarak diğer iki risk faktörünün varlığının olmasını yeterli saymıştır. DSÖ'nün kriterlerine göre, ATP-III'ten daha yüksek kan basıncı değerleri gerekli görülmüş, bel çevresi yerine vücut kitle indeksi (VKİ) veya artmış bel/kalça oranı kullanılmıştır. Ayrıca mikroalbuminüri ayrı bir kriter olarak yer almıştır (3). DSÖ kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı için insülin direncini tanımlayan en az bir kriter ile eşlik eden kriterlerden en az ikisinin varlığı yeterli görülmüştür.

“The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel-III” kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı, belirlenen beş kriterden üçünün varlığı durumunda konulur. Bu kriterler arasında metabolik sendroma katkıda bulunan abdominal obezite birinci kriterdir. Bunun yanısıra artmış trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-kolesterol) düzeylerinde azalma, artmış plazma glukozu seviyeleri ile yüksek kan basıncı diğer kriterler arasında yer alır. ATP-III'e göre metabolik sendromun tanımını yapabilmek için yüksek açlık glukozunu göstermek yeterlidir, DSÖ kriterlerinde yer alan insülin rezistansının gösterilmesi gerekli değildir (3).

“The International Diabetes Federation” kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı için bel çevresi ile belirlenen santral obezite ve buna ek olarak iki veya daha fazla kriterin olması yeterlidir. Yeni kararda sendromun tanısı için santral obezite ön koşul risk faktörüdür. Klinik uygulamada günden güne ölçmenin zor olduğu insülin direnci temel gereklilik değildir (26).

**Tablo 1. Metabolik sendrom için Dünya Sağlık Örgütü tanı kriterleri (3)**

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

**HDL:**Yüksek dansiteli lipoprotein.

**Tablo 2. Metabolik sendrom için “The National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel-III” tanı kriterleri (3)**

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

**HDL:**Yüksek dansiteli lipoprotein .

**Tablo 3. Metabolik sendrom için “The International Diabetes Federation” tanı kriterleri (26)**

<b>Santral obezite:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bel çevresinin erkekte ≥ 94 cm, kadında ≥ 80 cm olması</li></ul>
<b>Diğer kriterler (ek olarak aşağıdaki en az iki kriterin varlığı)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Artmış trigliserid düzeyi ≥ 150mg/dL (1.7 mmol/L) veya bu lipid anormalliğine özgü tedavi alıyor olmak,</li><li>• HDL-kolesterolün erkekte &lt; 40 mg/dL (1.0 mmol/L), kadında &lt; 50 mg/dL (1.3 mmol/L) olması veya bu lipid anormalliğine özgü tedavi alıyor olmak</li><li>• Artmış kan basıncı: sistolik kan basıncının ≥ 130 mm Hg veya diastolik kan basıncının ≥ 85 mm Hg olması veya önceden antihipertansif tedavi alıyor olmak</li><li>• Açlık plazma glukozunun ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) olması veya önceden Tip 2 diabetes mellitus tanısıyla tedavi alıyor olmak.</li></ul>

**HDL:**Yüksek dansiteli lipoprotein.

## **Epidemiyoloji**

Metabolik sendrom prevalansı, tanımlanan kriterlere göre değişiklik gösterir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1988-1994 ve 1999-2000 yılları arasında yapılan iki ayrı "National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)" çalışmasında yetişkin bireylerde ATP-III kriterlerine göre metabolik sendromun prevalansı değerlendirilmiş, sırasıyla genel prevalansın %23 ve %27, yaşa bağımlı prevalansın %24 ve %27 olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalara göre prevalansın yaşa bağımlı olarak giderek arttığı, özellikle kadınlarda bu artışın daha fazla olduğu bildirilmiştir (27,28).

Daha sonra yapılan bir çalışmada yetişkinler arasında yeni IDF kriterleri kullanılarak metabolik sendromun prevalansını tekrar değerlendirilmiş ve prevalansın NCEP ATP-III kriterleri kullanılarak yapılan çalışmalardakine göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmaya göre genel prevalans %35 oranında (erkeklerde %34, kadınlarda %35) bulunmuştur (29). Tüm bu çalışmalarda metabolik sendromun Tip 2 diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı üzerinde durulmuştur (27-29).

Ülkemizde de erişkinlerde metabolik hastalık prevalansı Onat ve ark. (30) tarafından NCEP ATP-III kriterleri kullanılarak yapılan "Türk Erişkinler Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması (TEKHARF)" çalışmasında belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre metabolik hastalık prevalansı toplumumuzda, 30 yaş üzerinde %36 oranında saptanmıştır. Aynı yaş grubunda erkeklerin %28'inde, kadınların %45'inde metabolik sendrom tespit edilmiştir. Aynı araştırmada metabolik sendromlu erkeklerin %15.5'i, kadınların %11.3'ü koroner kalp hastalığı tanısı almıştır. Buna göre ülkemizdeki tüm koroner kalp hastaları arasında metabolik sendromdan kaynaklananların payı %53 bulunmuştur (31).

## **Patogenez**

Metabolik sendromun gelişmesinde en önemli faktör insülin direncidir. Metabolik sendromun bileşenlerini oluşturan dislipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon ve obezitenin temelinde insülin direnci rol oynar. İnsülin direnci, hücre ve dokularda, karaciğerde endojen ve eksojen insülinin normal düzeylerine beklenenden daha az yanıt olması halidir. İnsülinin kas ve yağ dokusunda glukoz kullanımındaki etkisine ve karaciğerden glukoz açığa çıkışını baskılayıcı etkisine direnç söz konusudur (4,32).

İnsülin direnci ile viseral obezite arasında karmaşık bir ilişki mevcuttur. Abdominal bölgede biriken yağın, hiperinsülinemi, hiperlipidemi, artmış lipid oksidasyonu, karaciğer ve kasta insülin direnci ile birlikte olduğu gösterilmiştir (33,34). VKİ, bel/kalça oranları ile metabolik parametrelerin birlikte değerlendirildiği bir çalışmada obezitenin kan basıncı, açlık

glukozu, insülin ve trigliserid artışıyla pozitif, HDL-kolesterol ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur (4,35).

Viseral obezitenin insülin direnci ile olan bağlantısı omental ve paraintestinal bölgede biriken yağ dokusunun metabolik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Temelde viseral yağ dokusu insülin etkilerine daha dirençli ve lipolitik enzimlere daha duyarlı olduğundan viseral yağ dokusunun artışı serbest yağ asitlerinin artmasına, bu da insülin direncine yol açar (4,32,36,37). Diyet sonrası viseral yağ dokuda azalma ve serbest yağ asidi düzeylerinde düşüş artmış insülin duyarlılığı ile ilişkilidir (38).

İnsülin direncinde, bir yandan plazma lipoprotein lipaz aktivitesi azalıp plazma trigliseridleri artarken, bir yandan da karaciğerde lipoprotein lipaz aktivitesinin artması nedeniyle HDL'nin yıkımı hızlanır. Diğer yandan artmış insülin düzeyleriyle paralel olarak serbest yağ asitleri de artar. Serbest yağ asitleri karaciğerde trigliserid birikmesini uyarır (32). Yüksek serum trigliserid düzeyleri, küçük düşük dansiteli lipoprotein (LDL) partikülleri ve düşük HDL-kolesterol düzeylerinin birlikteliği "lipid üçlüsü" veya "aterojenik dislipidemi" olarak adlandırılır ve metabolik sendrom için karakteristiktir (39). İnsülin direnci, kolesterol ester transfer protein enzim aktivitesini, Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve LDL-kolesterol düzeylerini artırır, HDL-kolesterol düzeylerini düşürür (4).

Serbest yağ asitleri hem kas dokusunda glukoz alımını azaltmak hem de karaciğerden glukoz çıkışını artırmak yönünde insülin karşıtı etkiler sergiler. Her iki dokuda da serbest yağ asitleri hücrede açıl koenzim A (açıl-KoA) türevlerinin miktarını artırır ve artan açıl- KoA da normal tirozin fosforilasyon kaskadına karşı çalışan serin kinaz moleküllerinin etkisini arttırır. Bu durum insülin direnciyle sonuçlanır. Diğer yandan bu durum hiperglisemiye yol açar ve Tip 2 diabetes mellitus gelişimini kolaylaştırır (32).

Viseral yağ dokusunun artışı metabolik dengeyi bozduğu gibi, proinflamatuvar ve protrombotik maddelerin de üretimini artırır. Viseral yağ dokusunun artışı, yağ dokusundan salınan, antiinflamatuvar etkiye sahip adiponektin isimli bir sitokin azalmasına yol açar. Bunun sonucunda yağ dokusundan TNF- $\alpha$ , IL-6 gibi inflamatuvar maddeler salgılanır, ayrıca kanda plazminojen aktivatör inhibitörü ve fibrinojen seviyesinin artışıyla tromboz ve ateroskleroz riski artar (4,32,40). Sonuçta tüm bu metabolik ve inflamatuvar değişikliklerin sonucunda kardiyovasküler hastalık riski büyük ölçüde artış gösterir.

## **AKUT FAZ YANITI**

Akut faz yanıtı, organizmanın gösterdiği bir savunma tepkisidir. Yaşamsal işlevlerin sürdürülmesi ve savunma mekanizmalarının kontrolü için gereklidir. Amaç, oluşan hasarı

sınırlamak, hasar veren etkeni uzaklaştırmak veya izole etmektir. Akut faz yanıtı sırasında karaciğerde birçok plazma proteinin sentezi dramatik değişikliğe uğrar. Bu değişiklikler sitokinler aracılığıyla oluşur. Bu sitokinlerin başlıcaları IL-1 ve IL-6'dır (41).

İnflamatuvar süreçte ilk önce proinflamatuvar sitokinler salgılanır. Bunlar IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'dir. IL-1'in ana üretim yeri her ne kadar mononükleer fagositler düşünülse de hemen hemen vücudun bütün hücrelerinde sentezlenebilir. IL-1'in diğer önemli üretim kaynakları fibroblastlar, endotel hücreleri ve keratinositlerdir. IL-6 da birçok hücrede üretilirken en çok endotel hücreleri, fibroblastlar ve makrofajlar tarafından üretilir. TNF- $\alpha$  ise başlıca doku makrofajları ve hasarlanan yere hücum eden mononükleer fagositler tarafından sentezlenir. Adipositler de TNF- $\alpha$  üretiminde katkıda bulunur. IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  hepatositlerdeki akut faz protein sentezinin en güçlü uyarıcısıdır (41,42).

Akut inflamatuvar cevabın gelişmesinde nükleer faktör kapa-B (NF $\chi$ -B) merkezi bir rol oynar. NF $\chi$ -B'nin aktivasyonu, doku yaralanmalarında inflamasyonu kolaylaştıran proinflamatuvar medyatörlerin üretimiyle sonuçlanır (43). IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  karaciğerde akut faz proteinlerinin gen ekspresyonunu uyarırken, lösemi inhibitör faktör (LIF), onkostatim-M (OSM), siliar nörotrofik faktör (CNTF), kardiotropin-1 (CT-1) ve IL-11 gibi diğer sitokinler akut faz proteinlerinin gen ekspresyonunu düzenler (41).

Akut faz proteinlerinin sentezini sağlayan genler iki alt gruba ayrılabilir. Tip 1 akut faz proteini genleri, insanlarda C-reaktif protein (CRP)'i kodlayan genleri kapsar. IL-1 grubu (IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ ) sitokinler tarafından uyarılır. Bu genler üzerlerinde NF $\chi$ -B gibi transkripsiyon faktörleri tarafından uyarılan düzenleyici bölgeler içerirler. Tip 2 akut faz proteini genleri ise IL-6 grubu (IL-6, OSM, LIF ve CNTF) sitokinler ile uyarılır. İnsanlarda bu genlerin uyarılmasıyla haptoglobin ve hemopeksin gibi akut faz proteinleri üretilir (41).

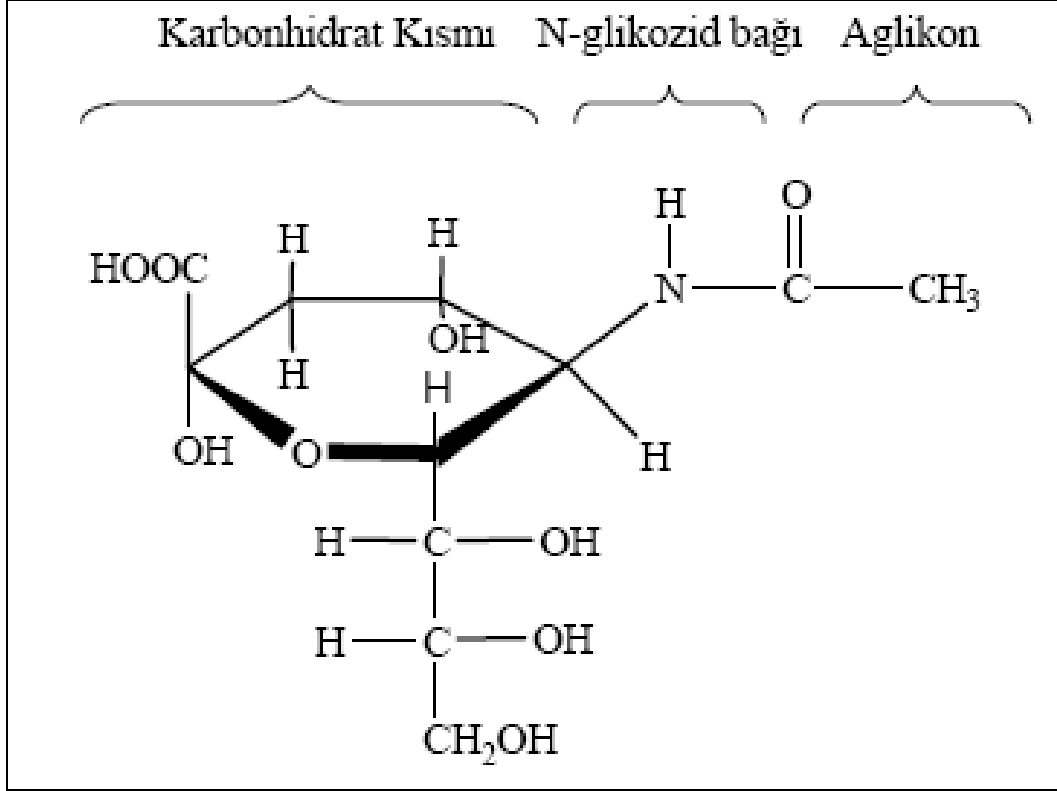
## **SİALİK ASİD**

### **Sialik Asidin Yapısı**

Hücre ve vücut sıvılarının esansiyel bileşenleri olan glikokonjugatların yapısında bulunan sialik asitler; dokuz karbonlu bir aminoşeker olan nöraminik asidin asetillenmiş türevlerinden oluşan bir ailedir. İnsan dokularında bulunan temel sialik asid N-asetil nöraminik asid (NANA)'tir. Doğada çeşitli hayvan türlerinde yirmiden fazla farklı sialik aside raslanmıştır. NANA'nın tüm sialik asitlerin öncüsü olduğu bulunmuştur (44).

N-asetil nöraminik asid, glikoproteinlerin oligosakkarid zincirinde terminal durumdaki  $\alpha(2\rightarrow6)$  bağında, gangliozidlerde ise oligosakkarid zincirinin ortasındaki  $\alpha(2\rightarrow3)$  bağında yer

alır. Genellikle galaktoz, N-asetilgalaktozamin veya N-asetilglukozamine  $\alpha$ -glikozidik bağ ile bağlıdır (45,46) (Şekil 1).



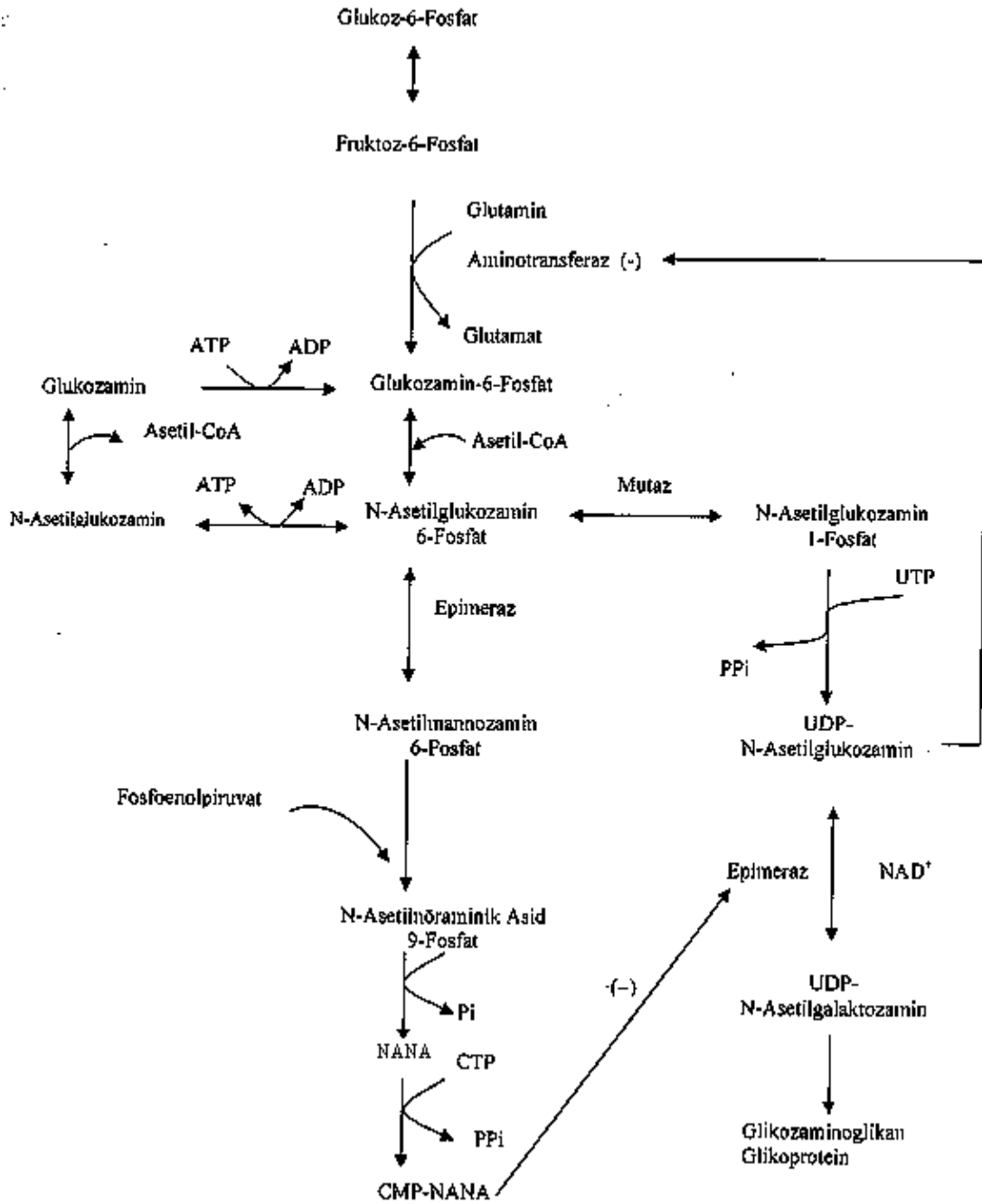
Şekil 1. Sialik asidin moleküler yapısı (45).

### Sialik Asidin Metabolizması

Aminoşekerler; ganglioizid, glikoprotein ve glikozaminoglikan gibi glikokonjugatların majör bileşenidir ve ilk oluşan aminoşekerin öncüsü fruktoz-6-fosfattır. Azot, glutaminin amid grubundan gelir, bu reaksiyon glutamin fruktoz-6-fosfat aminotransferaz (E.C.5.3.1.19) tarafından katalizlenir ve geri dönüşümsüzdür (46). NANA sentezi sitozolde fruktoz-6-fosfat ile başlar (46,47) (Şekil 2).

Sialik asid sentezinin regülasyonu iki basamakta olur. Bu basamaklar fruktoz-6-fosfat aminotransferaz ve uridin difosfat (UDP)-N-asetilglikozamin epimeraz basamaklarıdır. Her iki enzimin aktivitesi de feedback kontrol mekanizması altındadır. Sitidin monofosfat (CMP)-NANA seviyesi arttığında UDP-N-asetilglukozamin epimeraz enzimini inhibe eder. Aynı şekilde fazla UDP-N-asetilglukozamin, fruktoz-6-fosfat aminotransferazın aktivitesini azaltır (47).

Memeli hücrelerinde oligosakkarid, glikoprotein ve ganglioizidlerden terminal sialik asid kalıntılarının ayrılması lizozomal sialidaz (Nöraminidaz E.C.3.2.1.18) enzimiyle olur (48).



Şekil 2. Sialik asid ve glikoprotein sentezi (47)

UTP: uridin trifosfat; PPi: Pirofosfat; UDP: Uridin difosfat; CTP: Sitidin trifosfat; CMP: sitidin monofosfat; NANA: N-asetil nöraminik asid; ADP: Adenozin difosfat; ATP: adenozin trifosfat; NAD: Nikotinamid adenin dinükleotid.

### **Sialik Asidin Fonksiyonları**

Serum sialik asidlerin büyük bir kısmı (%98-99) glikoproteine, sadece küçük bir kısmı lipidlere bağlıdır. Sialik asidler canlı hücre ve organizmalarda moleküler ve hücresele etkileşimlerin regülasyonunda önemli rol oynarlar (48). Oligosakkaridlerin, glikoproteinlerin ve gangliosidlerin terminal ucundan sialik asidin ayrılması sialidaz aracılığı ile olur (49). Sialik asidlerin biyolojik fonksiyonları, onların hücre membranlarındaki eksternal lokalizasyonundan ve glikokonjugatlardaki periferel durumlarından kaynaklanır (46).

Sialik asid hücreye negatif yük kazandırır, makromoleküllerin yapısına katılır. Hücre yüzeyinde yer alan sialik asid, hücrelerin tanınmasında ve reseptörlerin bir komponenti olarak da maddelerin hücre içerisine alınmalarında rol oynar (44,46,50).

Literatürde sialik asidin beyin, meme, prostat gibi dokuların malign hastalıklarının teşhisinde kullanıldığı rapor edilmiştir (51-53). Serum sialik asid seviyesinin, bakteriyel infeksiyonlarda ve kronik karaciğer hastalıklarında da önemli derecede yükseldiği bildirilmiştir (54). Serum sialik asid non-spesifik bir tümör belirteci olmasına rağmen, çeşitli malinitelerde düzeyi hemen yükselen son derece duyarlı bir tümör belirtecidir (55). Son yıllarda yapılan çalışmalarda serum sialik asidin diabetes mellitusta, retinopati, nefropati gibi bazı diabetes mellitus komplikasyonlarında, böbrek yetmezliğinde ve miyokard infarktüsü geçiren hastalarda arttığı bildirilmiştir (56-59).

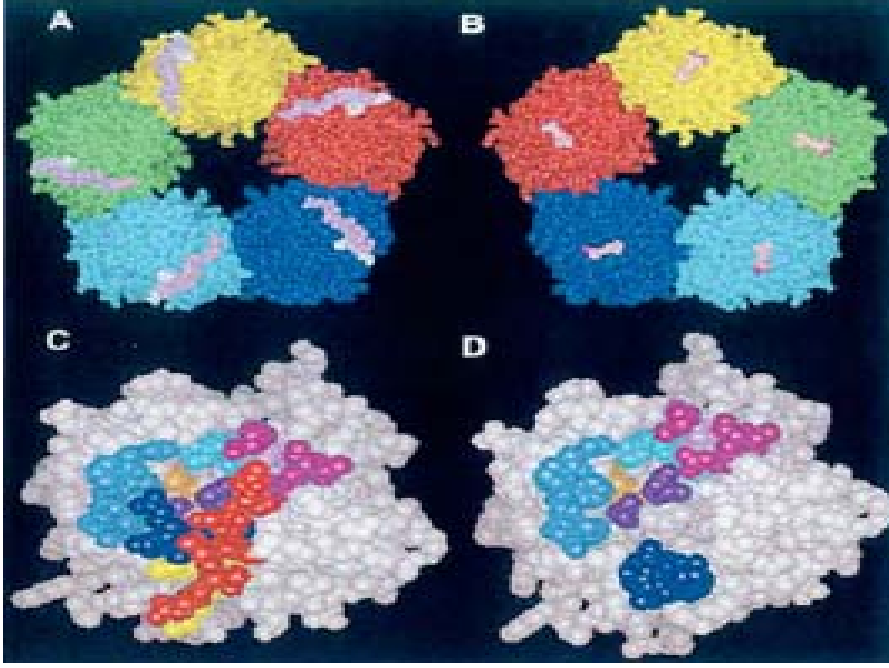
### **C-REAKTİF PROTEİN**

#### **C-Reaktif Proteinin Yapısı**

İnsan C-reaktif protein; fosfokoline bağlanma spesifikliğı gösteren kalsiyum bağlayıcı bir akut faz proteindir. CRP polivalan bir bağ ile birleştiğı zaman C1q ile başlayan klasik kompleman yolunu uyarır. CRP, pnömokok hücre duvarı C-polisakkaridine bağlanma yeteneğı gösterir (60). CRP, karaciğerde sentezlenen, beş alt üniteden oluşan, pentraksin ailesine üye bir proteindir. Bu protein ailesinin özelliğı siklik pentamerlerden oluşmasıdır. Birbirine nonkovalent bağlarla bağlı glikozillenmemiş benzer beş alt üniteden oluşan, diskoid yapıda oldukça stabil bir proteindir (Şekil 3). Proteolize oldukça dirençlidir (61, 62).

#### **C-Reaktif Proteinin Metabolizması ve Fonksiyonları**

C-Reaktif protein, inflamasyonun klasik belirteçlerinden biri olan akut faz reaktantıdır. Normalde serum düzeyleri düşüktür. Ancak akut inflamasyonlar, infeksiyon, doku hasarı gibi durumlarda yükselir. İnflamasyon durumunda IL-1 tipi sitokinler aracılığıyla primer olarak karaciğerde sentezlenir (61,62).



**Şekil 3. C-Reaktif proteinin yapısı (62).**

(A), (B) CRP'nin pentraksin yapısı; (C), (D) CRP'nin tekli alt üniteleri (Yukarıda yapıların farklı açılardaki iki görüntüsü verilmiştir)

Koroner kalp hastalığı, miyokard infarktüsü, iskemik şok gibi kardiyovasküler hastalıkların zemininde ateroskleroz gelişimini kapsayan, endotelial inflamatuvar bir süreç olduğu bilinmektedir. Bu durumda da CRP'nin yükseldiği gösterilmiştir (63-65).

Son yıllarda teknolojinin gelişmesiyle CRP'nin daha düşük serum düzeylerinin duyarlı bir şekilde ölçülmesi sağlanmıştır. Buna yönelik olarak daha hassas CRP ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Hs-CRP'nin miyokard infarktüsü, inme, periferik arter hastalıkları ile kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan sağlıklı kişiler arasında kardiyovasküler riski tahmin etme yeteneği yüksek olduğu bildirilmiştir (6,7).

Hassas C-reaktif proteinin subklinik aterosklerozu olan veya olmayan olgularda prognozun belirlenmesinde kan basıncı değerleri, metabolik sendromun derecesi, Framingham risk skoru ve serum kolesterol değerleri yanı sıra riskin derecelendirilmesinde ek bir avantaj sağladığı belirlenmiştir (7).

C-Reaktif proteinin sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda bulunduğu (<1 mg/L) ve serum değerlerinin gün içinde değişmediği belirlenmiştir (66).

Sağlıklı erkek ve kadınlarda yapılan kapsamlı çalışmalarda, Hs-CRP'nin gelecekteki kardiyovasküler risk için güçlü ve bağımsız bir risk belirleyici olduğu vurgulanmıştır (67).

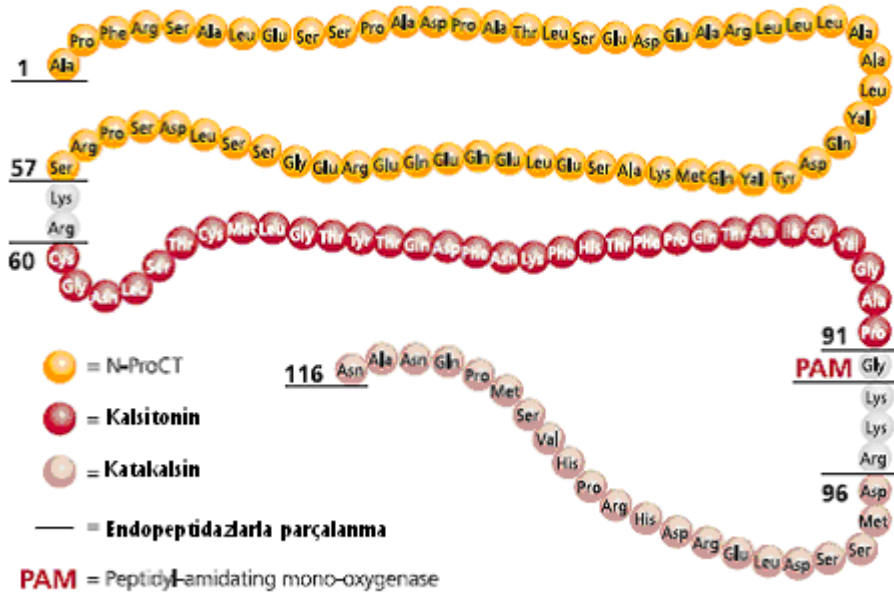
Bazı uzmanlar genel kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde Hs-CRP'nin kolesterol taraması sırasında rutin olarak ölçülmesi gerektiğini bildirmektedirler (68).

## PROKALSİTONİN

### Prokalsitoninin Yapısı

Prokalsitonin, 116 aminoasit içeren bir polipeptittir. Moleküler ağırlığı yaklaşık olarak 13 kDa'dur. PCT, tiroid bezinde üretilen 32 aminoasitten oluşan kalsitonin hormonunun öncüsü bir proteindir. Aktif kalsitonin tiroid bezinin C hücrelerinde spesifik proteolitik enzimlerin etkisi ile prokalsitoninden üretilir. PCT'nin dolayısıyla kalsitonin komplekse sentezi, preprokalsitonin diye adlandırılan 141 aminoasit içeren bir peptidin transkripsiyonu ile başlar. Bu başlangıç proteini bir sinyal dizini (1-25. aminoasitler), prokalsitoninin N-terminal bölgesi, kalsitonin dizini ve katakalsin denilen PCT'nin C-terminal bölgesini içerir (18,69) (Şekil 4).

Sinyal dizini proteinin endoplazmik retikuluma alınmasına aracılık eder. Endoplazmik retikuluma alındıktan sonra bu sinyal peptid parçalanır ve prokalsitonin oluşur. Kalsitonin daha ileri proteoliz ile prokalsitoninden ayrışır. Endotoksin ve sitokinlerin etkisi altında bu son proteolitik basamak inhibe olur ve prokalsitonin ile fragmanları olan katakalsin ve N-prokalsitonin dolaşıma salınır (18).



Şekil 4. Prokalsitoninin aminoasit dizilişi (69)

### **Prokalsitoninin Metabolizması ve Fonksiyonları**

Bakteriyel lipopolisakkarid (LPS)'lerin sistemik dolaşıma PCT salınımının güçlü bir uyarıcısı olduğu gösterilmiştir. Bu salınım kalsitoninde bir artış ile ilişkili değildir. Uyarı ile, PCT plazma seviyeleri 3-4 saat içinde artar, yaklaşık 6 saatte pik yapar ve serumda 24 saatten fazla bu seviyelerde kalır. PCT spesifik proteazla yıkılır ve yarılanma ömrü 25-30 saat arasındadır. Buna karşılık bakteriyel uyarı sonrası CRP düzeyleri 12-18 saat arasında yükselir (70).

Sağlıklı kişilerde PCT'nin serum düzeyleri çok düşük genellikle 0.1 ng/mL'nin altındadır. Viral enfeksiyonlar ve inflamasyonda PCT konsantrasyonları 1.5 ng/mL'nin üzerine çok az yükselir. Fakat bakteriyel enfeksiyonda seviyeleri 1000 ng/mL'yi aşabilir (70). Enfeksiyonlar ve inflamatuvar hastalıklarda bireylerdeki prokalsitonin konsantrasyonları Tablo 4'te verilmiştir (18).

Prokalsitoninin serumda kaybolma yolu tam olarak bilinmemektedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda PCT'nin artmadığı ve kan düzeyinin hemofiltrasyondan etkilenmediği görülmüştür. Prokalsitonin'in muhtemelen diğer plazma proteinleri gibi proteoliz sonucu parçalandığı düşünülmektedir (19).

İlk kez Broad ve ark. (71) tarafından insan PCT'yi kodlayan genin 11 p kromozomunda lokalize olduğu bildirilmiş ve bu gen Calc-I olarak isimlendirilmiştir.

Prokalsitonin ve CRP gibi akut faz proteinleri benzer yollar ile uyarılır. PCT üretiminin majör kaynağı karaciğer gibi görünmektedir. Bunun için PCT akut faz proteini gibi düşünülebilir. Nijsten ve arkadaşları in vivo olarak IL-6 veya TNF- $\alpha$ 'nın verilmesinden sonra PCT üretiminin uyarıldığını ayrıca in vitro olarak TNF- $\alpha$  veya IL-6 ile stimülasyondan sonra karaciğer dokusu tarafından PCT'nin üretildiğini göstermişlerdir (72,73).

Sağlıklı kişilerde PCT'nin üretim yeri tiroid dokusu olsa da sepsisli hastalarda esas üretim yeri tam olarak bilinmemektedir. Buna karşın sepsisli hastalarda karaciğer ve akciğerdeki nöroendokrin hücreler PCT'nin tiroid dışı olası üretim yerleridir (74,75).

Tiroidektomi yapılmış kişilerde kalsitonin üretimi olmamasına karşın bu hastalarda kalsitonin benzeri immun reaktivitenin görülmesi kalsitonin prekürsörlerinin tiroid dışı üretimini düşündürmektedir. Tiroid bezinin medüller C hücreli karsinomunda kalsitoninle birlikte PCT ve diğer kalsitonin prekürsörleri artar. Buna karşın sepsisli hastalarda PCT gibi kalsitonin prekürsör peptidleri artarken plazma kalsitonin düzeylerinde artış görülmez (18).

Morgenthaler ve ark. (76) endotoksin (LPS) enjeksiyonunun, primatların çeşitli ekstratiroidal ve nonendokrin doku ve hücre tiplerinden PCT salıverilişinde ve kalsitonin

mRNA (CT-mRNA) ekspresyonunda yaygın bir artışı uyardığını bildirmişlerdir. Bu çalışma, sepsiste PCT'nin üretim yerinin üretiminin tiroid dışı dokular olduğunu göstermektedir.

**Tablo 4. Enfeksiyonlar ve inflamatuvar hastalıklarda prokalsitonin konsantrasyonları (18)**

<b>Olgu tipi</b>	<b>Prokalsitonin (ng/mL)</b>
Normal kişiler	< 0.5
Kronik inflamasyon	< 0.5-1
Viral veya hafif-orta derece lokalize bakteriyel enfeksiyon	0.5-2
SIRS (multitravma, yanık)	5-20
Şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar, sepsis, multipl organ yetersizliği	10-1000

**SIRS:** Sistemik inflamatuvar cevap sendromu.

Oberhoffer ve ark. (77) LPS'nin mononükleer hücrelerde intraselüler PCT protein sentezi ve mRNA artışını uyardığını bildirmişlerdir. Bu çalışma sepsisli hastalarda yükselmiş PCT düzeylerinin kaynakları arasında periferik kan mononükleer hücrelerinin de olabileceğini göstermektedir. Bu sentezin LPS ve proinflamatuvar sitokinler olan TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2 ve IL-6 ile düzenlenebildiği ileri sürülmüştür. Buna karşın Monneret ve ark. (78) ise endotoksin ile uyarılmayı takiben dolaşımdaki kan hücreleri tarafından aşırı miktarda sitokin üretildiğini, oysa PCT üretilmediğini göstermişlerdir.

En son çalışmalar PCT'nin lenfositlerde in vitro prostaglandin ve tromboksan sentezinin belirgin inhibisyonuna yol açtığını göstermiştir. Burada sorumlu mekanizma siklooksijenaz aktivitesinin inhibisyonu gibi görünmektedir. Eikosanoid sentezinin in vivo inhibisyonu, PCT'nin ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste ulaştığı serum konsantrasyonlarında meydana gelmektedir (18).

Hastanede yatan hastalardaki bakteriyel enfeksiyon tanısında PCT ve CRP analizinin doğruluğunun değerlendirildiği on iki çalışmayı kapsayan bir metaanalizde, bakterilerin neden

olduğu inflamasyonu, enfeksiyon dışı diğer inflamasyonlardan ayırt etmede PCT düzeylerinin CRP düzeylerinden daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (79).

Gönüllü insanlar ile yapılan çalışmalar ve klinik gözlemler bakteriyel LPS'nin PCT'nin güçlü bir uyararı olduğunu ortaya koymuştur (80). Sepsisli hastalarda PCT seviyelerindeki artışın, şiddetli enfeksiyonlara inflamatuvar yanıtın derecesiyle ve mortaliteyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu nedenle son yıllarda PCT'nin sistemik bakteriyel enfeksiyonun bir markeri olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (81).

Prokalsitoninin enfeksiyon dışı inflamasyonda da yükseldiğini gösteren çok az çalışma vardır (20-23). Whang ve ark. (20) prokalsitoninin ısı şoku, travma gibi enfeksiyon dışı inflamatuvar durumlarda da yükseldiğini göstermişlerdir. Polikistik over sendromlu kadınlarda yapılan bir çalışmada, prokalsitoninin obeziteyle ilişkili olarak aterosklerozda yükseldiği ve kronik endotelial inflamasyonun bir markeri olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (23).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na ve Edirne Devlet Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran hastalardan, yeni metabolik sendrom tanısı alan 30-60 yaş arası 45 metabolik sendromlu olgu ve 31 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Metabolik sendrom tanısı, IDF'in metabolik sendrom için belirlediği kriterlere göre konuldu (26).

Çalışmaya dahil edilen olgular için bir çalışma protokolü belirlendi. Buna göre hastaların detaylı öyküleri alındı. Kronik böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, diabetes mellitus ve diğer endokrinolojik hastalıkları ve/veya yakın zamanda geçirilmiş akut enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Öncelikle olguların boy, kilo ölçümleri yapılarak VKİ'leri hesaplandı. Kan basıncı ölçümleri bireyler oturtulup 10 dk dinlendirildikten sonra yapıldı. Olguların bel çevreleri *arkus kostarium* ile *processus spina iliaca anterior superior* arasındaki en dar çap esas alınarak ölçüldü. Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet açısından çalışma grubuna eşleştirilmiş sağlıklı gönüllüler seçildi.

Çalışmaya dahil edilen olgular çalışmayla ilgili bilgilendirildi ve yazılı olarak onayları alındı. Tüm olgulara bir gecelik açlık sonrasında 5 mL kan örneği almak üzere randevu verildi. Biyokimya tüpüne alınan kanlar oda ısısında pıhtılaşması beklenerek 10 dakika süreyle 3000 devirde santrifüj edildi. Serum örnekleri ayrı ependorflara konularak analiz gününe kadar -80°C'de saklandı.

Total sialik asid düzeylerinin ölçümü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda, glukoz, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, insülin, Hs-CRP düzeyleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda, prokalsitonin düzeyleri İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Merkez Biyokimya Endokrinoloji Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 14.12.2006 tarih ve 21 sayılı oturumda TÜTFEK-/2006/192 sayı ile onaylandı (Ek1). Bu araştırma projesinin (proje no: TÜBAP-810) bütçesi Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklendi.

### **Biyokimyasal Parametrelerin Analizi**

Serum örneklerinde glukoz, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol; Architect c8000 otoanalizöründe (Abbott, Canada), insülin; Immulite 1000 cihazında (BioDPC, U.S.A.) ticari kit kullanılarak analiz edildi.

**Hs-CRP tayini:** Immage cihazında (Beckman Coulter, U.S.A.) nefelometrik yöntem ile ticari kiti kullanılarak analiz edildi.

Anti-CRP antikor kaplı bir partikülün hasta numunesindeki CRP'ye bağlanması bulanıklığa neden olan çözünmez agregatların oluşumuyla sonuçlanır. Agregat oluşumunun hızı numune içindeki CRP konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

**Prokalsitonin:** Kryptor cihazında (B.R.A.H.M.S, Berlin/Germany) immünometrik yöntem ile ticari kiti kullanılarak analiz edildi.

Bu teknik enerjinin ışınal olmayan transferini baz alır. Bu transfer iki floresan madde arasında olur. Bunlardan biri (europium cryptate) donör, diğeri (XL665) alıcıdır. İmmunometrik analiz esnasında bu maddeler prokalsitonin molekülüne bağlanırlar. Eksitasyondan sonra cryptate 620 nm dalga boyunda uzun ömürlü floresan sinyal yaymaya başlar. XL665 ise cryptate'dan enerjinin transfer edilmesi dışında, 665 nm dalga boyunda sinyal yayar. Bu sinyalin ömrü daha kısadır. Bu enerjinin immunolojik kompleks içindeki transferi, donörün yayma spektrumuna ve alıcının absorpsiyon spektrumuna bağlı olduğu kadar, donör-alıcı yakınlığına da bağlıdır. Analiz örnekleri içerisindeki PCT molekülleri antikor içerisinde sandviç gibi sıkıştırılmıştır. Sinyalin yoğunluğu PCT miktarı ile doğru orantılıdır.

**Total sialik asid tayini:** Serum total sialik asid düzeylerini belirlemek için Warren tarafından geliştirilen tiyobarbitürik asid yöntemi kullanıldı (82).

Bu yöntem için gerekli kimyasal maddeler şunlardır:

Sülfirik asid (Riedel de Haën)

Sodyum m-periyodat (Merck)

Ortofosforik asid (Riedel de Haën)

Sodyum m-arsenit (Sigma)

Tiyobarbitürük asid (Merck)

Sikloheksanon (Lab-San)

Bu yöntemde kullanılan alet ve cam malzemeler şunlardır:

Otomatik pipetler (Eppendorf, Socorex, Microlit)

Santrifüj (Rotofix-32, Hettich)

Spektrofotometre (Unicam)

Su banyosu (GFL 1083)

Vorteks (VELP)

Hassas terazi (Sartorius)

Manyetik karıştırıcı (IKA)

Distile su cihazı (Nüve NS245)

Deney tüpleri

Cam pipetler

Balon jojeler

Beherler

Bagetler

Puar ve portüpler

Deneyin prensibi: Asid ile hidrolizde serbest hale geçen sialik asid, asidik ortamda ve periyodat varlığında okside edilir. Oksidasyon ürünü  $\beta$ -formilpirüvik asid, tiyobarbitürük asid varlığında pembe renkli bir ürünün oluşumuna neden olur. Pembe renkli ürünün absorbansı sialik asid miktarı ile orantılıdır.

Deneyin yapılışı ve standard grafiğinin elde edilmesi: 0.1 mL serum, 1.9 mL 0.1 N sülfürik asid ile 80°C su banyosunda inkübe edilerek bağı sialik asid hidroliz edildi. Hidrolizattan 0.2 mL alınarak bir tübe konuldu. Üzerine 9 M %85'lik ortofosforik asid ile hazırlanmış 0.2 M sodyum meta periyodattan ilave edildi ve 20 dakika inkübasyona bırakıldı. Bu sürenin sonunda üzerine %10'luk sodyum arsenitten 0.5 mL eklendi ve çalkalandı. Bu karışıma 0.04 M tiyobarbitürük asitten 1.5 mL eklenerek kaynayan su banyosunda 15 dakika tutuldu. Buradan alınan 2.15 mL çözelti üzerine sikloheksanon eklendi ve ekstraksiyon yapıldı. 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek üstteki pembe renkli fazın absorbansı köre karşı 549 nm'de okundu.

Standard eğrisinin hazırlanması için 2, 4, 6, 8 ve 10 mg/dL konsantrasyonunda sialik asid standard çözeltileri hazırlandı. Yukarıdaki yönteme göre çalışılarak absorbansları okundu

ve konsantrasyon-absorbans grafiği çizildi. Regresyon analizinden saptanan formül kullanılarak numunelerdeki total sialik asid düzeyleri hesaplandı.

**HOMA (Homeostasis Model Assessment) indeks tayini:** Aşağıdaki formül kullanılarak HOMA indeksi bulundu.

$$\text{HOMA indeksi} = \frac{[\text{Açlık kan glukozu}] \times [\text{İnsulin}] \times 0,05551}{22.5}$$

### **İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Bilgi İşlem Merkezinde kayıtlı Minitab Release 13 (Lisans no: wcp.1331.00197) nolu program kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uygun değişkenler için, gruplar arasındaki karşılaştırmalarda bağımsız gruplarda t testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi. Normal dağılıma uygun olmayan değişkenler için gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler medyan (%25-%75 persantil) biçiminde gösterildi. Sayılabilen değerler n (%) olarak verildi. Nitel parametreler için Ki-kare analizi yapıldı. Parametreler arasındaki ilişki için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Metabolik sendrom üzerinde etkili olan faktörlerin belirlenmesi için aşamalı lojistik regresyon analizi ve aşamalı regresyon analizi kullanıldı. TSA ve Hs-CRP'nin metabolik sendromlu hastaları ayırmadaki etkinliğini belirlemek için "Receiver Operation Characteristics (ROC)" analizi uygulandı. ROC analizi sonucunda Cut-off değeri, duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen metabolik sendromlu hastaların ve sağlıklı bireylerin demografik özellikleri Tablo 5’te görülmektedir. Metabolik sendromlu gruptaki 45 hastanın 25’ini (%55.60), kontrol grubundaki 31 sağlıklı bireyin ise 19’unu (%61.30) kadınlar oluşturmaktaydı. Olguların yaş ortalamaları hasta grubunda  $45.42 \pm 6.78$  kontrol grubunda  $43.23 \pm 3.78$  yıl olarak bulundu. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması açısından istatistiksel bakımdan farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ). Olguların ayrıca sigara içme (günde  $\geq 5$  adet) oranları da değerlendirildi; hasta grubunda 10 olgunun (%22.20), kontrol grubunda 5 olgunun (%16.10) sigara içtiği belirlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

Hasta grubunda VKİ medyan değeri  $33.98$  ( $29.24-38.60$ )  $\text{kg/m}^2$ , bel çevresi ortalaması  $106.58 \pm 10.53$  cm [kadında:  $106.00 \pm 10.90$  cm, erkekte:  $107.20 \pm 10.30$  cm], bel/kalça oranı ortalaması  $0.91 \pm 0.07$  [kadında:  $0.86 \pm 0.06$  erkekte:  $0.97 \pm 0.05$ ] iken, kontrol grubunda VKİ medyan değeri  $24.42$  ( $22.63-24.81$ )  $\text{kg/m}^2$ , bel çevresi ortalaması  $85.38 \pm 9.90$  cm [kadında:  $81.10 \pm 8.70$  cm, erkekte:  $92.20 \pm 7.90$  cm], bel/kalça oranı ortalaması  $0.84 \pm 0.06$  [kadında:  $0.80 \pm 0.05$ , erkekte:  $0.90 \pm 0.04$ ] olarak bulundu. Metabolik sendromlu hasta grubunun VKİ, bel çevresi ve bel/kalça oranı kontrol grubuna göre artmış olarak bulundu (tümü için  $p < 0.001$ ). Aynı şekilde, metabolik sendromlu hasta grubunun sistolik ve diastolik kan basınçları da kontrol grubundan daha fazla bulundu (her ikisi için  $p < 0.001$ ).

Gruplar arasındaki metabolik dengenin değerlendirilmesi amacıyla ölçülen kan glukozu, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, insülin düzeyleri ve HOMA indeksi Tablo 6’da görülmektedir.

**Tablo 5. Metabolik sendromlu hastaların ve sağlıklı bireylerin demografik özellikleri**

	<i>Metabolik sendrom</i>	<i>Kontrol</i>	<i>p</i>
	<i>n=45</i>	<i>n=31</i>	
<b>Cinsiyet (% kadın )</b>	55.60	61.30	> 0.05
<b>Yaş (yıl)</b>	45.42 ± 6.78	43.23 ± 3.78	> 0.05
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	33.98 (29.24-38.60)	24.42 (22.63-24.81)	< 0.001
<b>Bel çevresi (cm)</b>	106.58 ± 10.53	85.39 ± 9.90	< 0.001
<b>Bel/Kalça oranı</b>	0.91 ± 0.07	0.84 ± 0.07	< 0.001
<b>Sistolik kan basıncı (mm Hg)</b>	130.00 (120-140)	120.00 (110-120)	< 0.001
<b>Diastolik kan basıncı (mm Hg)</b>	85.00 (80-90)	80.00 (70-80)	< 0.001
<b>Sigara içme oranı (%)</b>	22.20	16.10	> 0.05

Değerler, yaş,bel çevresi,bel/kalça oranı için ortalama ± SD, cinsiyet, sigara içme oranı için %, diğerleri için medyan (25-75 persantil) olarak verilmiştir.

**VKİ:** Vücut kitle indeksi.

**Tablo 6. Metabolik sendromlu hastaların ve sağlıklı bireylerin lipid-lipoprotein, açlık kan glukozu ve insulin düzeyleri ve “Homeostasis Model Assesment” indeksi**

	<i>Metabolik sendrom</i>	<i>Kontrol</i>	<i>p</i>
<b>Trigliserid (mg/100 mL)</b>	172 (125.0-225.5)	76 (60-95)	< 0.001
<b>Total kolesterol (mg/100 mL)</b>	208.51 ± 45.95	179.42 ± 21.22	< 0.001
<b>HDL-kolesterol (mg/100 mL)</b>	40.16 ± 7.33	51.39 ± 12.30	< 0.001
<b>LDL-kolesterol (mg/100 mL)</b>	133.84 ± 40.29	114.10 ± 25.09	0.010
<b>VLDL-kolesterol (mg/100 mL)</b>	34.40 (25-45.10)	15.20 (12-19)	< 0.001
<b>Açlık kan glukozu (mg/100 mL)</b>	104 (92-112.5)	89 (83-97)	< 0.001
<b>İnsulin (µIU/mL)</b>	14.20 (10.20-21.65)	6.41 (4.25-8.36)	< 0.001
<b>HOMA indeksi</b>	3.52 (2.37-5.16)	1.36 (0.94-1.83)	< 0.001

Değerler total kolesterol, HDL ve LDL-kolesterol için ortalama ± SD, diğerleri için medyan (25-75 persantil) olarak verilmiştir.

**HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein; **LDL:** Düşük dansiteli Lipoprotein; **VLDL:** Çok düşük dansiteli lipoprotein.

Trigliserid (z= -5.656, p<0.001), total kolesterol (t= 3.711, p< 0.001), LDL-kolesterol (t= 2.628, p= 0.01), VLDL-kolesterol (z= -5.656, p<0.001) düzeyleri metabolik sendromlu grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. HDL-kolesterol düzeyi ise metabolik

sendromlu grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $t = -4.557$ ,  $p < 0.001$ ).

Açlık kan glukoz ( $z = -3.713$ ,  $p < 0.001$ ) ve insülin ( $z = -5.740$ ,  $p < 0.001$ ) düzeyleri de metabolik sendromlu grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.

Metabolik sendromlu hasta grubunun HOMA indeksi de kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ( $z = -5.914$ ,  $p < 0.001$ ).

Metabolik sendromlu hastaların ve sağlıklı bireylerin serum TSA, Hs-CRP ve PCT düzeyleri Tablo 7’de görülmektedir.

Serum total sialik asid düzeyleri metabolik sendromlu hasta grubunda  $63.39 \pm 8.46$  mg/100 mL, kontrol grubunda ise  $52.26 \pm 6.12$  mg/100 mL olarak bulunmuş olup, hasta grubunun serum total sialik asid düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ( $t = -6.27$ ,  $p < 0.001$ ).

Serum Hs-CRP düzeyleri metabolik sendromlu hasta grubunda 0.390 (0.180-0.550) mg/100 mL kontrol grubunda 0.180 (0.093-0.252) mg/100 mL olarak bulundu. Hasta grubunun serum Hs-CRP düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ( $z = -3.473$ ,  $p = 0.001$ ).

Serum prokalsitonin düzeyi metabolik sendromlu hasta grubunda 0.036 (0.022-0.045) ng/mL, kontrol grubunda 0.028 (0.020-0.045) ng/mL bulundu. Hasta grubu serum PCT düzeyleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ( $z = -0.724$ ,  $p > 0.05$ ).

**Tablo 7. Metabolik sendromlu hastaların ve sağlıklı bireylerin total sialik asid, hassas C-reaktif protein ve prokalsitonin düzeyleri**

	<i>Metabolik sendrom</i> <i>n=45</i>	<i>Kontrol grubu</i> <i>n=31</i>	<i>p</i>
<b>TSA (mg/100 mL)</b>	63.39 ± 8.46	52.26 ± 6.12	<0.001
<b>Hs-CRP (mg/100 mL)</b>	0.390 (0.180-0.550)	0.180 (0.093-0.252)	0.001
<b>PCT (ng/mL)</b>	0.036 (0.022-0.045)	0.028 (0.020-0.045)	>0.05

TSA değerleri ortalama ± standart deviasyon, Hs-CRP ve PCT değerleri medyan (25-75 persantil) olarak verilmiştir.

**TSA:** Total sialik asid; **Hs-CRP:** Hassas C-reaktif protein; **PCT:** Prokalsitonin.

Metabolik sendromlu olgularda ve kontrol grubunda TSA, Hs-CRP ve PCT ile diğer parametreler arasındaki korelasyonlar Spearman testiyle analiz edildi. Hasta grubunda TSA ile VKİ ( $r= 0.383$ ,  $p= 0.009$ ), İnsülin ( $r= 0.461$ ,  $p=0.001$ ) ve HOMA indeksi ( $r= 0.365$ ,  $p= 0.014$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca Hs-CRP ile bel çevresi ( $r= 0.301$ ,  $p= 0.044$ ), VKİ ( $r= 0.549$ ,  $p< 0.001$ ), insulin ( $r= 0.373$ ,  $p= 0.012$ ) ve HOMA ( $r= 0.322$ ,  $p= 0.031$ ) arasında da pozitif bir korelasyon mevcuttu. Kontrol grubunda ise Hs-CRP ile bel çevresi ( $r= 0.677$ ,  $p< 0.001$ ) ve VKİ ( $r= 0.466$ ,  $p= 0.008$ ) arasında ve PCT ile bel çevresi ( $r= 0.365$ ,  $p= 0.044$ ) arasında pozitif korelasyon bulundu. Metabolik sendromlu olgular ve kontrol grubunda TSA, Hs-CRP ve PCT ile diğer parametreler arasındaki korelasyonlar Tablo 8 ve 9’da görülmektedir.

**Tablo 8. Metabolik sendromlu hastalarda total sialik asid, hassas C-reaktif protein ve prokalsitonin değerleri ile diğer parametreler arasındaki korelasyon verileri**

	<i>TSA</i>		<i>Hs-CRP</i>		<i>PCT</i>	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
<b>Yaş</b>	0.212	0.161	0.048	0.753	-0.067	0.664
<b>Bel çevresi</b>	0.202	0.184	<b>0.301</b>	<b>0.044</b>	0.168	0.271
<b>VKİ</b>	<b>0.383</b>	<b>0.009</b>	<b>0.549</b>	<b>&lt; 0.001</b>	0.055	0.721
<b>İnsülin</b>	<b>0.461</b>	<b>0.001</b>	<b>0.373</b>	<b>0.012</b>	0.224	0.139
<b>HOMA indeksi</b>	<b>0.365</b>	<b>0.014</b>	<b>0.322</b>	<b>0.031</b>	0.181	0.235
<b>Total kolesterol</b>	0.019	0.901	-0.012	0.937	0.153	0.314
<b>HDL-kolesterol</b>	-0.085	0.580	-0.036	0.817	-0.043	0.778
<b>LDL-kolesterol</b>	0.011	0.945	-0.112	0.462	0.212	0.162
<b>VLDL-kolesterol</b>	-0.056	0.714	0.139	0.363	0.044	0.773
<b>Trigliserid</b>	-0.056	0.714	0.139	0.363	0.044	0.773
<b>Açlık kan glukozu</b>	0.007	0.961	-0.038	0.803	-0.068	0.656

**TSA:** Total sialik asid; **Hs-CRP:** Hassas C-reaktif protein; **PCT:** Prokalsitonin; **VKİ:** Vücut kitle indeksi; **HOMA:** Homeostasis model assesment; **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein; **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein; **VLDL:** Çok düşük dansiteli lipoprotein.

**Tablo 9. Kontrol grubunda total sialik asid, hassas C-reaktif protein ve prokalsitonin değerleri ile diğer parametreler arasındaki korelasyon verileri**

	<i>TSA</i>		<i>Hs-CRP</i>		<i>PCT</i>	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Yaş	0.156	0.402	0.234	0.205	0.044	0.813
Bel çevresi	0.023	0.903	<b>0.677</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>0.365</b>	<b>0.044</b>
VKİ	-0.064	0.734	<b>0.466</b>	<b>0.008</b>	0.253	0.170
İnsülin	-0.277	0.131	0.138	0.459	0.120	0.521
HOMA indeksi	-0.263	0.152	0.140	0.453	0.109	0.559
Total kolesterol	0.228	0.217	0.133	0.476	0.244	0.185
HDL-kolesterol	-0.028	0.881	-0.099	0.597	< 0.001	1.000
LDL-kolesterol	-0.110	0.555	0.053	0.776	0.131	0.484
VLDL-kolesterol	0.189	0.309	0.222	0.230	0.151	0.417
Trigliserid	0.189	0.309	0.222	0.230	0.151	0.417
Açlık kan glukozu	-0.052	0.783	0.039	0.834	-0.011	0.951

**TSA:** Total sialik asid; **Hs-CRP:** Hassas C-reaktif protein; **PCT:** Prokalsitonin; **VKİ:** Vücut kitle indeksi; **HOMA:** Homeostasis model assesment; **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein; **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein; **VLDL:** Çok düşük dansiteli lipoprotein.

Metabolik sendromlu hastaları kontrollerden ayırmada TSA ve Hs-CRP'nin risk faktörü olup olmadığını belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Hem TSA ( $p < 0.001$ ) hem de Hs-CRP'nin ( $p = 0.039$ ) metabolik sendromlu hastaları kontrollerden ayırmada risk faktörleri olduğu görüldü (Tablo 10).

**Tablo 10. Total sialik asid ve hassas C-reaktif proteinin aşamalı lojistik regresyon analizi sonuçları**

	Beta	Standart hata	Wald	p	Odds oranı	Odds oranının %95 Güven Aralığı	
						Alt	Üst
<b>TSA</b>	0.184	0.048	14.740	< 0.001	1.202	1.094	1.321
<b>Hs-CRP</b>	3.653	1.774	4.241	0.039	38.576	1.193	1247.516

**TSA:** Total sialik asid; **Hs-CRP:** Hassas C-reaktif protein; **PCT:** Prokalsitonin.

Serum TSA ve Hs-CRP üzerinde etkili olabilecek değişkenlerin belirlenmesi için aşamalı regresyon analizi yapıldı. Bu analizler sonucunda serum TSA düzeyleri üzerinde insülin ve VKİ'nin birlikte belirleyici faktörler olduğu saptandı (Tablo 11). Hs-CRP düzeyleri üzerinde ise VKİ'nin belirleyici faktör olduğu saptandı (Tablo 12).

**Tablo 11. Serum total sialik asid için aşamalı regresyon analizi sonuçları**

	<b>B</b>	<b>Standart hata</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>İnsülin ((<math>\mu</math>IU/mL)</b>	0.424	0.148	2.857	0.006
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	0.371	0.147	2.521	0.014

**TSA:** Total sialik asid; **VKİ:** Vücut kitle indeksi.

**Tablo 12. Hassas C-reaktif protein için aşamalı regresyon analizi sonuçları**

	<b>B</b>	<b>Standart hata</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	0.015	0.003	5.448	<0.001

**Hs-CRP:** Hassas C-reaktif protein; **VKİ:** Vücut kitle indeksi.

Tablo 13'te ROC analizi sonuçları görölmektedir. Cut-off noktası, duyarlılık ve özgülük TSA için sırasıyla 56.47 mg/100 mL, %77.8 ve %83.9, Hs-CRP için sırasıyla 0.281 mg/100 mL, %66.7 ve %83.9 olarak bulundu.

**Tablo 13. Total sialik asid ve hassas C-reaktif protein için ROC analizi sonuçları**

	<b>Cut-off (mg/100 mL)</b>	<b>Duyarlılık %</b>	<b>Özgülük %</b>	<b>Eğri Altında Kalan Alan</b>		
				<b>Alan</b>	<b>Standart Hata</b>	<b>p</b>
<b>TSA</b>	56.47	77.8	83.9	0.854	0.043	< 0.001
<b>Hs-CRP</b>	0.281	66.7	83.9	0.735	0.059	0.001

**TSA:** Total sialik asid; **Hs-CRP:** Hassas C-reaktif protein.

Metabolik sendromlu hasta ve kontrol grubundaki olguların demografik ve biyokimyasal verileri Tablo 14,15,16 ve 17'de yer almaktadır.

Tablo 14. Metabolik sendromlu hasta grubunun demografik verileri

NO	AD SOYAD	PROTOKOL NO	CİNSİYET	YAŞ	TARTI	BOY	VKİ	BÇ	KÇ	BKO	SKB	DKB
1	GY	69655	K	41	78	1.69	27	87	113	0.8	130	80
2	NY	12184	K	54	72	1.68	26	93	104	0.9	120	80
3	HA	142664	K	54	100	1.55	42	117	136	0.9	120	90
4	HS	268182	E	49	101	1.65	37	118	114	1.0	150	90
5	MÖ	232068	K	50	93	1.47	43	109	124	0.9	190	100
6	AÖ	141726	E	51	100	1.75	33	114	119	1.0	140	90
7	BB	270036	E	50	83	1.70	29	96	104	0.9	180	130
8	MŞ	797	E	41	105	1.78	33	108	113	1.0	160	100
9	AG	46721	K	51	87	1.56	36	105	131	0.8	140	95
10	İK	24435	E	48	86	1.72	29	98	105	0.9	120	90
11	SE	1786544	E	47	111	1.75	36	115	121	1.0	140	90
12	EÇ	5240	K	54	79	1.54	33	105	120	0.9	160	90
13	HY	279043	K	53	78	1.56	32	97	112	0.9	140	90
14	NB	166460	E	49	88	1.85	26	99	108	0.9	160	100
15	KD	60304	K	47	126	1.55	52	126	148	0.9	180	100
16	ND	23825	K	52	94	1.52	41	110	124	0.9	140	60
17	SÖ	282394	K	32	125	1.75	41	135	129	1.0	140	100
18	SD	24744	K	44	76	1.64	28	92	109	0.8	130	85
19	NE	244915	K	44	87	1.60	34	107	117	0.9	130	100
20	İG	51580	E	34	107	1.86	31	111	113	1.0	120	80
21	JN	286293	K	38	131	1.51	57	118	155	0.8	140	90
22	NH	48273	E	44	93	1.75	30	100	103	1.0	125	80
23	FNE	23610	K	55	85	1.55	35	95	114	0.8	140	90
24	MC	186329	K	52	107	1.65	39	116	129	0.9	135	90
25	AO K	14230	E	52	95	1.68	34	100	109	0.9	140	90
26	EB	262408	K	50	87	1.60	34	104	120	0.9	135	85
27	Şİ	286952	E	57	135	1.70	47	123	128	1.0	170	100
28	EK	4176	K	42	90	1.52	39	104	129	0.8	140	85
29	GA	6013	K	39	94	1.56	39	107	120	0.9	130	80
30	ŞU	78650	E	46	98	1.77	31	112	114	1.0	120	80
31	EA	031	E	44	116	1.75	38	135	127	1.1	110	70
32	KÇ	2005231172	E	52	94	1.67	34	106	108	1.0	130	70
33	BÜ	2007068562	K	45	115	1.54	48	105	133	0.8	110	70
34	NS	034	E	43	82	1.68	29	98	105	0.9	110	80
35	TE	2007019405	E	48	82	1.67	29	103	106	1.0	120	80
36	NG	036	K	32	96	1.65	35	109	130	0.8	120	80
37	SD	2006141507	K	31	89	1.57	36	110	112	1.0	120	80
38	HA	2007056262	K	47	91	1.56	37	103	126	0.8	135	90
39	ABA	039	K	33	94	1.60	37	102	127	0.8	90	60
40	EK	040	K	36	100	1.61	39	105	121	0.9	140	100
41	OÇ	041	E	42	95	1.70	33	112	102	1.1	120	70
42	RT	29310	E	41	82	1.83	24	96	107	0.9	120	80
43	MK	043	E	39	85	1.81	26	100	104	1.0	120	80
44	CE	32580	E	45	73	1.71	25	100	106	0.9	120	80
45	MÖ	045	K	46	62	1.63	23	91	101	0.9	110	70

VKİ: Vücut kitle indeksi; BÇ: Bel çevresi; KÇ: Kalça çevresi; BKO: Bel-kalça oranı; SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı.

Tablo 15. Metabolik sendromlu hasta grubunun biyokimyasal verileri

NO	AD SOYAD	AKŞ	TG	T.Kol	HDL-Kol	LDL-Kol	VLDL-Kol	İNSÜLİN	HOMA	TSA	Hs-CRP	PCT
1	GY	114	61	179	46	121	12	9.80	2.76	69.534	0.110	0.020
2	NY	84	164	231	38	160	33	2.20	4.81	78.964	0.070	0.054
3	HA	107	202	226	39	147	40	23.90	6.31	75.026	0.550	0.035
4	HS	111	154	214	40	143	31	8.02	2.20	64.974	0.380	0.029
5	MÖ	68	121	143	27	92	24	14.20	2.38	68.912	0.710	0.044
6	AÖ	138	129	180	41	113	26	6.68	2.27	55.544	0.360	0.038
7	BB	158	183	180	28	115	37	23.80	9.28	59.896	0.390	0.036
8	MŞ	100	55	166	36	119	11	15.20	3.75	61.140	0.190	0.061
9	AG	101	67	159	40	79	13	4.51	1.12	66.010	0.150	0.020
10	İK	95	183	244	39	168	37	12.10	2.84	65.803	0.350	0.058
11	SE	107	173	250	40	141	35	11.90	3.14	51.295	0.140	0.036
12	EÇ	87	74	116	31	70	15	10.60	2.28	64.352	0.390	0.027
13	HY	104	394	292	53	160	79	27.00	6.93	67.876	0.620	0.033
14	NB	97	56	172	39	122	11	7.70	1.84	54.404	0.090	0.042
15	KD	113	108	142	38	82	22	34.50	9.62	66.839	0.390	0.036
16	ND	113	125	117	40	112	25	14.70	4.10	71.606	0.590	0.041
17	SÖ	104	133	258	45	186	27	22.10	5.67	74.508	0.390	0.046
18	SD	113	146	204	40	135	29	12.00	3.35	63.212	0.450	0.020
19	NE	107	209	254	35	157	42	31.70	8.37	77.098	0.270	0.031
20	İG	100	153	214	34	149	31	14.50	3.58	60.207	0.050	0.055
21	JN	91	219	291	45	202	44	21.80	4.89	63.420	0.390	0.046
22	NH	128	213	186	42	101	43	8.93	2.82	49.326	0.070	0.038
23	FNE	112	117	308	58	227	23	19.80	5.47	71.295	0.460	0.044
24	MC	104	83	209	42	150	17	24.20	6.21	67.565	0.930	0.020
25	AOK	94	200	222	52	130	40	5.75	1.33	46.839	0.180	0.052
26	EB	111	120	238	39	175	24	6.67	1.83	73.575	0.570	0.042
27	Şİ	138	160	202	36	134	32	36.30	12.36	74.715	0.560	0.051
28	EK	93	125	154	45	84	25	13.20	3.03	53.161	0.490	0.020
29	GA	127	342	268	42	158	68	14.20	4.45	57.824	0.730	0.036
30	ŞU	104	126	270	39	206	25	9.18	2.36	50.984	0.390	0.022
31	EA	142	374	248	53	120	75	27.00	9.46	67.461	0.400	0.057
32	KÇ	112	194	185	27	134	39	15.30	4.23	57.927	0.150	0.020
33	BÜ	101	232	217	54	116	46	15.80	3.94	68.705	0.340	0.022
34	NS	100	527	209	43	234	105	3.07	0.76	58.549	0.230	0.047
35	TE	121	280	221	42	151	56	11.80	3.52	57.720	0.310	0.020
36	NG	90	414	237	43	111	83	20.80	4.62	69.637	0.850	0.030
37	SD	82	160	158	33	93	32	21.50	4.35	59.689	0.600	0.047
38	HA	97	305	180	34	85	61	15.60	3.73	63.834	0.930	0.035
39	ABA	111	216	253	50	160	43	19.80	5.42	48.705	0.460	0.047
40	EK	76	377	156	30	51	75	10.60	1.99	80.415	0.560	0.020
41	OÇ	82	274	173	34	84	55	13.60	2.75	64.456	0.480	0.040
42	RT	105	196	227	42	146	39	11.20	2.90	63.316	0.110	0.022
43	MK	83	257	201	35	115	51	14.50	2.97	55.544	0.120	0.045
44	CE	90	164	181	29	119	33	14.10	3.13	57.202	0.400	0.032
45	MÖ	82	172	248	49	165	34	6.07	1.23	53.368	0.200	0.020

AKŞ: Açlık kan şekeri; TG: Trigliserid; T. Kol: Total Kolesterol; HDL-Kol: Yüksek dansiteli kolesterol; LDL-Kol: Düşük dansiteli kolesterol; VLDL-Kol: Çok düşük dansiteli kolesterol; HOMA: Homeostasis Model Assesment indeksi; TSA: Total sialik asid; Hs-CRP: Hassas C-reaktif protein; PCT: Prokalsitonin.

**Tablo 16. Kontrol grubunun demografik verileri**

NO	AD SOYAD	PROTOKOL NO	CİNSİYET	YAŞ	TARTI	BOY	VKİ	BÇ	KÇ	BKO	SKB	DKB
1	BA	90697	K	42	59	1.65	22	69	100	0.7	110	70
2	ST	047	K	44	60	1.55	25	74	93	0.8	110	70
3	MA	048	K	48	57	1.54	24	75	94	0.8	115	80
4	MG	049	E	42	70	1.68	25	90	98	0.9	120	80
5	AA	050	K	41	54	1.61	21	74	92	0.8	110	65
6	SF	051	E	49	76	1.75	25	93	102	0.9	120	80
7	NK	052	K	44	62	1.58	25	82	101	0.8	110	80
8	TA	053	K	37	61	1.64	23	80	99	0.8	110	60
9	AA	054	E	44	84	1.84	25	100	105	1.0	130	80
10	MB	055	E	48	85	1.85	25	93	100	0.9	120	80
11	ŞÇ	67030	E	44	77	1.80	24	90	100	0.9	130	80
12	NÜ	83542	E	42	75	1.74	25	93	101	0.9	120	80
13	YB	86144	E	43	82	1.82	25	104	110	0.9	120	80
14	ÜV	6452	K	39	65	1.75	21	70	99	0.7	120	80
15	RS	18580	K	44	68	1.66	25	94	112	0.8	110	70
16	HÇ	37180	K	37	57	1.60	22	77	94	0.8	100	70
17	ÖS	198185	K	44	48	1.56	20	66	92	0.7	110	70
18	EY	23564	K	46	67	1.65	25	86	110	0.8	110	70
19	MA	7927	K	40	80	1.81	24	89	101	0.9	130	80
20	YD	065	E	51	66	1.65	24	79	91	0.9	120	80
21	ZD	066	K	48	60	1.55	25	93	108	0.9	110	65
22	SE	32373	K	37	57	1.65	21	73	94	0.8	110	70
23	CM	18732	E	47	56	1.75	18	79	95	0.8	120	70
24	Mİ	069	E	42	82	1.82	25	102	106	1.0	120	80
25	AB	070	K	48	68	1.67	24	90	110	0.8	120	80
26	ZC	071	K	43	63	1.66	23	86	103	0.8	110	60
27	Nİ	072	K	45	60	1.63	23	85	103	0.8	120	70
28	ÜŞ	073	K	42	73	1.60	29	88	109	0.8	110	70
29	SA	074	K	42	78	1.70	27	90	108	0.8	120	80
30	EÇ	075	E	36	73	1.74	24	88	102	0.9	120	80
31	TA	076	E	41	90	1.82	27	95	113	0.8	110	80

**VKİ:** Vücut kitle indeksi; **BÇ:** Bel çevresi; **KÇ:** Kalça çevresi; **BKO:** Bel-kalça oranı; **SKB:** Sistolik kan basıncı; **DKB:** Diyastolik kan basıncı.

**Tablo 17. Kontrol grubunun biyokimyasal verileri**

NO	AD SOYAD	AKŞ	TG	T. Kol	HDL-Kol	LDL-Kol	VLDL-Kol	İNSÜLİN	HOMA	TSA	HS-CRP	PCT
1	B A	101	60	168	40	116	12	6.41	1.60	47.772	0.080	0.020
2	S T	76	59	153	52	89	12	2.00	0.38	53.057	0.030	0.020
3	M A	83	66	161	52	96	13	3.23	0.66	55.337	0.040	0.050
4	M G	85	79	163	39	108	16	6.38	1.34	52.228	0.170	0.070
5	A A	90	73	165	53	97	15	4.25	0.94	59.793	0.100	0.020
6	S F	83	62	182	66	103	12	2.00	0.41	50.984	0.460	0.040
7	N K	81	53	196	56	129	11	2.70	0.54	52.228	0.180	0.050
8	T A	83	56	173	43	119	11	8.36	1.71	49.430	0.080	0.020
9	A A	84	133	160	33	100	27	9.37	1.94	44.352	0.210	0.050
10	M B	83	102	184	42	121	20	6.65	1.36	52.228	0.770	0.020
11	Ş Ç	106	77	160	41	104	15	8.41	2.20	52.228	0.280	0.040
12	N Ü	96	83	220	47	138	17	7.74	1.83	53.679	0.210	0.050
13	Y B	83	115	167	36	108	23	3.46	0.71	49.326	0.440	0.030
14	Ü V	110	58	166	72	82	12	4.86	1.32	49.326	0.020	0.020
15	R S	90	76	154	45	94	15	3.58	0.79	65.492	0.150	0.020
16	H Ç	108	63	179	80	142	13	12.00	3.20	43.420	0.140	0.020
17	Ö S	87	115	202	67	112	23	7.63	1.64	47.668	0.230	0.020
18	E Y	85	68	205	69	112	14	4.86	1.02	56.477	0.250	0.020
19	M A	92	75	215	61	139	15	5.06	1.15	46.010	0.170	0.040
20	Y D	81	153	208	41	136	31	5.76	1.15	52.642	0.060	0.030
21	Z D	108	55	152	52	89	11	13.00	3.46	43.212	0.630	0.020
22	S E	93	51	148	56	82	10	7.59	1.74	47.772	0.090	0.030
23	C M	105	75	183	74	94	15	2.56	0.66	62.383	0.210	0.050
24	M İ	98	83	213	41	132	17	9.68	2.34	54.404	0.250	0.060
25	A B	97	125	218	43	150	25	9.71	2.32	55.544	0.080	0.020
26	Z C	90	91	189	51	82	18	8.63	1.92	59.585	0.210	0.070
27	N İ	75	81	179	57	165	16	6.92	1.28	48.290	0.100	0.030
28	Ü Ş	89	136	179	53	185	27	7.27	1.60	55.751	0.200	0.060
29	S A	85	95	160	38	103	19	4.83	1.01	42.280	0.370	0.020
30	E Ç	87	83	175	38	91	17	6.33	1.36	66.736	0.110	0.020
31	T A	90	59	185	55	118	12	6.41	1.42	50.466	0.260	0.060

AKŞ: Açlık kan şekeri; TG: Trigliserid; T. Kol: Total Kolesterol; HDL-Kol: Yüksek dansiteli kolesterol; LDL-Kol: Düşük dansiteli kolesterol; VLDL-Kol: Çok düşük dansiteli kolesterol; HOMA: Homeostasis Model Assesment indeksi; TSA: Total sialik asid; Hs-CRP: Hassas C-reaktif protein; PCT: Prokalsitonin.

## TARTIŞMA

Metabolik sendrom, Tip 2 diabetes mellitus ve artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkilendirilen bir bozukluk olup, abdominal obezite, bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci, dislipidemi ve yüksek kan basıncı ile seyreden, multifaktoriyel bir hastalıktır (1-3).

Metabolik sendromun gelişmesinde en önemli faktör insülin direncidir. İnsülinin kas ve yağ dokusunda glukoz kullanımındaki etkisine ve karaciğerden glukoz açığa çıkışını baskılayıcı etkisine direnç söz konusudur (4,32). Yapılan çalışmalar sonucunda insülin direnci viseral obezite ile ilişkilendirilmiştir (4,33-35). Viseral obezitenin insülin direnci ile olan bağlantısı omental ve paraintestinal bölgede biriken yağ dokusunun metabolik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Temelde viseral yağ dokusu insülin etkilerine daha dirençli ve lipolitik enzimlere daha duyarlı olduğundan viseral yağ dokusunun artışı serbest yağ asitlerinin artışına, bu da insülin direncine yol açar (4,32,36,37). Viseral yağ dokusunun artışı metabolik dengeyi bozduğu gibi, proinflamatuvar ve protrombotik maddelerin de üretimini artırır. Viseral yağ dokusunun artışı, yağ dokusundan salınan, antiinflamatuvar etkiye sahip adiponektin isimli bir sitokin azalmasına yol açar. Bunun sonucunda yağ dokusundan TNF- $\alpha$ , IL-6 gibi inflamatuvar maddeler salgılanır, ayrıca kanda plazminojen aktivatör inhibitörü ve fibrinojen seviyesinin artışıyla tromboz ve ateroskleroz riski artar (4,32,40). Sonuçta tüm bu metabolik ve inflamatuvar değişikliklerin sonucunda kardiyovasküler hastalık riski büyük ölçüde artış gösterir.

Metabolik sendrom kriterlerinin tanımlanmasında giderek daha fazla bir populasyonun kapsanması amaçlanmaktadır. Bu sayede hastalığın ve getireceği risklerin daha erken belirlenmesi hedeflenmektedir. Daha önceki yıllarda geliştirilen DSÖ kriterleri değiştirilerek, ATP-III ve IDF kriterlerinde kan basıncı, kan şekeri ve bel çevresi değerleri daha aşağı

değerlere çekilmiştir (3,4,25,26). Böylece daha geniş grupların metabolik sendrom içine alınması sağlanmıştır. Bu kriterlerle hastalık ve risklerinin çok daha önceden belirlenmesi amaçlanmıştır. Ancak hastalığın erken dönemlerinde inflamatuvar sürecin yeterli oluşmaması nedeniyle gerçek kardiyovasküler riskin belirlenmesinde abartılı bir sonuç ortaya çıkabilir ve bu konuda kronik inflamasyonu ortaya koyan markerler yol gösterici olabilir.

Çalışmamızda, metabolik sendromlu hasta grubunun VKİ, bel çevresi ve bel/kalça oranı kontrol grubuna göre artmış olarak bulundu (tümü için  $p < 0.001$ ). Aynı şekilde, metabolik sendromlu hasta grubunun sistolik ve diastolik kan basınçları da kontrol grubundan daha yüksekti (her ikisi için  $p < 0.001$ ). Gruplar arasındaki metabolik dengenin değerlendirilmesi amacıyla ölçülen kan glukozu, trigliserid, total kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, insülin düzeyleri ve HOMA indeksi de metabolik sendromlu grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (LDL-kolesterol için  $p = 0.01$ ; diğer parametreler için  $p < 0.001$ ). HDL-kolesterol düzeyi ise metabolik sendromlu grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p < 0.001$ ). Bütün bu bulgular metabolik sendrom tanısı için oluşturulan kriterler ile uyumlu idi (3,25,26).

Metabolik sendrom, inflamatuvar bir süreç olup, yapılan çalışmalar sonucunda kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi ortaya konulmuştur (5-8,64,65,68). İnflamatuvar süreç karmaşık bir mekanizmayla aterosklerozun, diabetes mellitusun ve kardiyovasküler riskin oluşmasında önemli yer tutar (5). Bu inflamatuvar sürecin şiddetini gösteren bazı markerler kardiyovasküler riskin önceden tahmin edilmesini sağlar ve riskin önlenmesi konusunda stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olur. Bu nedenle yeni markerlerin belirlenmesi önemlidir. Bu konuda daha önce yapılmış olan birçok çalışmada Hs-CRP, fibrinojen, lökosit sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi inflamasyon marker düzeylerinin metabolik sendromun değişik komponentleri ile ilişkileri incelenmiştir (83-85).

Bir çalışmada metabolik sendrom ile CRP, fibrinojen ve lökosit sayısı arasındaki ilişki incelenmiş ve sonuç olarak sağlıklı insanlarla kıyaslandığında metabolik sendromlu hastalarda fibrinojen ve lökosit sayısının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (84). Toker ve ark. (85) metabolik sendromun komponentlerinin düşük dereceli inflamasyonla ilişkisi fikrinden yola çıkarak metabolik sendromlu hastaları ATP-III kriterlerine göre 1, 2, 3 veya daha fazla komponent içermelerine göre dört gruba ayırıp eritrosit sedimentasyon hızı, Hs-CRP ve fibrinojen düzeylerini karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak metabolik sendromun komponentleri ile eritrosit sedimentasyon hızı, Hs-CRP ve fibrinojen arasında korelasyon saptamışlardır. Laaksonen ve ark. (86) CRP düzeyi ile metabolik sendrom ve diabet gelişimi arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçlamışlar ve çalışmanın sonucunda CRP konsantrasyonları 3 mg/L'nin

üzerinde olan olguların metabolik sendrom gelişimi için yüksek riske sahip olduklarını bildirmişlerdir.

C-Reaktif protein inflamasyon durumunda sitokinler aracılığıyla karaciğerde sentezlenen ve salınan bir akut faz proteindir (41).

Çeşitli çalışmalarda Hs-CRP'nin normal değerler içindeki hafif artışı miyokard infarktüsü, inme, periferik arter hastalıkları gibi hastalık riskinde belirgin artışla ilişkilendirilmiştir (87-92).

Bassuk (7), Hs-CRP'nin subklinik ateroskleroza olan veya olmayan olgularda prognozun belirlenmesinde risk skorlamasının içinde yer almasını savunmuştur. Buna göre, 1.0 mg/L üzerindeki Hs-CRP değerlerinde kardiyovasküler riskin giderek arttığı ve 3 mg/L üzerindeki değerlerde yüksek riskin olduğu belirtilmiştir. Roberts ve ark. (67) sağlıklı erkek ve kadınlarda yaptıkları kapsamlı bir çalışmada Hs-CRP'nin kardiyovasküler risk için güçlü ve bağımsız bir risk belirleyicisi olduğunu vurgulamışlardır. Ridker (68) ise kardiyovasküler riskin belirlenmesinde Hs-CRP'nin kolesterol taraması yanında rutin olarak yapılmasının gerekliliğini savunmuştur.

Çalışmamızda metabolik sendromlu hasta grubunun Hs-CRP düzeyleri 0.39 mg/100 mL olarak bulunmuş olup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.001$ ). Metabolik sendromlu hasta grubunun bu yüksek Hs-CRP düzeyleri kardiyovasküler hastalık için yüksek riski yansıtmaktadır.

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda, diabetes mellitus, ateroskleroz, miyokard infarktüsü gibi hastalıklarda inflamatuvar sürecin belirlenmesinde diğer önemli bir belirteç olarak serum sialik asid de kullanılmış ve total sialik asid düzeylerinin bu hastalıklarda anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (12,13,58).

Sialik asitler, protein veya lipide bağlı oligosakkaridlerde terminal şeker olarak bulunan açillenmiş nöraminik asid türevleridirler (93). Sialik asid (veya NANA),  $\alpha$ 1-antikimotripsin,  $\alpha$ 1-antitripsin, haptoglobin ve orosomukoid gibi bazı akut faz proteinlerinin N-terminal ucunda bulunur ve bu glikoproteinler birlikte total serum sialik asid konsantrasyonunun %70 kadarını oluştururlar (94). Serum total sialik asidin kardiyovasküler bir risk faktörü olduğu ve yükselmiş düzeylerinin artmış kardiyovasküler mortalite ve serebrovasküler hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (95,96). Miyokard infarktüslü hastalarda da sialik asid düzeylerinde bir artışın olduğu ve infarktüs sonrasında gözlenen sialik asid artışında yapısında sialik asid kalıntısı içeren akut faz proteinlerinin akut faz reaksiyonu sonucu karaciğerden artmış atılımlarının sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. (97-99).

Son yıllarda yapılmış birkaç çalışmada kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olan metabolik sendromda da artmış total sialik asid düzeylerinin önemi vurgulanmıştır (14,15).

Sriharan ve ark. (15) öncesinde gestasyonel diabeti olan ve olmayan kadınlarda metabolik sendromla ilişkili olarak total sialik asid düzeylerini değerlendirmişler ve gestasyonel diabeti olan kadınlarda metabolik sendromla ilişkili olarak total sialik asid düzeylerinin yüksek seyrettiğini bildirmişlerdir. Sonuçta genç kadınlarda yüksek total sialik asid düzeylerinin hafif dereceli kronik inflamasyonun bir göstergesi olduğu ve artmış TSA düzeylerinin metabolik sendromun erken habercisi olabileceği vurgulanmıştır.

Serum TSA ölçümlerinin değişken kişisel özelliklerden CRP'ye göre daha az etkilendiği gösterilmiştir (100). Browning ve ark. (14) kadınlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada TSA'nın VKI'den bağımsız olarak ileride metabolik sendrom riski taşıyan aşırı tartılı bireylerde de yükseldiğini bulmuşlar ve CRP'ye üstünlüğünü savunmuşlardır.

Daha önceki çalışmalara paralel olarak çalışmamızda metabolik sendromlu hastaların TSA düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Metabolik sendromlu hastalarda artmış serum TSA düzeylerinden yapısında sialik asid kalıntısı içeren akut faz proteinlerinin akut faz reaksiyonu sonucunda karaciğerden artmış atılımı sorumlu olabilir.

Browning ve ark. (100) TSA'nın bireylerin inflamatuvar durumlarını daha kesin olarak yansıtan, daha stabil bir marker olduğunu göstermişlerdir. İnflamatuvar bir durumda CRP ölçümü karaciğerde sentezlenerek dolaşıma atılan sadece bir akut faz proteini hakkında bilgi verirken, TSA ölçümü, yapısına girdiği tüm akut faz proteinlerinin düzeyini yansıtır. Bu nedenle de TSA ölçümü daha değerlidir (14).

Çalışmamızda metabolik sendromlu hastaları sağlıklı bireylerden ayırt etmede TSA ve Hs-CRP'nin bir risk faktörü olup olmadığını belirlemek için lojistik regresyon analizi de yapıldı. Hem TSA'nın hem de Hs-CRP'nin metabolik sendromlu hastaları kontrollerden ayırmada risk faktörleri oldukları bulundu. TSA'nın metabolik sendromlu hastaları kontrollerden ayırmada Hs-CRP'den daha etkili bir faktör olduğu görüldü. Yüksek serum TSA ve/veya Hs-CRP düzeyleri kronik inflamatuvar sürecin ve buna bağlı olarak artmış kardiyovasküler hastalık riskinin bir göstergesi olabilir.

Prokalsitonin 116 aminoasid içeren bir polipeptid olup, inflamasyonda TNF- $\alpha$ , IL-6 aracılığı ile sentezlenir. PCT üretiminin major kaynağı karaciğer gibi görünmektedir. Bu nedenle PCT akut faz proteini gibi düşünülebilir (72,73).

Daha önce yapılan çalışmalarda prokalsitonin düzeylerinin bakteriyel enfeksiyonlar başta olmak üzere daha çok enfeksiyona bağlı akut sistemik inflamasyonu göstermekte

başarılı bir marker olduğu vurgulanmıştır (17-19). Aouifi ve ark. (101) erken postoperatif dönemde operasyona bağlı inflamasyondan prokalsitoninin CRP'ye kıyasla daha az etkilendiğini dolayısıyla prokalsitonin yüksekliğinin enfeksiyon gibi akut komplikasyonların bir habercisi olabileceğini öne sürmüşlerdir. Prokalsitoninin enfeksiyon dışında düşük dereceli inflamatuvar aktiviteyi göstermede ne derecede etkili olduğu konusunda bilgiler yetersizdir. Deneysel çalışmalarda prokalsitoninin diğer adipoz doku sitokinleri gibi enfeksiyon/inflamasyon durumunda yağ dokudan salınabildiğinin gösterilmesi (102), obez kişilerdeki düşük dereceli inflamasyondan prokalsitoninin de etkilenebileceğini düşündürmektedir.

Az sayıdaki çalışmada prokalsitoninin enfeksiyon dışı sistemik inflamasyonda da arttığı gösterilmiştir. Yanık, ısı şoku ve travma gibi akut nonenfeksiyöz durumlarda da prokalsitoninin etkilendiği belirlenmiştir (21-23). Obeziteyle ilgili yapılmış tek bir çalışmada Puder ve arkadaşları polikistik over sendromlu 20 hastada lökosit, nötrofil değerleri, Hs-CRP, TNF- $\alpha$  ve PCT düzeylerini değerlendirmişler ve diğer inflamatuvar markerlerle birlikte PCT düzeylerinin PCOS'lu grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlardır. Bunun sonucunda serum PCT düzeylerinin düşük dereceli kronik inflamasyonun bir göstergesi olduğunu ve obezitenin yeni bir markeri olabileceğini ileri sürmüşlerdir (23).

Metabolik sendromda karmaşık bir mekanizmayla kardiyovasküler riskin ortaya çıkmasında rol oynayan inflamatuvar sürecin (5) belirlenmesi kardiyovasküler riskin önceden tahmin edilebilmesi için önemlidir. Yaptığımız literatür taramalarında metabolik sendromlu hastalarda serum prokalsitonin düzeylerini inceleyen bir çalışmaya rastlayamadık. Bu çalışmada metabolik sendromlu hastalardaki kronik inflamasyonu belirlemede serum PCT düzeylerinden faydalanıp faydalanamayacağımızı araştırdık.

Çalışmamızda prokalsitonin düzeylerinin metabolik sendromlu hastalarda anlamlı olarak artmadığı bulundu ( $p>0.05$ ). Prokalsitoninin enfeksiyon dışı sistemik inflamasyonda da arttığını gösteren çalışmalardan (21-23) farklı olarak, metabolik sendromlu hastalarda PCT düzeylerinin değişmemesi, prokalsitonin üretiminin ya da dolaşıma sekresyonunun metabolik sendromdaki inflamatuvar süreçten etkilenmediğini düşündürmektedir. Bir başka deyişle metabolik sendromdaki inflamatuvar süreç prokalsitonin düzeylerinde herhangi bir değişimi başlatabilecek şiddette olmayabilir. Düşük dereceli kronik inflamasyonla ilişkili olarak PCT'nin arttığını gösteren tek bir çalışmaya rastlanmıştır (23).

Metabolik sendromun komponentlerinin düşük dereceli inflamasyonla ilişkisi nedeniyle çalışmamızda TSA, Hs-CRP ve PCT değerleri ile klinik ve laboratuvar parametreleri

arasındaki ilişki de araştırıldı ve TSA ile VKİ, insülin ve HOMA indeksi arasında pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca Hs-CRP ile bel çevresi, VKİ, insülin ve HOMA arasında da pozitif bir korelasyon mevcuttu. TSA ile VKİ, insülin ve HOMA indeksi arasında ve Hs-CRP ile bel çevresi, VKİ, insülin ve HOMA indeksi arasında saptanan pozitif korelasyonlar, metabolik sendromun bileşenleri olan dislipidemi, hiperglisemi ve obezite gibi insülin direncinden kaynaklanan metabolik bozuklukların aynı zamanda kronik inflamatuvar bir süreçle birlikte seyrettiğini göstermektedir.

Metabolik sendromlu hastaları kontrollerden ayırmada TSA ve Hs-CRP'nin risk faktörü olup olmadığını belirlemek için yapılan lojistik regresyon analizi sonucunda hem TSA hem de Hs-CRP'nin metabolik sendromlu hastaları kontrollerden ayırmada risk faktörleri olduğu görüldü.

Serum TSA ve Hs-CRP üzerinde etkili olabilecek değişkenlerin belirlenmesi için yapılan aşamalı regresyon analizi sonucunda ise TSA düzeyleri üzerinde VKİ ve insülinin birlikte, Hs-CRP düzeyleri üzerinde ise VKİ'nin tek başına belirleyici faktör olduğu saptandı. Bu sonuçlar, VKİ'nin ve/veya insülin düzeylerinin TSA ve Hs-CRP ile ilişkisini gösteren daha önceki çalışmaları desteklemektedir (14,15,83,103-105).

İstatistiksel olarak ROC analizi sonuçları, hem TSA'nın hem de Hs-CRP'nin metabolik sendromlu hastaları sağlıklılarından ayırmada prognostik gücü olan biyokimyasal belirteçler olduğunu gösterirken, daha önceki çalışmaları destekler biçimde TSA'nın Hs-CRP'den daha duyarlı bir belirteç olduğunu da ortaya koydu.

Sonuç olarak çalışmamız, metabolik sendromlu hastalarda serum TSA ve Hs-CRP düzeylerinin yükseldiğini, serum prokalsitonin düzeylerinin ise değişmediğini ve TSA ve Hs-CRP'nin metabolik sendromlu hastaları, sağlıklılarından ayırma da biyokimyasal belirteçler olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Çalışmamız prokalsitonin düzeylerinin ise metabolik sendromlularda inflamatuvar durumu göstermede dolayısı ile kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede kesin bir yol gösterici olmadığını da ortaya koymuştur.

## SONUÇLAR

Metabolik sendromlu hastalarda serum prokalsitonin düzeylerinin incelenmesi ve metabolik sendromun tanısında serum total sialik asid ve Hs-CRP ile birlikte biyokimyasal belirteç olarak rolünün değerlendirilmesi amacıyla yaptığımız bu çalışmada metabolik sendromlu hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

- 1) Metabolik sendromlu hasta grubunun VKİ, bel çevresi ve bel/kalça oranı kontrol grubuna göre artmış olarak bulundu (tümü için  $p < 0.001$ ).
- 2) Metabolik sendromlu hasta grubunun sistolik ve diastolik kan basınçları kontrol grubundan daha fazla bulundu (her ikisi için  $p < 0.001$ ).
- 3) Metabolik dengeyi gösteren biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde, trigliserid ( $p < 0.001$ ), total kolesterol ( $p < 0.001$ ), LDL-kolesterol ( $p = 0.01$ ), VLDL-kolesterol ( $p < 0.001$ ), açlık kan glukoz ( $p < 0.001$ ) ve insülin ( $p < 0.001$ ) düzeyleri ve HOMA ( $p < 0.001$ ) indeksi metabolik sendromlu grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. HDL-kolesterol düzeyi ise metabolik sendromlu grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p < 0.001$ ).
- 4) Serum total sialik asid düzeyleri metabolik sendromlu hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0.001$ ).
- 5) Serum Hs-CRP düzeyleri metabolik sendromlu hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ( $p = 0.001$ ).
- 6) Serum prokalsitonin düzeyleri açısından metabolik sendromlu hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ).

- 7) Hasta grubunda TSA ile VKİ ( $r= 0.383$ ,  $p= 0.009$ ), insülin ( $r= 0.461$ ,  $p=0.001$ ) ve HOMA indeksi ( $r= 0.0365$ ,  $p= 0.014$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca Hs-CRP ile bel çevresi ( $r= 0.301$ ,  $p= 0.044$ ), VKİ ( $r= 0.549$ ,  $p< 0.001$ ), insülin ( $r= 0.373$ ,  $p= 0.012$ ) ve HOMA ( $r= 0.322$ ,  $p= 0.031$ ) arasında da pozitif bir korelasyon mevcuttu. Kontrol grubunda ise, Hs-CRP ile bel çevresi ( $r= 0.677$ ,  $p< 0.001$ ) ve VKİ'nin ( $r= 0.466$ ,  $p= 0.008$ ) ve PCT ile bel çevresinin ( $r= 0.365$ ,  $p= 0.044$ ) pozitif korele olduğu saptandı.
- 8) Lojistik regresyon analizi sonuçları hem TSA ( $p= 0.001$ ) hem de Hs-CRP'nin ( $p= 0.039$ ) metabolik sendromlu hastaları kontrollerden ayırmada risk faktörleri olduğunu gösterdi.
- 9) Serum TSA ve Hs-CRP üzerinde etkili olabilecek değişkenlerin belirlenmesi için yapılan aşamalı regresyon analizi sonucunda serum TSA düzeyleri üzerinde insülin ve VKİ'nin birlikte, Hs-CRP düzeyleri üzerinde ise VKİ'nin tek başına belirleyici faktör olduğu saptandı.
- 10) İstatistiksel olarak ROC analizi ile cut-off noktası, duyarlılık ve özgüllük TSA için sırasıyla 56.47 mg/100 mL, %77.8 ve %83.9, Hs-CRP için sırasıyla 0.281 mg/100 mL, %66.7 ve %83.9 olarak bulundu.

Sonuç olarak çalışmamızda, metabolik sendromlu hastalarda serum Hs-CRP ve serum TSA düzeylerinin yükseldiği, serum prokalsitonin düzeylerinin ise değişmediği bulundu. Buna göre yüksek serum Hs-CRP ve/veya TSA düzeyleri kronik inflamatuvar sürecin ve buna bağlı olarak artmış kardiyovasküler hastalık riskinin bir göstergesi olabilir. Prokalsitonin ise metabolik sendromlularda inflamatuvar durumu göstermede dolayısı ile kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede yol gösterici değildir.

## ÖZET

Metabolik sendrom, inflamatuvar sürecin rol oynadığı bir hastalık olup, akut faz yanıtını oluşturan bazı markerler bu hastalığın tanısında değerli olabilir.

Bu çalışmanın amacı, metabolik sendromlu hastalarda serum prokalsitonin, total sialik asid ve hassas C-reaktif protein düzeylerini birlikte inceleyerek metabolik sendromun tanısında biyokimyasal belirteç olarak rollerini değerlendirmektir.

Çalışmamıza yeni metabolik sendrom tanısı alan 30-60 yaş arası 45 metabolik sendromlu olgu ve 31 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Metabolik sendrom tanısı “The International Diabetes Federation” kriterlerine göre konuldu.

Serum total sialik asid düzeyleri metabolik sendromlu hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.001$ ).

Serum hassas C-reaktif protein metabolik sendromlu hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.001$ ).

Serum prokalsitonin düzeyleri açısından metabolik sendromlu hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

Hasta grubunda total sialik asid ile vücut kitle indeksi ( $p=0.009$ ), insülin ( $p=0.001$ ) ve “Homeostasis Model Assesment” indeksi ( $p=0.014$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca hassas C-reaktif protein ile bel çevresi ( $p=0.044$ ), vücut kitle indeksi ( $p<0.001$ ), insülin ( $p=0.012$ ) ve “Homeostasis Model Assesment” indeksi ( $p=0.031$ ) arasında da pozitif bir korelasyon mevcuttu.

Serum total sialik asid ve hassas C-reaktif protein üzerinde etkili olabilecek değişkenlerin belirlenmesi için yapılan aşamalı regresyon analizi sonucunda ise total sialik

asid düzeyleri üzerinde vücut kitle indeksi ve insülinin birlikte, hassas C-reaktif protein düzeyleri üzerinde ise vücut kitle indeksinin tek başına belirleyici faktör olduğu saptandı.

“Receiver Operation Characteristics” analizi sonuçları hem total sialik asidin hem de hassas C-reaktif proteinin metabolik sendromlu hastaları sağlıklılarından ayırmada prognostik gücü olan biyokimyasal belirteçler olduğunu gösterirken, daha önceki çalışmaları destekler biçimde total sialik asidin hassas C-reaktif proteinden daha duyarlı bir belirteç olduğunu da ortaya koydu.

Sonuç olarak çalışmamız, metabolik sendromlu hastaların serum total sialik asid ve hassas C-reaktif protein düzeylerinde önemli bir artış olduğunu, oysa prokalsitonin düzeylerinin değişmediğini, dolayısıyla metabolik sendrom tanısı koymada serum total sialik asid ve hassas C-reaktif protein düzeylerinin biyokimyasal belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** Metabolik sendrom, Total sialik asid, Hassas C-reaktif protein, Prokalsitonin

# **INVESTIGATION OF SERUM TOTAL SIALIC ACID, HIGH SENSITIVE C-REACTIVE PROTEIN AND PROCALCITONIN LEVELS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME**

## **SUMMARY**

Metabolic syndrome is a disease which occurs as part of an inflammatory process. Some biochemical markers that form the acute phase response may be valuable for the diagnosis of the syndrome.

The aim of the study is to evaluate the levels of serum procalcitonin, serum total sialic acid and high sensitive C-reactive protein in patients with metabolic syndrome and to determine their roles as biochemical markers for the diagnosis of metabolic syndrome.

In this study, 45 cases aged between 30-60 years old who were recently diagnosed as having metabolic syndrome and 31 healthy control cases were included. Metabolic syndrome was diagnosed according to The International Diabetes Federation criteria.

Serum total sialic acid levels in patients with metabolic syndrome were significantly higher than those in control group ( $p < 0.001$ ).

Serum high sensitive C-reactive protein levels in metabolic syndrome patients were found to be significantly higher than control group ( $p < 0.001$ ).

Serum procalcitonin levels were not significantly different between metabolic syndrome and control group ( $p > 0.05$ ).

In the patient group, there was a positive correlation between total sialic acid levels and body mass index ( $p = 0.009$ ), insulin ( $p = 0.001$ ) and Homeostasis Model Assessment index

( $p=0.014$ ). In addition, there was also a positive correlation between high sensitive C-reactive protein and waist circumference ( $p=0.044$ ), body mass index ( $p<0.001$ ), insulin ( $p=0.012$ ) and Homeostasis Model Assessment index ( $p=0.031$ ).

In the regression analysis that was performed to investigate the variables that could have effects on serum total sialic acid and high sensitive C-reactive protein, it was found that on the total sialic acid levels, both of body mass index and insulin and on the CRP levels just the body mass index were determinant factors.

According to “Receiver Operation Characteristics” analysis; it was found that both total sialic acid and high sensitive C-reactive protein were good biochemical markers which have some prognostic power to differentiate patients with metabolic syndrome from healthy individuals. In addition, it was exposed that total sialic acid had higher sensitivity than high sensitive C-reactive protein in parallel with previous studies.

In conclusion, in our study, it was observed that the levels of serum high sensitive C-reactive protein and total sialic acid were significantly increased in metabolic syndrome. However, serum procalcitonin level was unchanged. Therefore, serum high sensitive C-reactive protein and total sialic acid levels may be used as biochemical markers for the diagnosis of metabolic syndrome.

**Key Words:** Metabolic syndrome, Total sialic acid, High sensitive C-reactive protein, Procalcitonin

## KAYNAKLAR

1. Gogia A, Agarwal PK. Metabolic syndrome. *Indian J Med Sci* 2006;60(2):72-81.
2. Liese AD, Mayer-Davis EJ, Haffner SM. Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. *Epidemiol Rev* 1998;20(2):157-72.
3. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109(3):433-8.
4. Özbakkaloğlu M, Demirci C. Yüzyılın Salgını: Metabolik Sendrom SSK Tepecik Hast Derg 2003;13(3):121-7.
5. Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(11):1978-85.
6. Verma S, Szmitko PE, Yeh ET. C-reactive protein: structure affects function. *Circulation* 2004;109(16):1914-7.
7. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004;29(8):439-93.
8. Rifai N. High-sensitivity C-reactive protein: a useful marker for cardiovascular disease risk prediction and the metabolic syndrome. *Clin Chem* 2005;51(3):504-5.
9. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 1999;45(12):2136-41.
10. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001;47(3):403-11.
11. Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N. Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem* 2000;46(4):461-8.
12. Lindberg G, Rastam L, Gullberg B, Lundblad A, Nilsson-Ehle P, Hanson BS. Serum concentrations of total sialic acid and sialoglycoproteins in relation to coronary heart disease risk markers. *Atherosclerosis* 1993;(103):123-9.

13. Gökmen Süer S, Kazezoğlu C, Sunar B, Özçelik F, Güngör Ö, Yorulmaz F ve ark. Relationship between serum sialic acids, sialic acid-rich inflammation-sensitive proteins and cell damage in patients with acute myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med* 2006;(44):199-206.
14. Browning LM, Jebb SA, Mishra GD, Cooke JH, O'Connell MA, Crook MA et al. Elevated sialic acid, but not CRP, predicts features of the metabolic syndrome independently of BMI in women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(8):1004-10.
15. Sriharan M, Reichelt AJ, Opperman ML, Duncan BB, Mengue SS, Crook MA et al. Total sialic acid and associated elements of the metabolic syndrome in women with and without previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(8):1331-5.
16. Gopaul KP, Crook MA. Sialic acid: a novel marker of cardiovascular disease? *Clin Biochem* 2006;39(7):667-81.
17. Reingardiene D. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection *Medicina (Kaunas)* 2004;40(7):696-701.
18. Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol* 1998;(15):202-9.
19. Çelebi G, Taşan Y. Bakteriyel enfeksiyonlar için yeni bir gösterge; prokalsitonin. *Türk Pediatri Arşivi* 2002;37(4):186-93.
20. Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nylen ES, Snider RH, Simon GL et al. Calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(9):3296-301.
21. Nylén ES, Al Arifi A, Becker KL, Snider RH Jr, Alzeer A. Effect of classic heatstroke on serum procalcitonin. *Crit Care Med* 1997;25(8):1362-5.
22. Kafkas N, Venetsanou K, Patsilinos S, Voudris V, Antonatos D, Kelesidis K et al. Procalcitonin in acute myocardial infarction *Acute Card Care* 2007;(8):1-7.
23. Puder JJ, Varga S, Kraenzlin M, De Geyter C, Keller U, Muller B. Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(11):6014-21.
24. Grundy SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Circulation* 1997;95(1):1-4.
25. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB et al. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(3):720-32.
26. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [artical online]. 2005. [http://www.idf.org/webdata/docs/metac\\_syndrome\\_def.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/metac_syndrome_def.pdf).
27. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287(3):356-9.
28. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care* 2004;27(10):2444-9.

29. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005;28(11):2745-9.
30. Onat A. Kombine Hiperlipidemi'nin Halkımızdaki Sıklığı, Eşlik Eden Risk Faktörleri ve Koroner Nisbi Riski:TEKHARF Çalışması Verilerine Dayalı Yaklaşım. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1998; (26):425-31.
31. Onat A, Sansoy S. Halkımızda Koroner Hastalığın Başsüçlusu Metabolik Sendrom: Sıklığı, Unsurları, Koroner Risk ile İlişkisi ve Yüksek Risk Kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; (30):8-15.
32. Işıldak M, Sain GG, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; (35):96-9.
33. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;(105):2696-8.
34. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 1996;45(5):633-8.
35. Maison P, Byrne CD, Hales CN, Day NE, Wareham NJ. Do different dimensions of the metabolic syndrome change together over time? Evidence supporting obesity as the central feature. *Diabetes Care* 2001;24(10):1758-63.
36. Mittelman SD, Van Citters GW, Kirkman EL, Bergman RN. Extreme insulin resistance of the central adipose depot in vivo. *Diabetes* 2002;51(3):755-61.
37. Boden G, Chen X. Effects of fat on glucose uptake and utilization in patients with non-insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1995;96(3):1261-8.
38. Purnell JQ, Kahn SE, Albers JJ, Nevin DN, Brunzell JD, Schwartz RS. Effect of weight loss with reduction of intra-abdominal fat on lipid metabolism in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):977-82.
39. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998;81(4A):18B-25B.
40. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(6):1595-9.
41. Ramadori G, Christ B. Cytokines and the hepatic acute-phase response. *Semin Liver Dis* 1999;19(2):141-55.
42. Whicher J, Biasucci L, Rifai N. Inflammation, the acute phase response and atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med* 1999;37(5):495-503.
43. Lentsch AB, Ward PA. Activation and regulation of NFkappaB during acute inflammation. *Clin Chem Lab Med* 1999;37(3):205-8.
44. Traving C, Schauer R. Structure, function and metabolism of sialic acids. *Cell Mol Life Sci* 1998;54(12):1330-49.
45. Champe PC, Harvey RA. Glikozaminoglikanlar (çeviri: E. Gür, P. Tuncel, D. Sarandöl, E. Ulukaya, M. Dirican, H. Cangül, A. Tokullugil). Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E (Editörler). *Lippincott's illustrated reviews serisinden Biyokimya'da*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1997. s.147-156.

46. Schauer R. Chemistry, metabolism, and biological functions of sialic acids. *Adv Carbohydr Chem Biochem* 1982;(40):131-234.
47. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Pentoz fosfat yolu ve heksoz metabolizmasının diğer yolları (çeviri: G. Menteş, B. Ersöz). Harper'in Biyokimyası'nda. İstanbul:Barış Kitabevi;1993.s.237-48.
48. Kelm S, Schauer R. Sialic acids in molecular and cellular interactions. *Int Rev Cytol* 1997;(175):137-240.
49. Fingerhut R, van der Horst GT, Verheijen FW, Conzelmann E. Degradation of gangliosides by the lysosomal sialidase requires an activator protein. *Eur J Biochem* 1992;208(3):623-9.
50. Schauer R, Kelm S, Reuter G, Roggentin P, Shaw L. Biochemistry and role of sialic acids. In: Rosenberg A (Ed.). *Biology of the sialic acids*. New York: Plenum Publishing Corp;1995. p.7-67.
51. Kokoglu E, Suer S, Ozyurt E, Siyahhan A, Sonmez H. Plasma fibronectin and sialic acid levels in various types of human brain tumors. *Cancer Biochem Biophys* 1995;15(1):35-4.
52. Suer S, Baloglu H, Gungor Z, Sonmez H, Kokoglu E. The distribution of tissue fibronectin and sialic acid in human breast cancer. *Cancer Biochem Biophys* 1998;16(1-2):63-70.
53. Süer S, Sönmez H, Karaaslan I, Baloğlu H, Kökoğlu E. Tissue sialic acid and fibronectin levels in human prostatic cancer. *Cancer Lett* 1996;99(2):135-7.
54. Stefenelli N, Klotz H, Engel A, Bauer P. Serum sialic acid in malignant tumors, bacterial infections, and chronic liver diseases. *J Cancer Res Clin Oncol* 1985;109(1):55-9.
55. Stoyloff J, Ivanov SX. Evaluation of sialic acids as tumor markers in thyroid, head and neck and lung tumors. *Bulgarian Academy of Sciences* 2005;8(2):25-32.
56. Süer Gokmen S, Kiliçli G, Ozcelik F, Gulen S. Serum total and lipid-bound sialic acid levels following acute myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38:1249-55.
57. Gavella M, Lipovac V, Sverko V, Hadzija M. Erythrocyte sialic acid alterations in experimental diabetes. *Cell Mol Biol* 1985;31(2):75-80.
58. Powrie JK, Watts GF, Crook MA, Ingham JN, Taub NA, Shaw KM. Serum sialic acid and the long-term complications of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1996;13(3):238-42.
59. Ozben T. Elevated serum and urine sialic acid levels in renal diseases. *Ann Clin Biochem* 1991;28 (Pt 1):44-8.
60. Szalai AJ, Agrawal A, Greenhough TJ, Volanakis JE. C-reactive protein: structural biology and host defense function. *Clin Chem Lab Med* 1999;37(3):265-70.
61. Povoia P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002;28(3):235-43.
62. Das T, Sen A, Kempf T, Pramanik S.R, Mandal C, Mandal C. Induction of glycosylation in human C-reactive protein under different pathological conditions. *Biochem J* 2003;(373):345-55.
63. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-26.

64. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, inflammation and cardiovascular risk: From concept to clinical practice to clinical benefit. *Am Heart J* 2004;(148):S19-26.
65. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;100(1):96-102.
66. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001;47(3):426-30.
67. Roberts WL; CDC; AHA. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: laboratory tests available to assess inflammation--performance and standardization: a background paper. *Circulation* 2004;110(25):e572-6.
68. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107(3):363-9.
69. Meisner M. Procalcitonin (PCT): A new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3<sup>th</sup> ed. New York: Thieme, 2000:1-196.
70. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of antimicrobial agents* 2002;(20):1-9.
71. Russwurm S, Wiederhold M, Oberhoffer M, Stonans I, Zipfel PF, Reinhart K. Molecular aspects and natural source of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37(8):789-97.
72. Nijsten MW, Olinga P, The TH, de Vries EG, Koops HS, Groothuis GM et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 2000;28(2):458-61.
73. Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000;49(Suppl 1):S57-61.
74. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;(341):515-8.
75. Becker KL, Snider RH, Moore CF, Monaghan KG, Silva OL. Calcitonin in extrathyroidal tissues of man. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1979;92(4):746-51.
76. Morgenthaler NG, Struck J, Chancerelle Y, Weglohner W, Agay D, Bohuon C et al. Production of procalcitonin (PCT) in non-thyroidal tissue after LPS injection. *Horm Metab Res* 2003;35(5):290-5.
77. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, Jager L et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999;134(1):49-55.
78. Monneret G, Laroche B, Bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection* 1999;27(1):34-5.
79. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39(2):206-17.

80. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(6):1605-8.
81. Bhatia B.D, Basu S. Newer diagnostic tests for bacterial diseases. *Indian J Pediatr* 2007;74(7):673-7.
82. Warren L. The thiobarbituric acid assay of sialic acids. *J Biol Chem* 1959;234(8):1971-5.
83. Fröhlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2000;23(12):1835-9.
84. 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(2):351-8.
85. Toker S, Rogowski O, Melamed S, Shirom A, Shapira I, Berliner S et al. Association of components of the metabolic syndrome with the appearance of aggregated red blood cells in the peripheral blood. An unfavorable hemorheological finding. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21(2):197-202.
86. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyysönen K, Punnonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP et al. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia* 2004;47(8):1403-10.
87. Erren M, Reinecke H, Junker R, Fobker M, Schulte H, Schurek JO et al. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(10):2355-63.
88. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102(9):1000-6.
89. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA*. 2003;290(22):2945-51.
90. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107(3):391-7.
91. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002;106(12):1439-41.
92. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342(12):836-43.
93. Schauer R. Sialic acids and their role as biological masks. *Trends Biochem Sci* 1985;(10):357-60.
94. Lindberg G, Eklund GA, Gullberg B, Råstam L. Serum sialic acid concentration and cardiovascular mortality. *BMJ* 1991;302(6769):143-6.
95. Allain P, Olivier E, Le Bouil A, Benoit C, Gelsin P, Tadei A. Increase of sialic acid concentration in the plasma of patients with coronary disease. *Presse Med* 1996;(25):96-8.

96. Lindberg G, Rastam L, Gullberg B, Eklund GA. Serum sialic acid concentration predicts both coronary heart disease and stroke mortality: multivariate analysis including 54385 men and women during 20.5 years follow-up. *Int J Epidemiol* 1992;21(2):253-7.
97. Crook M, Haq M, Haq S, Tutt P. Plasma sialic acid and acute-phase proteins in patients with myocardial infarction. *Angiology* 1994;45(8):709-15.
98. Taniuchi K, Chifu K, Hayashi N, Nakamachi Y, Yamaguchi N, Miyamoto Y et al. A new enzymatic method for the determination of sialic acid in serum and its application for a marker of acute phase reactants. *Kobe J Med Sci* 1981;27(3):91-102.
99. Haq M, Haq S, Tutt P, Crook M. Serum total sialic acid and lipid-associated sialic acid in normal individuals and patients with myocardial infarction, and their relationship to acute phase proteins. *Ann Clin Biochem* 1993;30(Pt 4):383-6.
100. Browning L, Krebs JD, Jebb SA. Discrimination ratio analysis of inflammatory markers: implications for the study of inflammation in chronic disease. *Metabolism* 2004;53(7):899-903.
101. Aouifi A, Blanc P, Piriou V, Bastien OH, Ffrench P, Hanss M et al. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C reactive protein concentrations. *Br J Anaesth* 1999;83(4):602-7.
102. Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 2003;144(12):5578-84.
103. Rawson ES, Freedson PS, Osganian SK, Matthews CE, Reed G, Ockene IS. Body mass index, but not physical activity, is associated with C-reactive protein. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35(7):1160-6.
104. Chaikate S, Harnroongroj T, Chantaranipapong Y, Puduang S, Mahaisiriyodom A, Viroonudomphol D et al. C-reactive protein, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha levels in overweight and healthy adults. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006;37(2):374-81.
105. Crook M, Lumb P, Andrews V, Swaminathan R. Serum total sialic acid, a reputed cardiovascular risk factor, and its relationship to lipids, plasma fasting insulin, blood pressure and body mass index in normal individuals. *Clin Sci (Lond)* 1998;95(1):53-7.

## **EKLER**

# EK 1



T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı: 21

Karar Tarihi: 14.12.2006

7-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 14.12.2006 tarihinde; “Metabolik Sendromlu Hastalarda Serum Sialik Asid, HS-CRP ve Prokalsitonin Düzeylerinin İncelenmesi” adlı TÜTFEK-2006/192 protokol no.lu. Dr. Hülya ÇELTİK’in tez çalışmasını incelemek üzere toplandı ve çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonunda çalışmanın Fakültemiz Biyokimya Anabilim Dalında yapılacağı, Prof. Dr. Selma SÜER GÖKMEN’in yürütücüsü olduğu araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve araştırma bütçesinin Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP) tarafından desteklenmesi koşuluyla yapılabileceğine mevcudun oybirliği ile karar verildi.

Ünvanı/Adı/Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

\* Araştırma ile İlişki

\*\* Toplantıda Bulunma

Doç. Dr. Levent ÖZTÜRK  
Dekan V.

Posta Adresi:  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Güllapoğlu Yerleşkesi  
22030 EDİRNE

Tel : (0284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: (0284) 235 76 52

## EK 2 BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Metabolik Sendromlu Hastalarda Serum Sialik Asid, HS-CRP ve Prokalsitonin Düzeylerinin İncelenmesi'dir. Bu araştırmanın amacı; metabolik sendromlu hastalarda serum sialik asid, HS-CRP (hassas C-reaktif protein) ve prokalsitonin düzeylerini incelemek ve biyokimyasal marker olarak rollerini değerlendirmektir.

Bu çalışmada size herhangi bir tedavi verilmeyecektir. Sadece 5 ml kan alınacaktır. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre 1 yıl olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı (hasta + kontrol) ortalama 80'dir.

Bu çalışma ile ilgili olarak herhangi bir sorumluluğunuz yoktur. Bu çalışmada sizin için herhangi bir risk ve rahatsızlık söz konusu değildir. Bu çalışmanın doğrudan size bir yararı olmayacaktır. Fakat bu çalışmadan alınacak sonuçlar bilim alanına pozitif katkılar yapabilecektir.

Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun için 0284-2357641 dahili 1622 no.lu telefondan Dr.Hülya Çeltik'e başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır ayrıca, bu çalışma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu çalışmanın desteklenmesi için TÜBAP'a başvurulacaktır.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

### **Çalışmaya Katılma Onayı:**

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

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

### **Gönüllünün,**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

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

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

### **Açıklamaları yapan araştırmacının,**

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

### **Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,**

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza: