



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METABOLİK SENDROM'DA FİBRİNOLİTİK AKTİVİTE**

**İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi**

**Dr. Sercan SAVCI**

**Tez Danışmanı:**  
**Doç. Dr. Alper DÖVENTAŞ**

**İSTANBUL-2017**

## ÖNSÖZ

*Asistanlık sürecinde eğitimime katkı veren, engin tecrübe ve bilgilerinden yararlanabildiğim, kendileriyle çalışmaktan onur duyduğum tüm hocalarıma,*

*Tezimin her aşamasında yanımda olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli danışman hocam Doç. Dr. Alper DÖVENTAŞ'a,*

*Tezimle ilgili katkılarını esirgemeyen, değerli hocalarım Uzm. Dr. Hakan Yavuzer, Yard. Doç. Dr. Huriye Balcı, Doç. Dr. Mahir Cengiz, Prof. Dr. İ. Murat Bolayır ve Prof. Dr. Hafize Uzun'a,*

*Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,*

*Hep yanımda olan ve bana destek olan sevgili aileme,*

*Aramıza yeni katılan, daha şimdiden hayatımızın odak noktası haline gelen ve yaşamımıza en güzel dokunuşu yapan minik kızımız Ece Bilge SAVCI'ya,*

*Ve tanıdığım andan itibaren bana mutluluk veren, her daim yanımda olan, bana hayatta alabileceğim en güzel hediyeyi veren, bana desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, ne zaman umutsuzluğa kapılsam benim elimden tutup geleceğe umutla bakmamı sağlayan, en büyük şansım sevgili eşim R. Gözdenur SAVCI'ya*

*Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.*

*Saygılarımla*

*Dr. Sercan SAVCI  
İSTANBUL-2017*

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa No:**

ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. METABOLİK SENDROM NEDİR?.....	4
2.2. METABOLİK SENDROM TANI KRİTERLERİ.....	4
2.3. FİBRİNOLİTİK SİSTEM.....	5
2.3.2. PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖRÜ-1 (PAİ-1).....	9
2.3.3. DOKU TİPİ PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR (TPA).....	10
2.3.4. TPA/PAİ-1 KOMPLEKSİ.....	11
2.3.5. FİBRİNOJEN.....	12
2.4. METABOLİK SENDROM VE FİBRİNOLİTİK SİSTEM.....	12
2.5. METABOLİK SENDROM VE PEROKSİZOM PROLİFERATÖR AKTİVE RESEPTÖR-ALFA (PPAR ALFA) İLİŞKİSİ.....	13
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	15
4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	16
5. BULGULAR.....	17
6. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	22
7. KAYNAKLAR.....	28

## TABLO LİSTESİ

### Sayfa No:

<b>Tablo 1:</b> Tromboz patogenezinde risk faktörleri .....	12
<b>Tablo 2:</b> Demografik veri tablosu.....	17
<b>Tablo 3:</b> Alt parametrelerde çalışma/kontrol grup karşılaştırması.....	17
<b>Tablo 4:</b> Biyobelirteçlerin ortalama değer tablosu.....	18
<b>Tablo 5:</b> Korelasyon analizi tablosu .....	20
<b>Tablo 6:</b> Sensitivite, spesifite, AUC, cut-off ve p değer tablosu.....	20

## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa No:

Şekil 1: Koagülasyon kaskadı ve fibrinolitik sistem .....	7
Şekil 2: Fibrinolitik sistemin fizyolojisi .....	8
Şekil 3: PAİ-1 ile fibrinolizis inhibisyonu arasındaki ilişki .....	9
Şekil 4: Dolaşımdaki fibrinolitik değişkenler arasındaki ilişkiler .....	11
Şekil 5: Dolaşım simülasyonunda kullanılan mikro konstantları gösteren iki bölmeli boşluk modeli .....	11
Şekil 6: Metabolik sendromda hipofibrinoliz .....	13
Şekil 7: Çalışılan parametrelerin ROC eğrisi .....	21

## KISALTMALAR

<b>MetS</b>	: Metabolik Sendrom
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>HbA1c</b>	: Glikozillenmiş hemoglobin A1c
<b>IDF</b>	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>HL</b>	: Hiperlipidemi
<b>PPAR-alfa</b>	: Peroksizom Proliferatör Aktifleştirici Reseptör-Alfa
<b>t-PA</b>	: Doku Tipi Plazminojen Aktivatörü
<b>u-PA</b>	: Ürokinaz Tipi Plazminojen İnhibitörü
<b>PAİ-1</b>	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü -1
<b>t-PA/PAİ KOMPLEKSİ:</b>	Doku Plazminojen Aktivatörü, Plazminojen Aktivatör İnhibitörü kompleksi
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>ECM</b>	: Ekstrasellüler matriks
<b>FFA</b>	: Serbest yağ asitleri
<b>KAH</b>	: Koroner arter hastalığı
<b>DİK</b>	: Yaygın damar içi pıhtılaşması
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi

## ÖZET

**AMAÇ:** Metabolik sendrom (MetS)'lu yaşlılarda, inflamasyonda rol alan Peroksizom Proliferatör–Aktive edici Reseptör Alfa (PPAR- $\alpha$ ), Fibrinojen, Plasminojen Aktivatör inhibitör (PAİ-1), Doku-Tipi Plasminojen Aktivatörü (TPA) ve TPA/PAİ-1 serum düzeylerinin, fibrinolizis ile ilişkisini incelemek.

**HASTALAR VE YÖNTEM:** Çalışmaya 60 yaş üzeri metabolik sendromlu 43 hasta ile 43 sağlıklı kontrol olmak üzere, toplam 86 kişi dâhil edildi. MetS tanı kriterleri olarak: Abdominal obezite (Bel çevresi: Erkeklerde > 94cm, kadınlarda > 80cm) ile beraber, diabetes mellitus veya bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon (Sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak), trigliserid düzeyi >150mg/dl veya HDL düzeyi erkekte <40mg/dl, kadında <50mg/dl kriterlerinden en az ikisinin var olması kullanıldı. Hastaların, son 1 ay içerisinde takipleri sırasında bakılan biyokimyasal parametreleri değerlendirmeye alındı. Hastalar ve kontrol grubu belirlenerek, 12 ayda incelendi. Hastalardan alınan serumlar -80<sup>0</sup> derecede saklandı. Bu örneklerden PPAR $\alpha$ , t-PA, PAİ-1, tPA/PAİ-1 kompleksi ve fibrinojen parametreleri ELISA tekniği ile eş zamanlı çalışıldı.

**BULGULAR:** PPAR-alfa ile MetS'lu hastalarda fibrinolitik parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken (p=0.183); MetS ile PAİ-1, tPA, tPA/PAİ-1 kompleksi ve fibrinojen arasında anlamlı ilişkiler bulundu (Sırasıyla p=0.009/0.001/0.011/0.022). MetS'da fibrinolitik aktiviteyi gösterme gücü açısından yapılan değerlendirmede, t-PA, t-PA/PAİ-1 kompleksi ve PAİ-1 birer belirteç olarak kullanılabilirken (Sırasıyla AUC: 0.753, 0.717, 0.679); fibrinojen ve PPAR-alfa'nın spesifite ve sensitivitesi düşüktü.

**SONUÇ:** MetS'da fibrinolitik aktivite artmaktadır ve bu aktiviteyi göstermede t-PA, t-PA/PAİ-1 kompleksi ve PAİ-1 diğerlerine göre daha güçlü birer belirteç olarak ön plana çıkmaktadır. Fibrinojen ve PPAR-alfa ise bu değerlendirmede kullanılacak geçerli göstergeler olarak bulunmamıştır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Metabolik sendrom, Fibrinoliz, PPAR-alfa, t-PA/PAİ-1 kompleks, Fibrinojen.

## ABSTRACT

### FIBRINOLYTIC ACTIVITY IN METABOLIC SYNDROME

**BACKGROUND:** To investigate the relation between the serum levels of inflammation of Peroxisome Proliferator-Activating Receptor Alfa (PPAR- $\alpha$ ), Fibrinogen, Plasminogen Activator Inhibitor (PAI-1), Tissue-Type Plasminogen Activator (t-PA), t-PA/PAI-1 and fibrinolysis in elderly patients with Metabolic syndrome (MetS).

**PATIENTS AND METHOD:** 86 patients over 60 year-old, including 43 patients with MetS and 43 healthy controls, were included in the study. The patients who get abdominal obesity and two of these criterias simultaneously: Diabetes mellitus or impaired glucose tolerance, hypertension (Blood pressure systolic  $>130$ , diastolic  $>85$ mmHg or using antihypertensive), triglyceride level  $>150$ mg/dl or HDL level  $<40$ mg/dl in men and  $<50$ mg/dl in women were accepted as MetS. Patients' biochemical parameters are follow up visits in the last month, were evaluated. Patients/control group were determined during 12 months. The sera from the patients were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$ . In samples, PPAR $\alpha$ , t-PA, PAI-1, tPA/PAI-1 complex and fibrinogen parameters were studied concurrently with ELISA technique.

**RESULTS:** No significant correlation was found between PPAR-alpha and fibrinolytic parameters in patients with MetS ( $p=0.183$ ). Significant associations were found between MetS and PAI-1, tPA, tPA/PAI-1 complex and fibrinogen ( $p=0.009/0.001/0.011/0.022$ , respectively). t-PA, t-PA/PAI-1 complex and PAI-1 can be used as markers (AUC:0.753, 0.717, 0.679 respectively) for evaluation of fibrinolytic activity in MetS. Fibrinogen and PPAR-alpha have low specificity and sensitivity.

**CONCLUSION:** Fibrinolytic activity is increased in MetS, and t-PA, t-PA/PAI-1 complex and PAI-1 are more powerful predictors of this activity than others. Fibrinogen and PPAR-alpha weren't available as valid markers for this evaluation.

**KEYWORDS:** Metabolic syndrome, Fibrinolysis, PPAR-alpha, t-PA/PAI-1 complex, Fibrinogen.



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

*Metabolik sendrom* (MetS), insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği, ölümcül bir endokrinopatidir [1]. MetS, 50 yaş üstü Amerikan popülasyonunun yaklaşık %50'sinde görülmektedir ve 60 yaş üzerindeki kadınlarda etkilenim, erkeklerden sıktır [2]. MetS, tip II diyabetes mellitus (DM) gelişme riskini 5 kat, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişime riskini ise 2 kat arttırır.

MetS prevalansı değişmekle birlikte, ortalama %22 olarak bildirilmekte; yaşlanma ile arttığı, 20-29 yaş grubunda % 6.7, 60-69 yaş grubunda ise % 43.5 oranında görülebildiği vurgulanmaktadır [1].

*Yaşlanma* ile inflamasyon, infeksiyonlara yanıt ve kronik inflamatuvar hastalıkların gelişimi arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Çok çeşitli antijenlere gereğinden fazla maruz kalınması, yaşa bağlı morbidite ve mortalitede artmaya neden olur. Bu durum, MetS'yle de ilişkilendirilen, kronik ve düşük-dereceli inflamatuvar bir sonuca yol açar. İnfeksiyona karşı akut yanıtta değişikliklerle beraber, anejik/cevapsız T ve B hücrelerinin de katılımıyla, konakçının direnç sınırı aşılır; böylece yaşlılarda sık görülen infeksiyonlara ve epidemilere yatkınlık da artar. Aşılarla yanıtta yetersizlik ve bazı kronik hastalıkların ortaya çıkması da bu şekilde söz konusu olmaktadır [3].

Yaşlılarda görülen kronik iltihap, yaşlıdaki fizyolojik ve morfolojik değişikliklere katkıda bulunabilir. Bu durum, çeşitli inflamasyon belirteçlerinin serum konsantrasyonundaki değişikliklerle ortaya konulmuştur [3].

*Yaşlılarda kronik inflamatuvar süreç ve MetS ilişkisi*, kronik inflamasyon göstergesi olabilen plazma C-Reaktif Protein'in (CRP), öglisemik bireylerde bile düşük dereceli tip 2 DM riski ve HbA1c ile pozitif korelasyonu sayesinde gösterilmiştir [3]. MetS'lu vakalarda, CRP düzeyleri arttıkça kardiyovasküler risk artmaktadır. Bu akut faz cevabının, zeminde var olan bir subklinik inflamasyonu yansıttığı ve bu sürecin, progresif olarak DM ve ateroskleroz gelişiminden, hatta plak rüptüründen sorumlu olduğu düşünülmektedir [4]. CRP gibi diğer inflamasyon markerlarındaki yükseklikler de, abdominal obezite, trigliserid yüksekliği, HDL-düşüklüğü ve kan glukozu gibi MetS bileşenleriyle ilişkilidir.

İnflamasyon belirteçlerinden biri kabul edilen *Peroksizom Proliferatör-Aktive edici Reseptör Alfa (PPAR-alfa)*, yağ oksidasyonunun daha yoğun olduğu dokularda daha fazla bulunur. Kanıtlar, PPAR-alfa'nın aterosklerozun gelişimine katkıda bulunan lipit, lipoprotein metabolizması, inflamasyon ve vasküler fonksiyonun düzenlenmesinde önemli rolü olduğunu

göstermektedir; ayrıca trigliserit seviyesini düşürücü etkisi de vardır. PPAR-alfa'nın, indirekt yolla glukoz ve lipit metabolizmasını düzenlediği, ateroskleroza inhibe ettiği düşünülmektedir [5]. Yaşlılarda inflamasyon, ateroskleroz ile birlikte obezitenin artışı, PPAR-alfa'nın da artması sonucunu doğurur.

*Fibrinoliz*, koagülasyon sürecinde oluşan fibrin pıhtısının parçalanması anlamına gelen, temelinde inflamatuvar bir süreç olarak kabul edilir [6]. Endotele zarar verebilecek herhangi bir neden (İnflamasyon, egzersiz, venöz oklüzyon, vazodilatasyon, trombin ve sitokin gibi maddeler) *Doku Tipi Plazminojen Aktivatörü (t-PA)* oluşumunu stimüle eder. Plazmada t-PA'yi bağlayarak inhibe eden faktör ise; *Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAİ-1)* olarak bilinir. PAİ-1'in, sağlıklı koşullarda plazmadaki aktivitesi, tPA'dan çok daha fazladır; bu nedenle de t-PA plazminojeni aktive edemez. Yani PAİ-1'in esas görevi, kan pıhtılarını çözen fibrinolitik ajanlardan t-PA ve ürokinaz (Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü, u-PA) gibi serin proteazları inhibe etmektir [7]. Bu nedenle endojen fibrinolitik aktiviteyi ve trombolize direnci düzenleyen kritik bir rol oynamaktadır [8].

Fibrinoliz sürecini başlatan plazmin, plazminojen deneni inaktif öncül molekülden oluşur. Plazminojen, t-PA ve/veya u-PA tarafından plazmine dönüştürülerek aktif hale gelir. PAİ-1'in indüksiyonu ise, plazminojen aktivasyonunu inhibe ederek, çeşitli dokulardaki fibrotik süreçlerin ilerlemesine yol açar. Böylece ekstrasellüler matriks (ECM) bileşenlerinin birikimi artar [8]. PAİ-1 düzeyleri kanda yükseldiğinde t-PA'nın aktif formdaki fraksiyonu azalır ve inaktif *t-PA/PAİ-1 kompleks* seviyeleri artar [9], [10]. t-PA/PAİ-1 kompleksi aktif t-PA'dan daha yavaş kandan temizlendiği için, PAİ-1 arttıkça toplam t-PA seviyeleri de yükselme eğilimi gösterir [7].

PAİ-1, miyokardiyal ve serebral enfarktüs, ateroskleroz, kardiyak ve akciğer fibrozu, metabolik sendromlar (Örn. Hipertansiyon, hiperlipidemi ve insülin direnci) kanser ve inflamatuvar / stres tepkileri gibi yaşlanma süreci ile bağlantılı çeşitli patolojilerde belirgin olarak artar; böylelikle *yaşlı bireylerde PAİ-1* ekspresyonu yükselir [8]. Yaşlılardaki vasküler duvarda yaşa bağlı sklerotik değişiklikler ve hiperkoagülabilité / hipofibrinoliz durumları, kanın tromboz riskinin artmasına katkıda bulunabilir [11]. Prokoagülan ile fibrinolitik faktörler arasındaki uygunsuz denge, yaşlılarda trombotik kardiyovasküler olayların altında yatan temelleri oluşturabilir [8].

Tromboz, fibroz ve vasküler sklerozda kritik bir rol oynadığı ve bunların hepsinin yaşlanma sürecinin karakteristikleri olduğunu belirttiğimiz PAİ-1, sadece antifibrinolitik bir protein olmakla kalmayıp; aynı zamanda yaşlanmanın bir göstergesi ve uyarıcısı da sayılmaktadır [8].

Yaşlılarda yukarıda bahsedilen tromboza eğilim nedeniyle, PAİ-1, t-PA, t-PA/PAİ-1 kompleksi ve fibrinojenin de artması beklenir. Fibrinolitik aktivitenin artışı ile birlikte fibrinojen azalarak yerini fibrin yıkım ürünlerinin artışına bırakır.

MetS'li hastalarda artmış PAİ-1 düzeyleri, öncelikle kronik inflamasyonun katkısına [12]; bir başka açıdan ise PAİ-1 düzeylerinin, visseral yağ miktarı ile pozitif ilişkisine bağlanmıştır [13]. Serbest yağ asitleri (FFA) artışı, PAİ-1 gen ekspresyonunun ve PAİ-1 üretiminin indüksiyonunu katalize eder; yani PAİ-1'i yükseltir [14]. Artan PAİ-1 nedeniyle azalmış plazma t-PA aktivitesi, MetS'nin özelliklerine sahip hastalarda insülin direnciyle ilişkilidir [15]. Genel olarak bu değişikliklerin, bir hipofibrinolitik durum oluşturarak, plazminojen dönüşümünün zayıflamasına, yani PAİ-1 artışına katkıda bulunduğu düşünülmektedir [16].

Biz de yaşlılarda artan inflamasyon, sonucunda gelişen hiperkoagülabilité / hipofibrinolitik eğilim, insülin direnci, hiperglisemi ve visseral yağ dokusu artışı durumlarının tromboza eğilimi arttırmasından yola çıkarak; fibrinolitik aktivitede sorumlu olabilecek t-PA, t-PA/PAİ-1 kompleksi, Fibrinojen ve bir inflamatuvar gösterge olan PPAR-alfa'nın, MetS ile ilişkisini incelemek amacıyla bu çalışmayı planladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. METABOLİK SENDROM:

MetS, sıklığı yaşla birlikte artış gösteren ve günümüzde nüfusun yaklaşık %30'unu etkileyen bir hastalıklar bütünüdür.

Dünyanın farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda MetS prevalansı erkeklerde % 7,5- % 43,6, kadınlarda % 7- 56,8 olarak saptanmıştır [17]. Ülkemizde ise Ozsahin A ve ark.'nın bir çalışmasında bu prevalans, erkeklerde % 23,7- 27, kadınlarda % 38,6- 39,1 olarak bulunmuştur [18].

Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik ve çevresel faktörlerin ortak etkileşimi sonucu ortaya çıkan, DM, dislipidemi, hipertansiyon (HT) ve KAH gibi sistemik bozuklukların birlikteliğinden oluşan bir endokrinopatidir. MetS etiyoopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. Altta yatan asıl sebep poligenik yatkınlık gibi gözükse de, batı tipi yaşam olarak tanımlanan sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme, sendromun seyrini alevlendirmektedir. MetS, insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır [19]. Bu nedenle *insülin direnci sendromu*, *sendrom X*, *polimetabolik sendrom*, *ölümcül dördlü* ve *uygarlık sendromu* gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır.

MetS, abdominal obezite, artmış plazma trigliseridleri, azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolü, artmış kan basıncı ve artmış açlık glukozu da dâhil olmak üzere, aterosklerotik risk faktörlerinin bir kümelenmesidir [20]. MetS ile ilişkili olarak vücut yağ kitlesi, anormal kortizol regülasyonu ve muhtemelen leptin düzeyleri de artmıştır [21].

DM ve MetS'in birlikte ortaya çıkması, her bir durumla ilişkili kardiyovasküler riski kuvvetlendirir; bu nedenle tip 2 diyabetlilerde MetS'yi tanımak, kardiyovasküler hastalığın önlenmesi için yararlıdır. MetS, kalp hastalığına paralel son derece önemli bir risk faktörüdür [22]. Isomaa ve ark. MetS'li kişilerde KAH ve inme riskinin üç kat; kardiyovasküler mortalitenin de 2 kat arttığını bildirmiştir [23].

### 2.2. METABOLİK SENDROM TANI KRİTERLERİ:

MetS tanısı için Uluslararası Diyabet Cemiyeti'nin (IDF) 2005 MetS tanı kriterleri kullanılmaktadır [24].

Bu kriterler:

Abdominal obezite (Bel çevresi: Erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm) ile beraber aşağıdakilerden en az ikisi:

- Diabetes mellitus veya bozulmuş glukoz toleransı
- Hipertansiyon (Sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Trigliserid düzeyi > 150 mg/dl
- HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl

### **2.3. FİBRİNOLİTİK SİSTEM:**

Fibrinolitik sistem, vasküler sistemden trombozun çıkarılmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar, kan fibrinolitik aktivitesinin azalıp artabildiğini göstermektedir [25].

Fibrinolitik aktivite veya tromboliz, damar içinde oluşan pıhtıların çözünmesi anlamına gelir ve genelde vasküler hemostazın tamamlayıcısı olarak bilinir. Fibrinolitik aktivitenin tam olarak çalışmadığı durumlarda, vasküler yaralanma sonucu oluşan ufak kan pıhtıları, zamanla büyüyerek dolaşımı bozar ve doku perfüzyonunu tehlikeye sokabilir. Sonuçta miyokard enfarktüsü, inme veya akut pulmoner emboli gibi istenmeyen durumlar ortaya çıkar.

#### **- Endotel hücreleri ve koagülasyon:**

Endotel hücrelerinin görevleri arasında birçok protein sentezine yardımcı olmanın yanı sıra, fibrinolitik aktivitenin regülasyonu, anti-trombotik bir yüzey oluşturarak laminar kan akımının sağlanması, gerektiğinde hematopoetik hücre ve besin maddeleri için seçici permeabilite göstermesi sayılabilir. En önemli fonksiyonu ise, fizyolojik olmayan trombüs oluşumunu engellemektir. Bu görev için birçok faktör rol alır. Bu faktörler arasında prostasiklini, nitrik oksiti, plazminojen aktivatörlerini, heparine benzer molekülleri, natürel antikoagülanları (Anti-trombin-III (AT-III), Protein C+S, Doku Faktör Yolu İnhibitörü (TFPI)) ve Annexin V'i sayabiliriz [7].

Uyarı durumları haricinde endotel, temelde antikoagülan bir aktivite içerir. Endotelin en önemli fonksiyonu, damar içinde anti-trombotik bir yüzey oluşturarak, koagülasyon kaskadını inhibe etmektir. Endotel hücrelerinin bu görevi yerine getirebilmeleri için zorunlu olan olay ise trombin oluşumu ve aktivasyonunu önlemektir. Aksi halde trombin, birçok koagülasyon faktörü aracılığı ile koagülasyon kaskadını ve trombositleri kolayca aktive eder. Endotel hücreleri heparan sulfat salgılayarak AT-III'ü stimüle ederler. AT-III, bir plazma glikoproteini olup; trombin (IIa), VIIa, IXa, Xa, XIa ve XIIa gibi koagülasyon faktörleri ile kovalan bir bağ oluşturarak onları nötralize etmektedir. Herhangi bir nedenle endotel

hücrelerinden salınan doku faktörü (TF), Faktör VII'yi, aktif VIIa'ya dönüştürür ve ekstresek koagülasyon süreci başlar. Ancak TF'nin karşıtı olan Doku Faktör Yolu İnhibitörü (TFPI) de, TF'nin açığa çıkmasından hemen sonra vasküler endotelden salınır; trombin(IIa)'i bağlayarak inaktifleştirir [26]; dolayısıyla aynı zamanda koagülasyon sürecini tersine çevirmeye çalışır. TFPI, trombin (IIa)'nın yanı sıra faktör Xa ve 'VIIa+doku faktörü (TF) kompleksi'ni de inhibe etmektedir [7].

Tromboz oluşumuna engel olan diğer bir mekanizma da, pıhtı oluşurken açığa çıkan trombin-trombomodulin kompleksidir. Endotel hücrelerinin aktivasyonu sırasında trombinin spesifik resöptörü olan hücre yüzeyinde trombomodulin (TM) oluşur. Trombin (IIa) protein C'yi aktiflerken, kofaktör olarak görev alan TM'nin trombin ile oluşturduğu kompleks, prokoagülan etki göstermez; ancak sentezi karaciğerde yapılan protein C'yi, aktif protein C (APC) şekline dönüştürür. APC ise aktive faktör V ve VIII (Va, VIIIa)'i inhibe eder [7].

Trombin-trombomodulin, Trombinle Aktive Fibrinliz İnhibitörü'nün aktivasyonuna (TAFIa) neden olur. Normalde plazmada bir prokarboksipeptidaz olarak bulunan TAFI aktifleşince, karboksipeptidaz oluşur ve fibrin fragmanlarının C-terminalinden lizin residülerini ayırır. Plazminojenin, normal koşullarda bu lizin rezidülerine afinitesi yüksektir; ancak TAFI'nin bu etkisi ile fibrin fragmanlarının C-terminalindeki lizin residüleri ayrılmış olur. Böylelikle bu bölgeye plazminojen bağlanamaz ve fibrinliz gerçekleşemez [27-29].

#### **- Endotel hücreleri ve fibrinliz:**

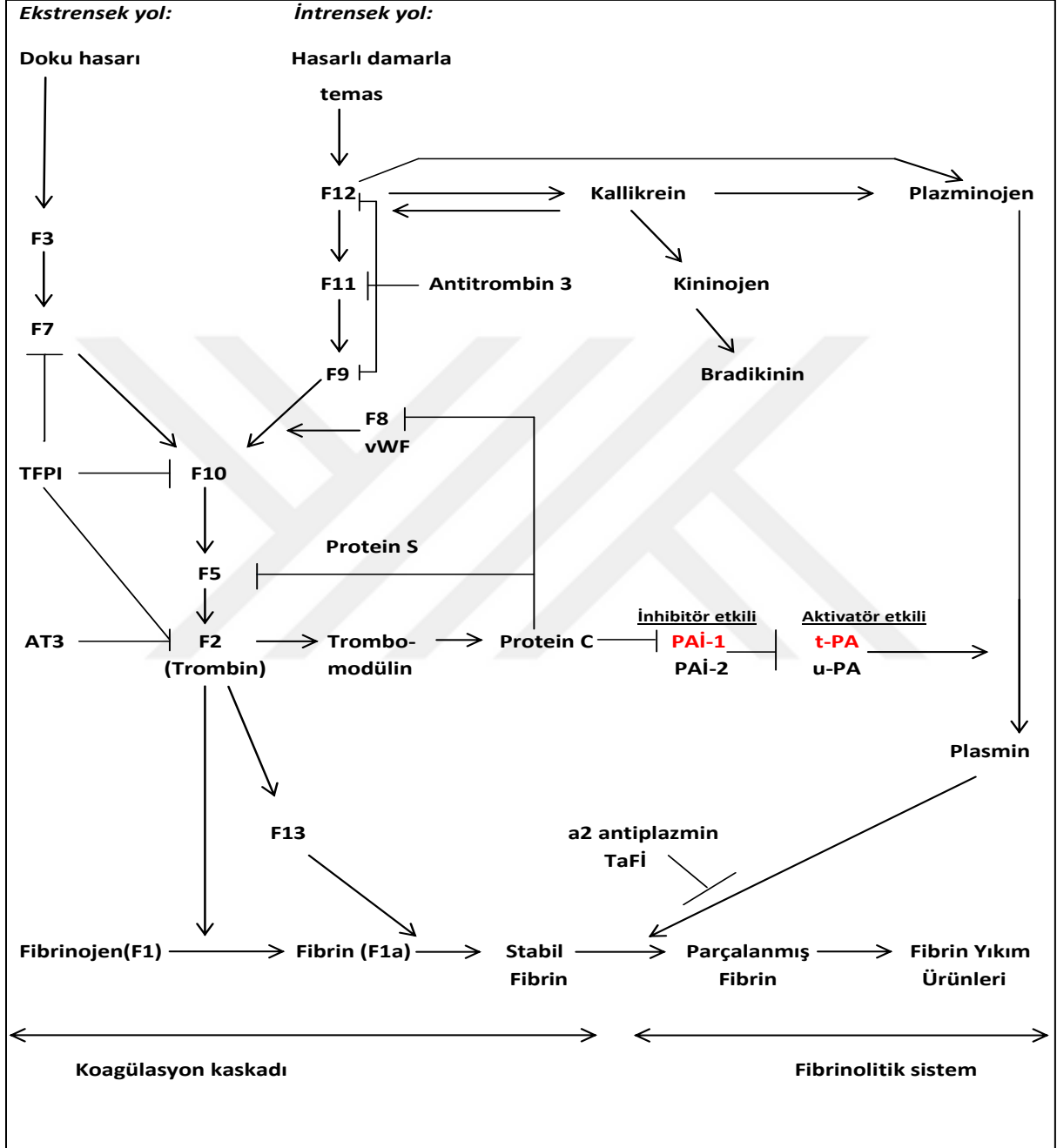
Koagülasyon sürecinde oluşan fibrin pıhtısının parçalanmasına fibrinliz denir [6].

Sentezi karaciğerde yapılan plazmin, öncü molekülü olan plazminojenden üretilir ve fibrinili başlatır. Plazminojen, primer olarak fibrin parçalamada görev alması da, ona karşı afinitesi yüksektir ve pıhtı varlığında yerini alır. **t-PA** ve/veya u-PA tarafından plazminojen, aktif formu plazmine dönüştürüldüğünde, serin proteaz olarak göreve başlar. Böylelikle de fibrin (fibrinojen)'in lizin ve arjinin residüleri C-terminal uçta ayrılarak molekül solubl hale gelir [30].

Plazminojen aktivatörleri arasında; t-PA, u-PA ve kallikreini saymak mümkündür. Egzersiz, venöz oklüzyon, vazodilatasyon, trombin ve sitokin gibi maddeler, t-PA oluşumunu stimüle ederler. t-PA ve u-PA, **PAİ-1** ve **PAİ-2** tarafından kontrol ve inhibe edilir [7]. t-PA endotel zedelendiği gibi yavaşça kanda var olmaya başlasa da; fibrin yıkımı birkaç gün içinde başlar. Çünkü ilk etapta plazminojen pıhtı içinde sıkışıp kalır ve sonra yavaşça plazmine dönüşebilir. Aktive plazmin ise 2 enzim ile inaktifleştirilebilir. Bunlar ise, alfa 2-antiplazmin ve alfa 2-makroglobulin'dir. TAFIa yukarıda da belirtildiği gibi, fibrinin plazminojene direncini arttırarak, plazminin fibrin üzerindeki aktivitesini azaltır. Plazmada serbest t-PA'yi

bağlayarak inhibe eden faktör olan PAİ-1'in plazmadaki aktivitesi ise, t-PA'dan çok daha fazladır. Bu nedenle t-PA'nın plazminojeni aktive etmesini engeller.

Koagülasyon kaskadını ve fibrinolitik sistemi şekil 1'de özetlemeye çalıştık.



Şekil 1: Koagülasyon kaskadı ve Fibrinolitik sistem

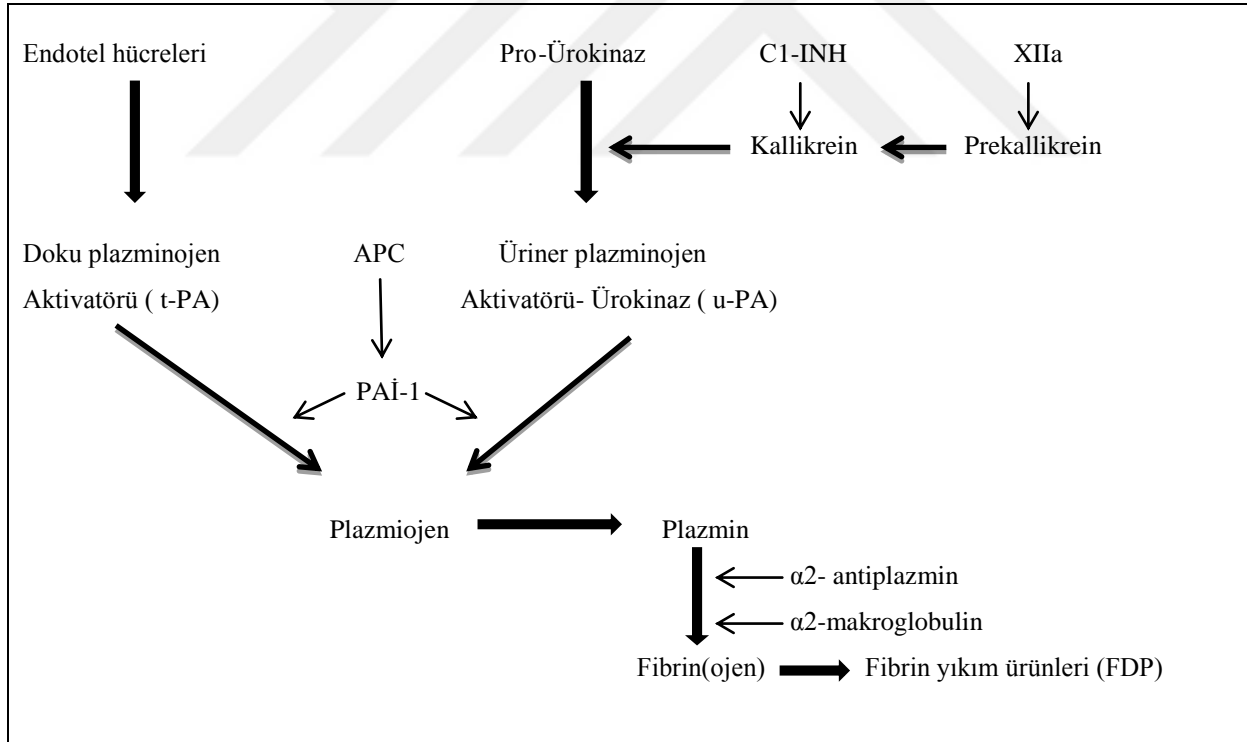
Fibrinolitik aktivitenin fibrin oluşumuna üstünlüğü durumlarında “hiperfibrino(jeno)liz” oluşur ve sonuçta kanama diyatezleri ortaya çıkar. Hiperfibrinoliz’de ana olay, genel sirkülasyonda aşırı plazmin oluşumudur. Hipotansiyon, cerrahi, travma gibi plazminojen / plazmin’in kanda gereğinden fazla artmasına sebep olacak durumlar oluşursa ve

olayı baskılayacak gerekli inhibitör miktarı yoksa, kanama diyatezlerinin başlaması beklenebilir [7].

Primer fibrinoliz, plazminojen aktivatörlerinin gereğinden fazla oluşması ve plazminojen inhibitörlerinin yeteri kadar olmaması ile kendini gösterir. Sekonder fibrinoliz ise, yaygın damar içi pıhtılaşması (DİK)'e yanıt olarak ortaya çıkabilir. Bu hastaların kanında yüksek düzeyde t-PA gösterilebilir. Bu olgulardaki hemostaz bozukluğunun sebebi, koagülasyon kaskadının aktivasyonu ve fibrin yıkımının artışının birlikte görülmesidir [7].

Fibrin, plazmin tarafından parçalandığında oluşan fibrin parçaları ve yıkım ürünleri, trombin ile yarışa girip fibrinojenden fibrin oluşumunu inhibe eder ve pıhtı oluşumunu azaltır. Bunu en iyi trombin zamanı gösterir. Benzer şekilde pulmoner emboli, derin ven trombozu, DİK ve akut myokard enfarktüsünde d-dimer ölçümü kullanılabilir. Bunlara ilaveten tromboelastometri ve öglobulin lizis zamanı da diğer fibrinolitik aktivite göstergeleridir.

Fibrinolitik mekanizmanın çalışmasını ve değişik bölgelerdeki enzim inhibisyonlarını Şekil 2'de özetlemeye çalıştık.



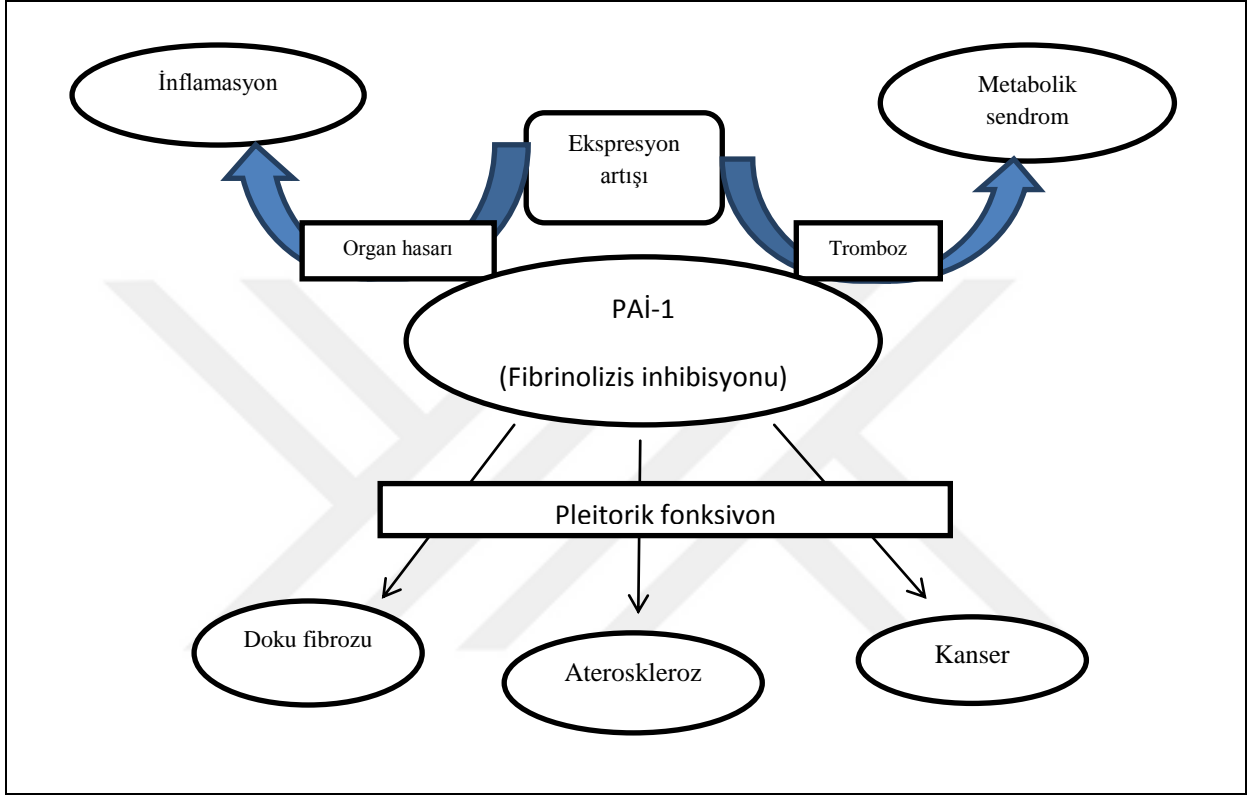
Şekil 2: Fibrinolitik sistemin fizyolojisi: Endotel hücrelerinden salınan t-PA ile u-PA, plazminojenin plazmine dönüşmesine yardımcı olur. PAI-1 bu yolu kontrol eder ve kendisi de APC\* tarafından kontrol edilir. Faktör XII, kallikrein sistemi aracılığı ile pro-ürokinazın ürokinaza dönüşümüne yardımcı olur ve bu yol C1-inhibitörü ile kontrol edilir. Tüm uğraşılara karşı kontrol edilemeyen plazmin ise son basamakta α-2 antiplazmin ve α-2 makroglobulin tarafından inaktive edilir [7].

\*Karaciğer tarafından üretilen protein C'nin aktif hali



### 2.3.2. PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖRÜ-1 (PAİ-1):

Fibrin pıhtısının proteolitik bozunmasına, zimojen plazminojen üzerinde u-PA ve t-PA proteolitik hareketi ile oluşan bir enzim olan plasmin aracılık etmektedir [31]. PAİ-1, serin proteaz inhibitörü (SERPIN ) olarak da bilinir; serpin süper ailesinin bir üyesidir ve uPA ve tPA aktivitesinin birincil fizyolojik düzenleyicidir. Temel fonksiyonu ise fibrinolizin inhibisyonudur [32] (Şekil 1).



Şekil 3: PAİ-1 ile fibrinolizis inhibisyonu arasındaki ilişki (PAİ-1'in çeşitli patofizyolojik durumlarla ilgili pleiotropik fonksiyonları. PAİ-1'in başlıca fonksiyonu, fibrinolizis inhibisyonudur. Aslında PAİ-1 ekspresyonu, çeşitli patofizyolojik hallerde artar; bu tromboz ve organ yetmezliğini şiddetlendirir. PAİ-1'in tromboz olmayan etkileri de çeşitli patofizyolojik durumlarla belgelenmiştir) [31].

Endotelde (TNF $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  uyarısı ile) ve karaciğerde üretilen PAİ-1'in adipöz dokuda da üretildiği gösterilmiştir [33]. IL-6, hem D-dimer seviyelerinin yükselmesi; hem de anti-trombin III düzeylerinin düşürülmesi gibi protrombotik etkilere sahiptir ki her ikisi de trombosit agregasyonunu artırır [34]. Bu nedenle obezlerde görülen trombozla ilişkisine dair araştırmalar yapılmaktadır. PAİ-1, % 90 oranında trombositlerde bulunmaktadır [7]. PAİ-1, tıpkı CRP ve fibrinojen gibi bir akut faz proteindir. Sistemik inflamasyonda, özellikle sepsis ile indüklenen DİK'de artan bir faktör olarak kabul edilmektedir [31].

Artmış PAİ-1 seviyelerinin aterotromboz ile ilişkili olduğunu gösteren klinik kanıtlar vardır [35]. Artan PAİ-1 seviyeleri, kardiyovasküler hastalık için artmış bir risk ile korele olup; obezite ve MetS ile bağlantılıdır. Yapılan çalışmalarda PAİ-1'in MetS'de yükseldiği gösterilmiştir [36],[37]. Sonuç olarak, PAİ-1'in farmakolojik baskılanması, vasküler hastalıklar için önleyici veya tedavi edici olabilir [31].

Koagülasyon, antikoagülasyon ve fibrinolitik sistemler, aterosklerozda potansiyel olarak önemlidir. Çünkü fibrin parçalanma ürünleri aterosklerotik plakta yerleşir [38]. Yüksek PAİ-1 ve/veya t-PA aktivitesi gösteren koroner ateroskleroz hastalarında, ateroskleroz ile ilişkili karotis duvar kalınlaşması görülür [39]. ST yükselmeli miyokard enfarktüsü hastalarında plazma PAİ-1 düzeylerindeki ani artışlar, sağkalım ve prognozun kötü olmasına neden olur [40]. İnmeler ve koroner iskemi gibi tromboz olaylarını tedavi etmek için klinik çalışmalarda kullanılmak üzere birçok PAİ-1 inhibitörü sentezlenmiştir [31].

Plasmin, ya ECM'den glikoproteinleri doğrudan çıkararak, ya da matriks metalloproteinazları (MMP'leri) aktive ederek ECM'yi parçalamaktadır. PAİ-1 ise, MMP aktivitesini bloke ederek, ECM bozulmasını önler; fibrinoliz inhibisyonu yoluyla da fibrin birikimi ve fibrozu teşvik eder [31]. Ayrıca artan PAİ-1 ile tümör anjiyogenezi arasında da pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir [31].

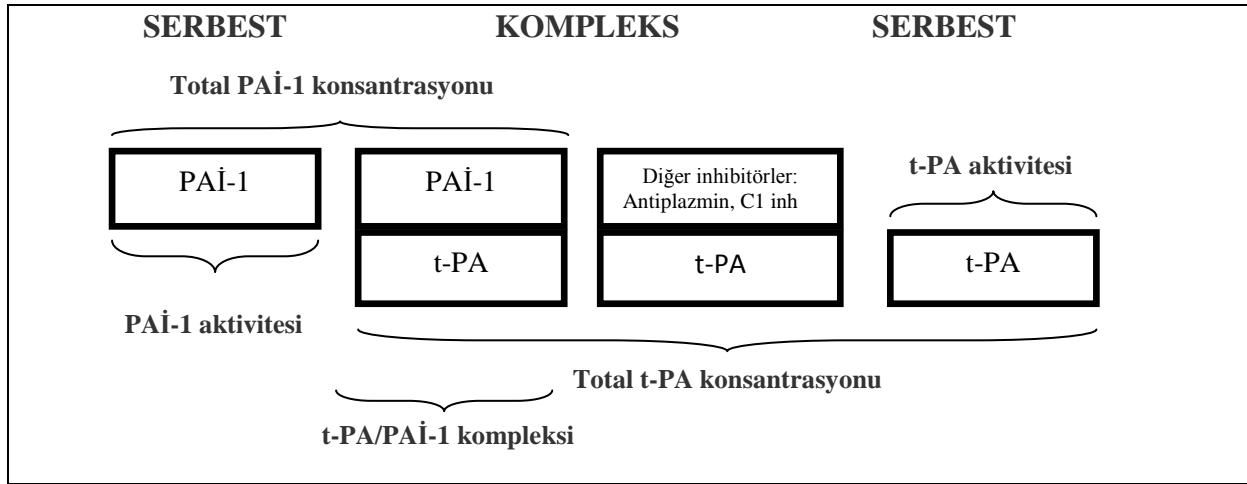
MetS, artan plazma koagülasyon faktörleri (Doku faktörü, faktör VII ve fibrinojen) ve fibrinolitik yolun inhibisyonu (Artmış PAİ-1 ve azalmış t-PA aktivitesi) nedeniyle “hiperpihtlaşma” eğilimine sebep olur [16]. Artmış plazma PAİ-1 düzeylerinin, vücut kütle indeksi, plazma trigliserid, insülin seviyeleri ve sistolik kan basıncıyla iyi korele olduğu bilinmektedir [36].

Bu gerçekler düşünüldüğünde, PAİ-1 düzeylerinin azaltılması, MetS'nin etkilerini önleme adına umut verici tedaviler geliştirilebileceği fikrini doğurmaktadır ve bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç vardır [31].

### **2.3.3. DOKU TİPİ PLAZMİNOJEN AKTİVATÖRÜ (t-PA):**

t-PA, tıpkı PAİ-1 gibi endotelde üretilir ve üretiminde IL-6 uyarısı rol oynar. Sentez edildiğinde tek zincirli bir zimojen (Serin proteaz) olan t-PA, daha sonra proteolitik bölünmeye uğrayarak iki zincirli bir yapı haline dönüşür [41].

Fibrinolitik sistem, serbest t-PA'nın plazminojeni plazmine dönüştürmesi ile başlar; kovalent t-PA inhibitör kompleksleri oluşturan PAİ-1 ve diğer serpinler tarafından inhibe edilir (Şekil 4) [42].

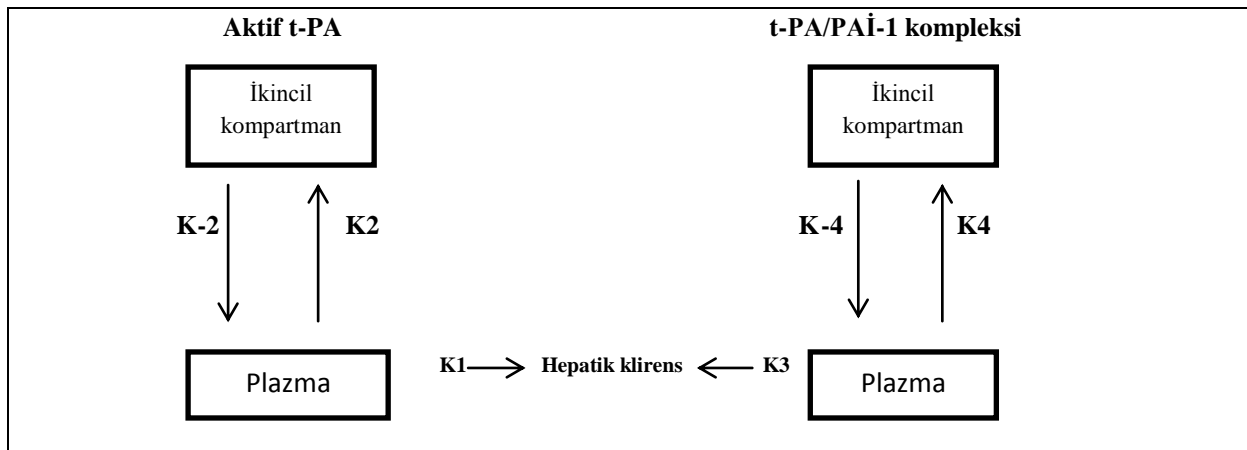


Şekil 4: Dolaşımdaki fibrinolitik değişkenler arasındaki ilişkiler [42].

### 2.3.4. T-PA/PAI-1 KOMPLEKSİ:

t-PA; serbest (Aktif) t-PA ve PAI-1'e bağlı t-PA olarak bulunmaktadır [43-46]. PAI-1 ve diğer düzenleyiciler, t-PA ile stabil stoikiyometrik kompleksler oluşturur [47]. PAI-1 düzeyleri kanda yükseldiğinde, t-PA'nın aktif formdaki fraksiyonu azalır ve inaktif t-PA/PAI-1 kompleks seviyeleri artar [9],[10]. t-PA/PAI-1 kompleksi, aktif t-PA'dan daha yavaş kanda temizlendiği için, PAI-1 arttıkça toplam t-PA seviyeleri de yükselme eğilimi gösterir [7]. PAI-1 ve t-PA miyokard enfarktüsü riski ile ilişkilidir [48-51]. Birçok çalışmada tutarlı bir bulgu, yükselmiş PAI-1 aktivitesi veya antijeni ile toplam t-PA antijen seviyesinin yükselmesi arasında güçlü bir ilişki olduğu yönündedir [52].

t-PA ve PAI-1'in tüm formları karaciğer tarafından temizlenir ve aktif t-PA ve t-PA/PAI-1 kompleksi, ikinci bölmeleri ayırmak için geri dönüşümlü hareket eder (Şekil 5). Bu ikinci bölmelere transferin esas olarak kılcal yataklarda gerçekleştiği varsayılmaktadır [53].



Şekil 5: Dolaşım simülasyonunda kullanılan mikro konstantları gösteren iki bölmeli boşluk modeli. Karaciğer tarafından plazma temizlenmesine ek olarak, aktif t-PA ve t-PA / PAI-1 kompleksi, ikinci bölmeleri ayırmak için geri dönüşümlü hareket eder. K1, k2, k-2, k3, k4 ve k-4, belirtilen yöndeki aktarım hızlarını gösterir [53].

Artmış t-PA/PAİ-1 kompleksi seviyelerinin, trombotik olaylar için t-PA'dan daha güçlü bir belirteç ve risk öngördürücüsü olacağı ileri sürülmüştür [54]. Yine son zamanlarda t-PA antijen ve t-PA / PAİ-1 kompleksinin yüksek seviyelerinin, bireylerde ateroskleroz sürecinin şiddeti ve serebrovasküler olaylara yatkınlık için de risk belirteçleri olarak kullanılabilceği önerilmektedir [55].

### 2.3.5. FİBRİNOJEN:

Fibrinojen karaciğerde sentezlenen bir plazma proteindir. TNFa ve IL-1b uyarımını takiben, bir akut enflamasyon reaksiyon proteini, IL-6 üretilir; bu da C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen gibi akut faz proteinlerinin sentezini indükler [56].

Koagülasyon, plazma viskozitesi ve eritrosit agregasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Epidemiyolojik olarak, kesitsel birçok çalışma fibrinojenin muhtemelen MetS/Bileşenleri ile bağlantılı olduğunu önermektedir [57-63]. Yüksek fibrinojen seviyeleri protrombotik durumlara katkıda bulunur ve MetS gelişiminde önemli bir rolü vardır [64],[65].

MetS'in gelişiminde fibrinojenin proinflamatuvar bir faktör olarak kadınlarda insülin direncine büyük ölçüde bağımlı olduğu, ancak erkeklerde bu etkinin olmayabileceği savunulmaktadır [66], [67]. MetS insidansının fibrinojen ile daha güçlü artan eğilimi, erkekte ziyade kadınlarda gözlenmiştir. Sadece kadınlarda MetS ile fibrinojenin pozitif ilişkili olması, kısmen östrojen etkisi ile açıklanabilir. Kesitsel bir çalışmada [68], fibrinojenin endojen estron ile pozitif korele olduğu bildirilirken, bir kohort çalışmada [69] ise özellikle aşırı kilolu kişilerde östradiolün plazma fibrinojeni ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir.

## 2. 4. METABOLİK SENDROM VE FİBRİNOLİTİK SİSTEM:

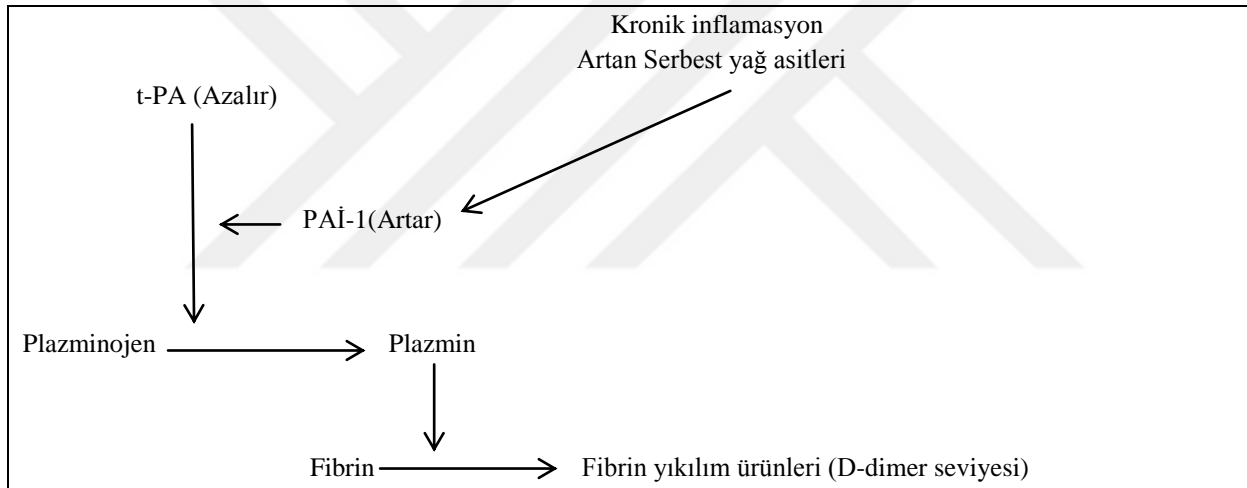
Endotel disfonksiyonu, tip 2 DM için ortaya çıkan bir risk faktörüdür. MetS risk faktörleri ve fibrinolitik sistem arasındaki ilişkiler, Tablo 1'de özetlenmeye çalışılmıştır.

**Tablo 1: Tromboz patogeneğinde risk faktörleri [70].**

	Faktör II, VII, X	Faktör VIII	Fibrinojen	Plazminojen	Fibrinolitik aktivite
Patolojik karbohidroksi metabolizması	↔	↑	↑	↓	↔
Yüksek serum kolesterolü	↔	↑	↑	↑	↔
Yüksek serum triglisedi	↔	↑	↑	↔	↓
Sigara	↔	↔	↑	↔	↔
Obezite	↑	↔	↑	↔	↓
Hipertansiyon	↑	↔	↑	↔	↔

Obezite ve MetS ile birlikte yüksek PAİ-1 seviyeleri arasında güçlü bir ilişki vardır [71], [72]. Proinsülin, C-peptid ve insülin düzeylerinde artış, PAİ-1'in yüksek konsantrasyonu ile ilişkilendirilmiştir [73].

Fizyolojik koşullar altında, PAİ-1 salınımı, insülin, serbest yağ asitleri (FFA) ve kronik inflamasyon (IL-6 ve TNF-alfa) tarafından stimüle edilir [74]. Dolayısıyla, MetS'li hastalar, artmış PAİ-1 düzeylerine sahiptir. Bu durum; öncelikle kronik inflamasyonun PAİ-1'deki artışa katkıda bulunması [12]; ikincisi PAİ-1 düzeylerinin visseral yağ miktarı ile pozitif ilişkisi [13]; son olarak da insülin direncinin, yağ dokusunda artmış lipoliz ilişkisi ve FFA'ların karaciğere artmış afinitesi ile açıklanabilir [75]. FFA'ların artışı PAİ-1 gen ekspresyonunun ve PAİ-1 üretiminin induksiyonunu katalize eder [14]. Son olarak, azalmış plazma t-PA aktivitesi (Dolayısıyla kanda artmış t-PA/PAİ-1 kompleksi) MetS hastalarında insülin direnciyle ilişkilendirilmiştir [15]. Genel olarak, bu değişiklikler plazminojen-plazmin dönüşümünü azaltır ve dolayısıyla hipofibrinoliz ortaya çıkar ( Şekil 6).



Şekil 6: Metabolik sendromda hipofibrinoliz. Fibrinolitik sistemin bu şematik gösteriminde, plasmin ile fibrin pıhtı bozunumu (Aktive plazminojenden türetilmiştir) gösterilmektedir. Önemli bir plazminojen aktivatörü olan t-PA ve PAİ-1'in (Artan miktarda yağ hücresi tarafından üretilmesi artar) t-PA'yı inhibe etmesi [16].

## 2.5 METABOLİK SENDROM VE PEROKSİZOM PROLİFERATÖR AKTİVE RESEPTÖR-ALFA(PPAR ALFA) İLİŞKİSİ:

Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptörler (Peroxisome proliferator-activated receptor = PPARs) nükleer reseptör ailesine ait ligand aktive transkripsiyon faktörleridir. PPAR'lar metabolik homeostazın düzenlenmesinde önemli rol oynayan güçlü transkripsiyon faktörleridir. PPAR'ların PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$  ve PPAR $\gamma$  olmak üzere 3 türü bilinmektedir. PPAR-alfa, yağ oksidasyonunun daha yoğun olduğu kalp, karaciğer, böbrek ve iskelet kası

gibi dokularda daha fazla bulunur. Kanıtlar PPAR-alfa'nın aterosklerozun gelişimine katkıda bulunan lipit, lipoprotein metabolizması, inflamasyon ve vasküler fonksiyonun düzenlenmesinde önemli rolü olduğunu açıkça göstermektedir. PPAR-alfa, serbest yağ asidi  $\beta$  oksidasyonunu, hepatik lipoprotein lipaz aktivitesini ve apolipoprotein V ekspresyonunu arttırarak, trigliserit seviyesini düşürür. Bu şekilde PPAR-alfa'nın, indirekt yolla glukoz ve lipit metabolizmasını düzenlediği ve aterosklerozu inhibe ettiği düşünülmektedir [5]. Yapılan bir başka çalışmada ise PPAR-alfa aktivasyonunun, obez diyabetik farelerde beyaz adipoz dokunun inflamasyonunu iyileştirerek, obezite nedeni insülin direncini düzelttiği gösterilmiştir [76].

PPAR'lar, besin metabolizması, enerji homeostazı, inflamasyon ve kanser gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynar. PPAR-alfa dislipidemi tedavisinde uzun süredir kullanılan fibratlar gibi lipid düşürücü ilaçların hedefidir [77]. Buna ek olarak, PPAR-alfa'nın, T hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve IL-2 sekresyonunu azaltarak, sitokin üretimini düzenleyebildiği ve IL-4 ekspresyonunu arttırdığı için de, inflamatuvar yanıtları modüle ettiği gösterilmiştir [78].

DM, aşırı adipogenezin (Obezite), PPAR modülasyonunun, insülin direncinin, hiperinsülineminin, pankreatik beta hücrelerinin stres ve hasarı ile insülin sekresyonunun bozulduğu evreler halinde ilerlemektedir [79-83].

Kronik inflamatuvar bir süreç olan MetS, obezite, PPAR modülasyonu ve insülin direnci bileşenlerinden oluşur. DM olan ve olmayan MetS'li hastalardaki PPAR modülasyonu farklı olduğundan, PPAR temelli tedavi yaklaşımı önem kazanabilir [83].

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı ve Genel Dahiliye Polikliniği'ne Mayıs 2016-Mayıs 2017 tarihleri arasında başvuran hastalar arasından seçilerek gerçekleştirildi. Çalışma ve kontrol gruplarını oluşturan bireylerden 8 mL kan örnekleri sitratlı tüpe alındı. Örnekler, serumlar santrifüj edilerek ayrıldıktan sonra analizin gerçekleştirileceği güne kadar -80°C'de saklandı. Bu örneklerden PPAR-alfa, t-PA, PAİ-1, t-PA/PAİ-1 kompleksi ve fibrinojen parametreleri ELISA tekniği ile ölçüldü.

Çalışmaya alınan kontrol ve çalışma grupları 60 yaş üzeri bireyler arasından seçildi. Dışlanma ölçütleri olarak fibrinolitik ve trombotik süreçlerde etkili olabilecek durumlar değerlendirildi:

1. Son 6 ay içerisinde aterosklerotik vasküler hastalıklar (Periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar),
2. Kronik İnflamatuvar hastalıklar (Kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, KOAH, romatizmal hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı vb) ve enfeksiyöz hastalığı olanlar,
3. Aktif Malignite,
4. Östrojen replasmanı alan postmenopozal kadınlar,
5. Yakın zamanlı cerrahi (Son 3 ayda) geçirmiş olmak,
6. Aktif sigara ve alkol kullanımı olanlar (Son 5 yıldır kullanmaması yeterlidir),
7. Antikoagulan tedavi\*, steroid tedavisi ve/veya aktif antiinflamatuvar ilaç\*\* kullanımı.

\* Warfarin ve YOAK tedavisi kabul edilmedi; ASA kullanımı da eğer kullanımı durdurulabilecek hastalar ise 1 hafta ara verilmesinin ardından numune alındı.

\*\* Anti-inflamatuvar tedavi için günde en az bir tane düzenli kullanımı olanlar.

Yukarıda belirtilen yedi parametrenin herhangi birini içermeyen hastalardan, aşağıda belirtilen Metabolik Sendrom tanı kriterlerini taşıyan hastalar çalışma grubuna (n=43); taşımayanlar ise kontrol grubuna (n=43) alındı.

Metabolik Sendrom tanı kriterleri:

Abdominal obezite (Bel çevresi: Erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm) ile beraber aşağıdakilerden en az ikisi:

- Diabetes mellitus veya bozulmuş glukoz toleransı

- Hipertansiyon (Sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya
- HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl kriterleri kullanıldı.

Hasta seçimi yapılırken hastaların boy, kilo ve bel çevresi ölçümleri yapılmış olup; son 1 ay içinde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda bakılan CRP, Sedimentasyon, Glukoz, HbA1C, Üre, Kreatinin, Total-Kolesterol, LDL-Kolesterol, HDL-Kolesterol, Trigliserit, AST, ALT ve 25-OH Vitamin D parametreleri kullanıldı.

#### **4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 20.0 İstatistik paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotların (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov - Smirnov dağılım testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-Kare ve Fisher Exact test kullanıldı. Tüm parametrik değişikliklerin karşılaştırılmasında t-testi kullanıldı. Parametrik değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ile ifade edildi. Sayısal veriler için Pearson korelasyon analizi kullanılırken; kategorik değişkenler için Spearman korelasyon analizi tercih edildi. Araştırılan beş parametrenin ( PPAR-alpha, TPA, PAI-1, TPA/ PAI-1 kompleksi, Fibrinojen) metabolik sendromda fibrinolitik aktivite üzerine olan etkisinin tanısal doğruluğunu değerlendirmek için ROC eğrisi analizi kullanılarak; ROC eğrisinin altında kalan alan (AUC) hesaplandı. İstatistiksel olarak 0,05'in altındaki p değeri anlamlı kabul edildi.

Çalışma başlangıcında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu'ndan ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli onaylar alındı. İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP Kodu: TTU-2016-20867) Birimi desteği ile çalışma gerçekleştirildi.



## 5.BULGULAR

Veri analizi için belirlenen toplam 86 hasta, 43 çalışma ve 43 kontrol grubu olarak ayrıldı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması kontrol grubunda  $70,5 \pm 7,2$ , çalışma grubunda  $71,3 \pm 7,3$ 'dü. Yaş ortalamaları açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.77$ ). Toplam 86 hastanın 65'i kadın (% 75,6), 21'i erkekti (% 24,4). Bu hastaların 27'sinde DM (% 31), 64'ünde HT (% 74.4), 60'ında abdominal obezite (% 69), 20'sinde HDL düşüklüğü (% 23.2) ve 29'unda Hipertrigliseridemi (% 33) vardı. Bu parametrelerin cinsiyete göre dağılımı Tablo 2'de gösterildi.

Tablo2: Demografik veri tablosu (\*Ki-Kare Test)

	Kadın (n=65)	Erkek (n=21)	P*
Metabolik Sendrom	36 (% 55.3)	7 (% 33.3)	0.131
DM	23 (% 35)	4 (% 19)	0.45
HT	54 (% 83.1)	10 (% 47.6)	<b>0.048</b>
Abdominal obezite	51 (% 78.4)	9 (% 42.8)	0.234
HDL düşüklüğü	17 (% 26.1)	3 (% 14.2)	0.351
Hipertrigliseridemi	23 (% 35)	6 (% 28.5)	0.704

Alt grup analizlerinin yapılabilmesi için, istatistiki yeterli sayıda erkek hasta olmadığı ve HT dışında cinsiyet açısından anlamlı farka rastlanmadığından, cinsiyete göre gruplandırma yapılmadı.

MetS parametrelerinin kontrol grubuyla karşılaştırılmasında, beklenildiği üzere anlamlı farklar mevcuttu (Tablo 3). Her iki grupta yer alan hastaların çoğunun tedavi altında olması nedeniyle glukoz, total kolesterol ve LDL düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu.

Tablo3: Metabolik sendrom kriterlerinin çalışma/kontrol grup karşılaştırması (\*Parametrik değişkenler t-testi ile kategorik değişkenler Ki-Kare ile)

	Metabolik sendrom	Kontrol	P*
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	31.92 ± 5,07	25.24 ± 3,84	<0.001
Bel çevresi (cm)	101.7 ± 13,86	86.14 ± 10,07	<0.001
Glukoz (gr/dl)	110.76 ± 26,93	100.7 ± 34,10	0.143
HbA1c (%)	6,448 ± 0,939	5.71 ± 0,54	0.002
Total-kolesterol (mg/dl)	217.1 ± 50,206	206.1 ± 41,836	0.287
LDL-kolesterol (mg/dl)	147.05 ± 47,962	134.65 ± 35,338	0.188
HDL-kolesterol (mg/dl)	52.05 ± 13,653	62.4 ± 17,790	0.005
Trigliserit (mg/dl)	171.02 ± 64,9155	101.9 ± 31,977	<0.001
DM	25	2	<0.001
HT	41	23	<0.001
Abdominal obezite	43	14	<0.001
HDL düşüklüğü	20	6	<0.001
Hipertrigliseridemi	26	3	<0.001

Çalışmamızın esasını oluşturan fibrinoliz parametreleri değerlendirildiğinde:

Fizyolojik şartlarda, fibrinolitik aktiviteyi artıran t-PA, t-PA'yı inhibe etme görevini üstlenen PAI-1 ve bunların birleşimi olan inaktif t-PA/PAI-1 kompleksi yükseklikleri, metabolik sendromla pozitif ilişkili bulundu (Sırasıyla p=0,001; 0,009 ve 0.011 ).

t-PA/PAI-1 kompleksi düzeyleri, kontrol grubunda ortalama:  $1.79 \pm 0.52$  ng/ml; MetS grubunda:  $2.16 \pm 0.73$  ng/ml' idi.

t-PA'nın kontrol grubundaki ortalama kan düzeyi:  $1209.83 \pm 407.63$  pg/ml iken; metabolik sendromdaki ortalama kan düzeyi:  $1943.36 \pm 1319.18$  pg/ml olarak bulundu.

Temel görevi fibrinolitik aktiviteyi azaltmak olan PAI-1'in metabolik sendrom grubunda ortalama kan düzeyi:  $68.48 \pm 67.89$  ng/ml iken; kontrol grubunda  $38.55 \pm 25.3$  ng/ml' di.

Fibrinolitik aktivite olmadığında ya da inflamasyonda yükselen fibrinojen, bizim çalışmamızın metabolik sendrom grubunda da yüksek bulundu ( p=0.022). Kontrol grubundaki ortalama kan düzeyi:  $381.70 \pm 117.26$  mg/dl iken; metabolik sendrom grubunda  $458.721 \pm 175.96$  mg/dl' di.

PAI-1'i eksprese eden, yağ asidi oksidasyonunda yer alan ve obezlerde yüksek olan PPAR-alfa, metabolik sendrom ile de ilişkili olabileceği düşünülerek çalışmaya dahil edilmişti. Ancak her iki grup arasında anlamlı ilişkiye rastlanmadı (p=0.183). Kontrol grubundaki ortalama kan düzeyi:  $2.10 \pm 1.45$  ng/ml iken; metabolik sendromdaki ortalama kan düzeyi:  $2.74 \pm 2.70$  ng/ml bulundu (Tablo 4).

**Tablo 4: Biyobelirteçlerin ortalama değer tablosu (\* t-Test)**

	<b>Metabolik sendrom</b>	<b>Kontrol</b>	<b>P*</b>
<b>TPA/PAI-1 kompleksi (ng/ml)</b>	$2.16 \pm 0.73$	$1.79 \pm 0.52$	<b>0.011</b>
<b>TPA (pg/ml)</b>	$1943.36 \pm 1319.18$	$1209.83 \pm 407.63$	<b>0.001</b>
<b>PAI-1 (ng/ml)</b>	$68.48 \pm 67.89$	$38.55 \pm 25.38$	<b>0.009</b>
<b>Fibrinojen (mg/dl)</b>	$458.72 \pm 175.96$	$381.70 \pm 117.26$	<b>0.022</b>
<b>PPAR-alpha (ng/ml)</b>	$2.74 \pm 2.70$	$2.10 \pm 1.45$	0.183

Çalışmamızda **t-PA/PAİ-1 kompleksi** VKİ, bel çevresi, glukoz, HbA1C, LDL-kolesterol ve TG ile pozitif korelasyon göstermiştir (Sırasıyla  $p=0.000/0.000/0.040/0.000/0.034/0.014$ ). t-PA/PAİ-1 kompleksi HDL-kolesterol ve 25-OH vit-D ile ise negatif koreledir (Sırasıyla  $p=0.002$  ve  $0.014$ ). Beklendiği üzere MetS'un tanısını koyarken de kullandığımız parametreler olan VKİ, bel çevresi, glukoz, HbA1c yükseklikleri ve HDL-kolesterol düşüklüğü ile t-PA/PAİ-1 kompleksinin ilişkili bulunması, çalışmamızın literatürü destekleyen yönüydü. Hastalarımızda saptanan D vitamini düşüklüğünün, insülin direnci, obezite ve sarkopeni ile ilişkisi göz önüne alındığında; MetS grubumuzda ortaya çıkan t-PA/PAİ-1 yüksekliği ile D-vitaminin negatif korelasyonu, çalışmamızda her ne kadar sarkopeni açısından bir değerlendirme (Bioimpedans analizi, el kavrama gücü, yürüme hızı gibi) yapılmamış olsa da; obezlerde gözden kaçan sarkopeni olasılığına dikkatimizi çekti.

Çalışmamızda **t-PA** VKİ, bel çevresi, glukoz, HbA1c ve TG ile pozitif korelasyon gösterdi (Sırasıyla  $p=0.047/0.029/0.003/<0.001/0.008$ ). MetS grubunun oluşturulmasında kullanılan parametrelerle anlamlı ilişki saptanması, yine beklenen sonuçlardı.

Yine **PAİ-1** VKİ ve bel çevresi ile pozitif (Sırasıyla  $p=0.002$  ve  $<0.001$ ); HDL-kolesterol ile ise negatif korelasyon göstermesi ( $p=0.017$ ), oluşturulan MetS grubunun kriterleriyle örtüşmekteydi.

Benzer şekilde **fibrinojen** de VKİ ve bel çevresi ile pozitif korele bulundu (Sırasıyla  $p=0.001$  ve  $<0.001$ ).

Şaşırtıcı olarak PPAR-alfa ile hastalarda baktığımız parametreler arasında herhangi bir anlamlı ilişki kurulamadı. Bu durum, lipid düşürücü ilaçların hedefi olan PPAR-alfa'nın, gerek MetS, gerekse kontrol grubunda tedavi alan hastalardaki, etkileşim olasılığına bağlandı.

Çalışmamızda yine beklendiği üzere hasta yaşı ile üre yüksekliği ve D vitamini düşüklüğü de ilişkili saptandı (Sırasıyla  $p=0.002/0.025$ ). VKİ ve bel çevresi, bir inflamasyon belirteci olan CRP ile (Sırasıyla  $p= <0.001/0.018$ ); bel çevresi, HDL düşüklüğü ve TG yüksekliği ile (Sırasıyla  $p= <0.001/0.001$ ); glukoz, hepatosteatoz göstergesi olan ALT yüksekliği ile ( $p=0.015$ ) korelasyon gösterdi (Tablo 5).

**Tablo 5: Korelasyon analizi tablosu**

	<b>tPA/PAİ kompleksi</b>		<b>t-PA</b>		<b>PAİ-1</b>		<b>Fibrinojen</b>		<b>PPAR-alfa</b>	
	<b>r</b>	<b>P</b>	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>VKİ</b>	0.411	<0.001	0.217	0.047	0.342	0.002	0.365	0.001	N/A	N/A
<b>Bel çevresi</b>	0.439	<0.001	0.238	0.029	0.474	<0.001	0.424	<0.001	N/A	N/A
<b>Glukoz</b>	0.231	0.040	0.324	0.003	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>HbA1c</b>	0.514	<0.001	0.557	<0.001	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>LDL-kol</b>	0.241	0.034	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>Trigliserit</b>	0.277	0.014	0.298	0.008	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>HDL-kol</b>	-0.350	0.002	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>25-OH vit-D</b>	-0.315	0.014	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

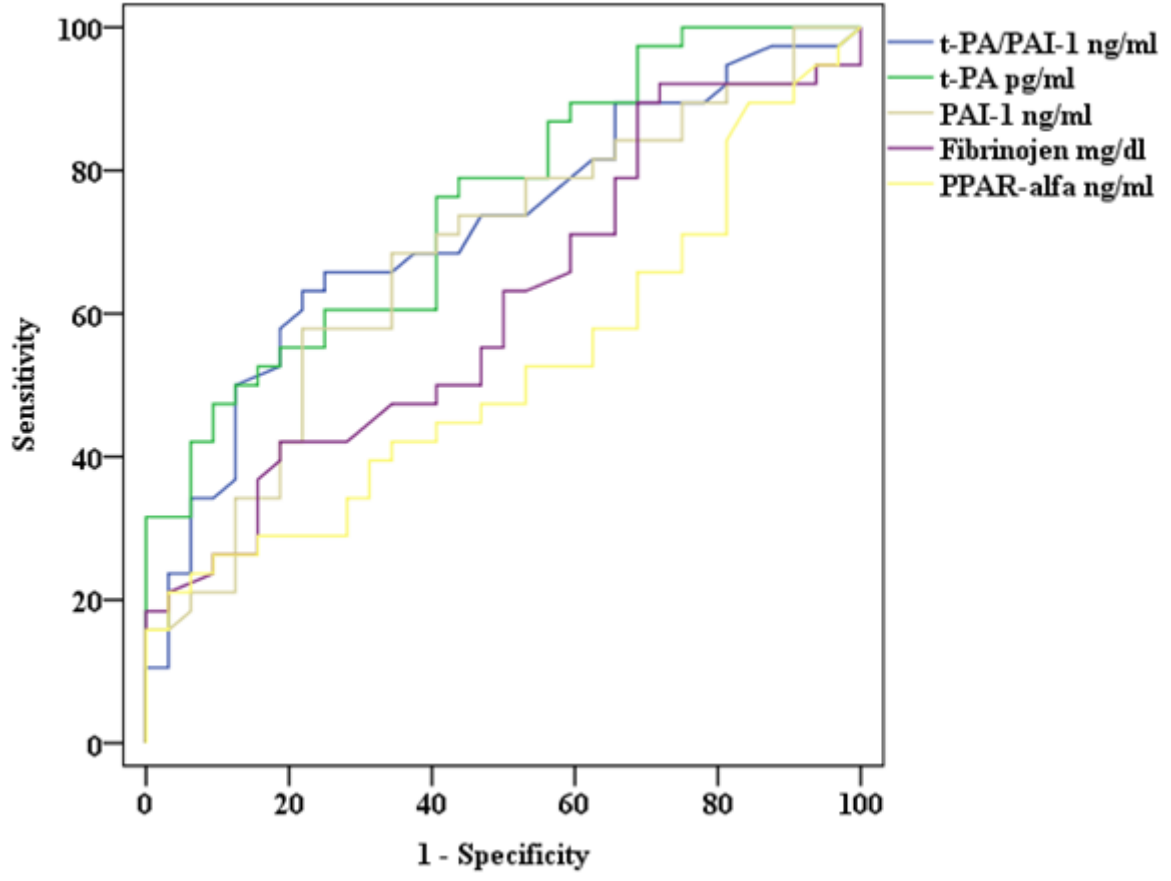
PPAR-alpha, TPA, PAI-1, TPA/ PAI-1 kompleksi ve fibrinojen'in, MetS'da fibrinolitik aktivite üzerine olan etkisinin tanısal doğruluğunu değerlendirmek için yapılan ROC eğrisinde hesaplanan AUC değerlerine göre:

- t-PA/PAİ-1 kompleksi'nin sensitivitesi: %65.8, spesifitesi: %65.6'dir (AUC: 0.717)
- t-PA'nın sensitivitesi: %60.5, spesifitesi: %59.4'tür (AUC: 0.753).
- PAİ-1'in sensitivitesi: %65.8, spesifitesi: %65.6'tir (AUC: 0.679).
- Fibrinojen'in sensitivitesi: %55.3, spesifitesi: %53.1'dir (AUC: 0.611).
- PPAR-alfa'nın sensitivitesi: %50.0, spesifitesi: %53.1'dir (AUC: 0.522).

Bu sonuçlar göstermiştir ki MetS'da fibrinolitik aktiviteyi göstermede sırasıyla t-PA, t-PA/PAİ-1 kompleksi ve PAİ-1 birer belirteç olarak kullanılabilirken; fibrinojen ve PPAR-alfa güvenilir göstergeler değildir (Tablo 6, Şekil 7)

**Tablo 6: Sensitivite, spesifite, AUC, cut-off ve p değer tablosu**

	<b>Sensitivite(%)</b>	<b>Spesifite(%)</b>	<b>AUC</b>	<b>Cut-off</b>	<b>p</b>
<b>t-PA/PAİ-1</b>	65.8	65.6	0.717	1.780	0.002
<b>t-PA</b>	60.5	59.4	0.753	1281.700	<0.001
<b>PAİ</b>	65.8	65.6	0.679	35.115	0.010
<b>Fibrinojen</b>	55.3	53.1	0.611	414.50	0.110
<b>PPAR-alfa</b>	50.0	53.1	0.522	1.7900	0.750



Şekil 7: Çalışılan parametrelerin ROC eğrisi

## 6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Visseral yağ hücrelerinin birikimi **metabolik sendromun** bir işaretidir. Bu hücreler, sitokinler ve hormonlar da dâhil olmak üzere, geniş bir parakrin ve endokrin üretim organıdır [84]. Adipositler, inflamatuvar ve insüline dirençli durumun sürdürülmesinde önemli bir rol oynar [85].

Yapılan bazı çalışmalar, obezite ile ilişkili inflamasyonun, eritrosit adezyonu ve agregasyonunu arttırdığını, perfüzyonu ve dokulara oksijen transferini azalttığını, böylelikle lokal inflamasyona neden olduğunu göstermiştir [86]. Aşırı kilolu hastalarda (Hem VKİ, hem de fibrinolizis bozukluğu parametreleriyle ilişkili olarak) artmış sedimantasyon hızının, obezite ve fibrinolizle ilişkili bir gösterge olabileceğini göstermektedir. Salobir ve ark.'nın obez venöz tromboembolili kadınlarda yaptığı çalışmada, insülin ve glukoz seviyeleri ile birlikte fibrinolizin de artmış olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da, MetS ile fibrinolizis artışı arasında anlamlı bir ilişki gösterilerek, bu yöndeki görüşleri destekler nitelikte sonuçlar elde edilmiştir [87].

**PPAR-alfa** aktivasyonu fibrinolizi sınırlayan ve tromboza katkıda bulunan PAİ-1'in ekspresyonunu modüle edebilir. PPAR'lar, besin metabolizması, enerji homeostazı, inflamasyon ve kanser gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynar [88]. Buna ek olarak, PPAR-alfa ligandlarının, T hücre proliferasyonunu inhibe edebildiği ve interlökin-2 sekresyonunu azaltarak, sitokin üretimini düzenleyebildiği ve IL-4 ekspresyonunu arttırdığı için de inflamatuvar yanıtları modüle ettiği gösterilmiştir [78]. Bu bilgilerden yola çıkarak PAİ-1 modülasyonunda, inflamasyonda, yağ asidi oksidasyonunda ve obezitede rol alan PPAR-alfa'yı, MetS'da da artmış olabileceğini düşünerek çalışmamıza dâhil ettik; fakat anlamlı bir ilişki saptayamadık. Bu durumu, lipid düşürücü ilaçların hedefi olan PPAR-alfa'nın, gerek MetS (n:12), gerekse kontrol grubumuzda tedavi alan hastalardaki (n:4), etkileşim olasılığına bağladık. Ancak tedavi alan hastalar yeterli sayıda olmadığı için tedavi almayanlarla karşılaştırmalı istatistiksel analiz yapamadık.

Koagülasyon sürecinde oluşan fibrin pıhtısının parçalanması anlamına gelen **fibrinoliz**, t-PA ve PAİ-1 dengesi tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. t-PA ve ürokinaz, PAİ-1 ve Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-2 (PAİ-2) tarafından kontrol ve inhibe edilirler [7]. Al-Hamodi Z. ve ark.'nın, Tip II DM'si olan ve olmayan MetS'li Malezyalı kişiler arasında yaptıkları bir çalışmada, artmış plazma PAİ-1 düzeyi ve azalmış t-PA aktiviteleri, Tip II DM için artmış risk ile ilişkilendirilmiş; fakat t-PA/PAİ kompleksi ile ilişki

saptanmamıştır [89]. Bizim çalışmamız ise MetS olan ve olmayan yaşlı hastalar arasında tasarlanmış olup; fibrinojen, PAİ-1, t-PA, t-PA/PAİ-1 kompleksi düzeylerine bakılmış ve MetS ile ilişkili bulunmuştur.

CRP, **Fibrinojen** ve **PAİ-1**'in uzun dönem kardiovasküler hastalıklar ile ilişkili olarak Kahn, S.E. ve ark.'nın yapmış olduğu A Diabetes Outcome Progression Trial (*ADOPT*) çalışmasında insülin direnci, VKİ ve HbA1c düzeylerinin, inflamasyon düzeyi ve son dönemde tanımlanan fibrinolitik değişkenler ile ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan çalışmada CRP, fibrinojen ve vücut yağ doku oranı, fibrinolitik aktivite ile ilişkili bulunmuştur [90]. *ADOPT*'a göre metabolik sendromlu hastalarda fibrinojen, CRP, PAİ-1 antijen ve PAİ-1 aktivitesi, metabolik sendromlu olmayanlara göre yüksek bulunmuştur [91]. Hiperkoagülabilitate ve azalmış fibrinolitik kapasite, miyokard enfarktüsü geçirenlerde sık görülür ve hipertrigliseridemi ile ilişkilidir. PAİ-1 düzeyi hipertrigliseridemi, azalmış glukoz toleransı, obezite ve hiperinsülinemi ile ilişkilidir [90]. Plazma insülin düzeyleri ve fibrinolitik aktivite arasında negatif korelasyon mevcuttur ve bu durumdan da PAİ-1 aktivitesindeki artış sorumlu tutulmaktadır [92]. Hipertrigliseridemi PAİ-1'i yükseltmede güçlü şekilde ilişkili olmakla birlikte; tekrarlayan Mİ'da PAİ-1, tek başına bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur [93]. Bizim çalışmamızda DM değerlendirmesi glukoz ve HbA1c ile yapılmış; yalnız DM olma ile PAİ-1 arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. MetS tanı kriterlerinden bel çevresi ise hem PAİ-1 ( $p<0.001$ ), hem de fibrinojen ( $p<0.001$ ) ile; HDL düşüklüğü de PAİ-1 ( $p=0.017$ ) ile pozitif korelasyon göstermiştir.

Kanda **PAİ-1** doku plazminojen aktivatörünü ve ürokinazı inhibe eder; dolayısıyla kan pıhtılarını bozan fizyolojik bir süreç kabul edilen fibrinolizi de engeller [94]. Lijnen H.R. ve ark. artmış PAİ-1 seviyelerinin, aterotromboz ile ilişkili olduğunu göstermiştir [35]. Sobel, B.E. ve ark., yine Juhan-Vague, I. ve ark. yaptıkları iki ayrı çalışmada, PAİ-1'in MetS'da yükseldiği belirtilmiştir [36], [37]. Bizim çalışmamız da bu görüşlerle paralellik göstermektedir. PAİ-1'in VKİ ve bel çevresi ile pozitif; HDL-kolesterol ile ise negatif korelasyon göstermesi, diğer MetS parametrelerinin ilişkisini açıklama açısından önem arz etmektedir.

MetS, artan plazma koagülasyon faktörleri (Doku faktörü, faktör VII, fibrinojen) ve fibrinolitik yolun inhibisyonu (Artmış PAİ-1 ve azalmış t-PA aktivitesi) nedeniyle "hiper pıhtılaşma" eğilimine sahiptir [16]. Artmış plazma PAİ-1 düzeylerinin vücut kütle indeksi, plazma trigliserid, insülin seviyeleri ve sistolik kan basıncıyla korele olduğu iyi bilinmektedir

[36]. PAİ-1 aktivitesinin vücut kütle indeksi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [95]. Dahası, viseral adipoz doku, subkütan abdominal yağ dokusundan daha fazla PAİ-1 sentezlemektedir [96]. Artan viseral adipoz doku kitlesinin, metabolik sendromun nedenlerinden biri olduğu ise iyi bilinmektedir. Öte yandan, diyet kısıtlaması ya da kapsamlı bir yaşam tarzı modifikasyonu sonucu kilo kaybının, plazma PAİ-1 düzeylerini düşürmede etkili olduğu da gösterilmiştir [97]. PAİ-1 üretimini sağlayan Serpin1 eksikliğinin, obez-diyabetik farelerde insülin direncinin gelişmesini önlediği de bulunmuştur [98].

Serpin1 / p farelerinden elde edilen sonuçlar, PAİ-1 aktivitesinin zayıflatılmasının şiddetli kanamaya yol açmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, PAİ-1 eksikliği olan bir hastada gözlemlenen yaşamı tehdit eden kanama nedeniyle, PAİ-1 inhibitörlerinin, özellikle menstrüel kadınlarda diğer anti-koagülanlar gibi dikkatle kullanılması gerektiğini doğurur [31].

Bir hayvan çalışmasında statinlerin, Rho protein sinyalizasyonunu düzenleyen, kolesterol biyosentetik yolağına da kısmen aracılık eden PAİ-1 üretimini azaltarak, lokal fibrinolizi arttırdığı ortaya koyulmuştur [99].

MetS'da kardiyovasküler riski azaltmanın en etkili yolu, egzersiz ve kilo kaybı başta olmak üzere, yaşam tarzı modifikasyonudur. Bu bağlamda obezlerde egzersizin, iskelet kaslarındaki damarlarda, güçlü fibrinolitik proteinler olan t-PA ve PAİ-1 üretimiyle vasküler etkileri başlattığı gösterilmiştir [100]. MetS bu hastalarda kanıtlanmamış olsa da, prokoagülan halin potansiyel antagonistleri olarak çeşitli terapötik girişimler (Örneğin statinler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibisyonu, aspirin ve tiazolidinler) öngörülebilir [101].

Wang L ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise simvastatin'in MetS'li gönüllülerde dolaşımdaki PAİ-1 aktivitesini azalttığı ve fibrinolitik sistem için simvastatin'in metabolik sendromda koruyucu olabileceği gösterilmiştir [102].

Bu çalışmalar doğrultusunda PAİ-1 ve MetS ilişkisi, bizim çalışmamızda da belirttiğimiz gibi korelasyon göstermektedir. Artan PAİ-1, fibrinolizi azaltmaktadır ve bu durum artık yaygın kabul görmektedir. Bu durumun engellenebilmesi ve MetS olan hastalarda erken tanınım önlenmesi için tedaviler üretilebilmesi adına daha yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Serbest **t-PA** fibrinolitik aktivatör aktivitesine sahiptir. t-PA, enzimatik olarak inaktif, kovalent t-PA inhibitör kompleksleri oluşturan PAİ-1 ve diğer serpinler tarafından inhibe



edilir [42]. Dolaşımında t-PA/PAİ-1 kompleksi oluşur ve böylece toplam t-PA miktarı artmış olur.

Artmış PAİ-1 ve t-PA düzeyleri, özellikle insülin direncinin eşlik ettiği hastalarda, artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir [103]. Literatürde çok fazla t-PA ile MetS arasında çalışma olmasa da, bizim elde ettiğimiz veriler de bu görüşü desteklemektedir ve MetS'da artmış t-PA seviyeleri saptanmıştır.

**t-PA/PAİ-1 kompleksinin** trombotik olaylar için t-PA antijenlerinden daha güçlü bir belirteç olacağı ve artmış t-PA / PAİ-1 kompleksi seviyelerinin, gerçekten de artmış riski öngördüğü son zamanlarda ileri sürülmüştür [54]. Literatürde bu konuyla ilgili az sayıda çalışmada karşıt görüşlere de rastlanmaktadır [89]. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ise, t-PA, t-PA/PAİ-1 kompleksi ve PAİ-1'in, sensitivite ve spesifite açısından güçlü biyomarkerlar olarak kullanılabilmesine dikkati çekmektedir.

**Fibrinojen** koagülasyon, plazma viskozitesi ve eritrosit agregasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle yüksek fibrinojen seviyeleri protrombotik durumlara katkıda bulunur ve MetS gelişiminde önemli bir rol oynayabilir [64],[65]. Bu durumla ilgili spesifik olarak, doğum çağı İngiliz kadınlarında yapılan kesitsel bir kohort çalışmasında, kadınlarda güçlü bir ilişki bulunmuştur [60]. Aksine, Türkiye'de erişkinlerde yapılan bir kohort çalışmasında ise, kadınlardan ziyade erkeklerde daha anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir [104].

Obezite, hemostaz ve fibrinolitik sistem hakkında yapılan bir inceleme [105], fibrinojenin bu mekanizmalar arasındaki rolünü açıklamak için ipuçları sağlamıştır. Yazarlar, insülin direnci / hiperinsülinemiden obeziteye, geleneksel MetS bileşenlerine (Hipertansiyon, hiperglisemi ve dislipidemi), hemostatik / fibrinolitik bozukluklara ve nihayetinde kardiyovasküler hastalıklara geçiş yolunu vurgulamışlardır. Ayrıca inflamasyon kaskadının bir bileşeni olarak fibrinojenin, aşırı kilolu kişilerde arttığı ve insülin direnciyle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, MetS ile aşırı kilolu olma yolunda fibrinojenin oynadığı rol, hala belirsizliğini korumaktadır [106].

Aşırı kilolu kadınlardan oluşturulan bir alt grup kohortunda, MetS olan ve olmayanlardaki fibrinojen düzeyleri karşılaştırılmış; MetS olanlarda fibrinojen daha yüksek saptanmıştır. MetS'nin gelişiminde fibrinojenin proinflamatuvar bir faktör olarak rol alabileceğini; ancak erkeklerde bu ilişkinin gösterilemediğini vurgulamışlardır [66], [67].

Sadece kadınlarda MetS ile fibrinojenin pozitif ilişkili olması, kısmen östrojen etkisi ile açıklanabilir. Kesitsel bir çalışmada fibrinojenin endojen estron ile pozitif korele olduğu bildirilirken [68]; başka bir kohort çalışmada ise özellikle aşırı kilolu kişilerde östradiolün plazma fibrinojeni ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir [69]. Bizim çalışmamızda alt grup analizlerinin yapılabilmesi için, istatistiki yeterli sayıda erkek hasta olmadığı için cinsiyete göre gruplandırma yapılamamıştır.

Bayanfar Z ve ark.'nın yaptığı çalışmada, MetS durumu ile plazma fibrinojen seviyesi arasında ilişki bulunamamasına rağmen, yapılan bazı çalışmalarda inflamasyon ve MetS arasında ilişki gösterilmiştir [107]. Imperatore ve ark.'nın yaşa göre düzeltilmiş fibrinojen düzeylerinin, obezite, sistolik ve diastolik kan basıncı, plazma total kolesterol, LDL kolestrol, trigliserid, insülin ve HDL kolesterol ile ters orantılı olduğunu göstermişlerdir [58]. Ford tarafından yapılan başka bir çalışmada, MetS tanısı olan 24 katılımcının, MetS olmayanlara göre daha yüksek fibrinojen konsantrasyonlarına sahip olduğu görülmüştür. Raynaud E ve ark.'a göre ise metabolik sendromda artmış fibrinojen seviyesi, hem kronik inflamasyon, hem de insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur [108].

Fibrinojen ile MetS arasındaki ilişkinin literatürde net olmaması nedeniyle biz de çalışmamızda bu ilişkiyi aydınlatmaya çalıştık. Fibrinojeni, cinsiyetten bağımsız olarak değerlendirdiğimizde, VKİ ve bel çevresi ile pozitif korele bulduk (Sırasıyla  $p=0.001$  ve  $<0.001$ ). Ancak ROC analizine göre sensitivite (%55.3) ve spesifitesi (%53.1) düşüktü (AUC: 0.611;  $p=0.110$ ).

### **Özetle:**

- Yağ oksidasyonunda rol oynayan ve obezlerde yüksek olan PPAR-alfa'nın metabolik sendromda da yüksek olabileceği düşünülmüş; fakat çalışmamızda anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p=0.183$ ). Bu durum lipid tedavisi için kullanılan ilaç etkileşimine bağlanmıştır.

- Birden fazla çalışmada MetS tanı kriterlerini oluşturan hastalıklar ile PAİ-1 arasında ilişkiler mevcuttu. Bizim çalışmamız da bu ilişkiye paralellik gösterdi ( $p=0.009$ ).

- Literatürde t-PA ile MetS'un direkt ilişkisini gösteren bir çalışma olmasa da; DM, HT, dislipidemi gibi alt gruplarla yapılan çalışmalarda alınan sonuçlar çelişkiliydi. Bizim çalışmamızda ise MetS ile t-PA artışı arasında anlamlı ilişki olduğu gösterildi ( $p=0.001$ ).

- t-PA/PAİ-1 kompleksi üzerine literatürde kısıtlı sayıda çalışma mevcuttu. Bizim çalışmamızda ise MetS ile t-PA/PAİ-1 kompleksi arasında anlamlı bir ilişki saptandı (p=0.011).

- Fibrinojen bir inflamasyon belirteci olarak PAİ-1 ile birlikte en fazla çalışması bulunan parametreydi. MetS ile aralarındaki pozitif ilişkiyi gözler önüne sermesi açısından çalışmamız anlamlılık gösterdi (p=0.022).

- Buna göre: MetS'da fibrinolitik aktiviteyi göstermede t-PA, t-PA/PAİ-1 ve PAİ-1 fibrinojene göre daha güçlü olmak üzere birer belirteç olarak ön plana çıkmakta; PPAR-alfa ile ise anlamlı bir ilişki ortaya konulamamaktadır.

Sonuç olarak:

Yapılan çalışmalar genel olarak PAİ-1, t-PA, t-PA/PAİ-1 kompleksi ve Fibrinojen'in yüksekliğinin fibrinolizisi azalttığı, yani trombotik etkide olduğu yönündedir. Genel olarak literatürde MetS veya kriterlerini oluşturan hastalıklar ile fibrinolitik aktivitede rol alan enzimler arasında en çok PAİ-1 ve fibrinojen ile olmak üzere ayrı ayrı çalışmalar mevcut olsa da; yaşlıda tümüyle bu durumu inceleyen bir çalışma mevcut değildir. Biz de yaptığımız araştırma ile literatürdeki bu boşluğu doldurmayı hedefledik. Bu alandaki verilerin kesinlik kazanması için daha fazla çalışma gerekmektedir. Bizim çalışmamızda da PAİ-1, t-PA, t-PA/PAİ-1 kompleksi ve Fibrinojen ile MetS'de fibrinolizisin azalması arasında pozitif korelasyon saptanmış; ancak PPAR-alfa için sonuç anlamlı düzeyde olmamıştır.

Çağımızın önemli sorunlarından biri olan MetS'un, trombozun eşlik ettiği komorbiditelerden ateroskleroz, myokard enfarktüsü ve inme örneklerinde olduğu gibi, erken tanınması ve önlenmesi, önemli bir koruyucu hekimlik alanıdır. Çalışmamızın, mevcut riskleri ortaya koyması, fibrinolitik biyobelirteçlerin etkinlik ve ilişkilerinin aydınlatılması, bu yönde geliştirilebilecek primer koruma ile tedaviler açısından yeni yaklaşımların açığa çıkarılmasına da ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Satman İ, İ.Ş., Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinççağ N. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu-2017.
2. Longo, D.L., T.R. Harrison, and McGraw-Hill Companies., Harrison's Principles of Internal Medicine. 2015, McGraw-Hill,: New York. p. 1 online resource (xliii), 3610, 158 p.
3. Tan, A.A., Inflammation in Elderly. Turk J Geriatrics, 2009; 12: 96-101.
4. Arslan, M., et al., Metabolik Sendrom Klavuzu. 2009.
5. Fruchart, J.-C., Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR $\alpha$ ): at the crossroads of obesity, diabetes and cardiovascular disease. Atherosclerosis, 2009; 205(1): 1-8.
6. Cesarman- Maus, G. and K.A. Hajjar. Molecular mechanisms of fibrinolysis. British journal of haematology, 2005. 129(3): p. 307-321.
7. Gezer, S., Vaskuler Endotel Fonksiyonu ve Fibrinolitik Aktivite. Hematolog, 2012: p. 112-121.
8. Yamamoto, K., K. Takeshita, and H. Saito. Plasminogen activator inhibitor-1 in aging. in Seminars in thrombosis and hemostasis. 2014. Thieme Medical Publishers.
9. Chandler, W.L., et al., Effect of PAI-1 levels on the molar concentrations of active tissue plasminogen activator (t-PA) and t-PA/PAI-1 complex in plasma. Blood, 1990. 76 (5): p. 930-937.
10. Alessi, M., et al., Correlations between t-PA and PAI-1 antigen and activity and t-PA/PAI-1 complexes in plasma of control subjects and of patients with increased t-PA or PAI-1 levels. Thrombosis research, 1990. 60(6): p. 509-516.
11. Kiechl, S. and J. Willeit, The natural course of atherosclerosis. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 1999. 19(6): p. 1484-1490.
12. Alessi, M.-C., et al., Plasma PAI-1 levels are more strongly related to liver steatosis than to adipose tissue accumulation. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2003. 23(7): p. 1262-1268.
13. Cigolini, M., et al., Visceral fat accumulation and its relation to plasma hemostatic factors in healthy men. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 1996. 16(3): p. 368-374.
14. Banfi, C., et al., Very low density lipoprotein-mediated signal transduction and plasminogen activator inhibitor type 1 in cultured HepG2 cells. Circulation research, 1999. 85(2): p. 208-217.
15. Godsland, I., et al., Hemostatic risk factors and insulin sensitivity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. 90(1): p. 190-197.
16. Nieuwdorp, M., et al., Hypercoagulability in the metabolic syndrome. Current opinion in pharmacology, 2005. 5(2): p. 155-159.

17. Cameron, A.J., J.E. Shaw, and P.Z. Zimmet, The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 2004. 33(2): p. 351-375.
18. Ozsahin, A., et al., Prevalence of the metabolic syndrome in a Turkish adult population. *Diabetes, nutrition & metabolism*, 2004. 17(4): p. 230-234.
19. Arslan, M., et al., *Metabolik Sendrom Kılavuzu*. 2009.
20. Alberti, K.G.M.M. and P.f. Zimmet, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine*, 1998. 15(7): p. 539-553.
21. Björntorp, P. and R. Rosmond, The metabolic syndrome—a neuroendocrine disorder? *British Journal of Nutrition*, 2000. 83(S1): p. S49-S57.
22. Larkin, M., “Metabolic syndrome” targeted in new US cholesterol guidelines. 2001, Elsevier.
23. Isomaa, B., et al., Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes care*, 2001. 24(4): p. 683-689.
24. Williams, L., Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 2002. 106(25): p. 3143-3143.
25. Meade, T., et al., Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *The Lancet*, 1993. 342(8879): p. 1076-1079.
26. Lwaleed, B.A. and P.S. Bass, Tissue factor pathway inhibitor: structure, biology and involvement in disease. *The Journal of pathology*, 2006. 208(3): p. 327-339.
27. Bajzar, L., J. Morser, and M. Nesheim, TAFI, or plasma procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin-thrombomodulin complex. *Journal of Biological Chemistry*, 1996. 271(28): p. 16603-16608.
28. Bouma, B.N. and L.O. Mosnier, Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) at the interface between coagulation and fibrinolysis. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*, 2003. 33(5-6): p. 375-381.
29. Mosnier, L.O., et al., Protein C inhibitor regulates the thrombin-thrombomodulin complex in the up-and down regulation of fibrinolysis. *Thromb Haemost*, 2001. 86: p. 1057-1064.
30. Walker, J.B. and M.E. Nesheim, The molecular weights, mass distribution, chain composition, and structure of soluble fibrin degradation products released from a fibrin clot perfused with plasmin. *Journal of Biological Chemistry*, 1999. 274(8): p. 5201-5212.
31. Iwaki, T., T. Urano, and K. Umemura, PAI- 1, progress in understanding the clinical problem and its aetiology. *British journal of haematology*, 2012. 157(3): p. 291-298.
32. Schleef, R., et al., Bleeding diathesis due to decreased functional activity of type 1 plasminogen activator inhibitor. *Journal of Clinical Investigation*, 1989. 83(5): p. 1747.
33. Emeis, J. and T. Kooistra, Interleukin 1 and lipopolysaccharide induce an inhibitor of tissue-type plasminogen activator in vivo and in cultured endothelial cells. *J Exp Med*, 1986. 163(5): p. 1260-1266.

34. Burstein, S.A., Effects of interleukin 6 on megakaryocytes and on canine platelet function. *Stem Cells*, 1994. 12(4): p. 386-393.
35. Sobel, B.E., D.J. Taatjes, and D.J. Schneider, Intramural plasminogen activator inhibitor type-1 and coronary atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2003. 23(11): p. 1979-1989.
36. Juhan-Vague, I., M. Alessi, and P. Vague, Increased plasma plasminogen activator inhibitor 1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetologia*, 1991. 34(7): p. 457-462.
37. Mertens, I., et al., Among inflammation and coagulation markers, PAI-1 is a true component of the metabolic syndrome. *International journal of obesity*, 2006. 30(8): p. 1308-1314.
38. Bini, A., et al., Identification and distribution of fibrinogen, fibrin, and fibrin (ogen) degradation products in atherosclerosis. Use of monoclonal antibodies. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1989. 9(1): p. 109-121.
39. Lijnen, H.R., Impaired fibrinolysis and the risk for coronary heart disease. *Circulation*, 1996. 94(9): p. 2052-2054.
40. Collet, J., et al., Acute release of plasminogen activator inhibitor-1 in ST-segment elevation myocardial infarction predicts mortality. *Circulation*, 2003. 108(4): p. 391-394.
41. Medcalf, R.L., E. Van den Berg, and W.-D. Schleuning, Glucocorticoid-modulated gene expression of tissue-and urinary-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1 and 2. *The Journal of cell biology*, 1988. 106(3): p. 971-978.
42. Collen, D. and H. Lijnen, Basic and clinical aspects of fibrinolysis and thrombolysis. *Blood*, 1991. 78(12): p. 3114-3124.
43. Alessi, M., et al., Molecular forms of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and tissue-type plasminogen activator (t-PA) in human plasma. *Thrombosis research*, 1991. 62(4): p. 275-285.
44. Lucore, C.L. and B.E. Sobel, Interactions of tissue-type plasminogen activator with plasma inhibitors and their pharmacologic implications. *Circulation*, 1988. 77(3): p. 660-669.
45. Booth, N., et al., Plasminogen activator in normal subjects after exercise and venous occlusion: t-PA circulates as complexes with C1-inhibitor and PAI-1. *Blood*, 1987. 69(6): p. 1600-1604.
46. Thorsen, S. and M. Philips, Isolation of tissue-type plasminogen activator-inhibitor complexes from human plasma: evidence for a rapid plasminogen activator inhibitor. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1984. 802(1): p. 111-118.
47. Kruithof, E., et al., Demonstration of a fast-acting inhibitor of plasminogen activators in human plasma. *Blood*, 1984. 64(4): p. 907-913.
48. Juhan-Vague, I., et al., Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *Circulation*, 1996. 94(9): p. 2057-2063.
49. Jansson, J.-H., B.-O. Olofsson, and T.K. Nilsson, Predictive value of tissue plasminogen activator mass concentration on long-term mortality in patients with coronary artery disease. A 7-year follow-up. *Circulation*, 1993. 88(5): p. 2030-2034.

50. Thompson, S.G., et al., Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *New England Journal of Medicine*, 1995. 332(10): p. 635-641.
51. Ridker, P.M., et al., Endogenous tissue-type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. *The Lancet*, 1993. 341(8854): p. 1165-1168.
52. Juhan-Vague, I., et al., Plasma plasminogen activator inhibitor-1 in angina pectoris. Influence of plasma insulin and acute-phase response. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1989. 9(3): p. 362-367.
53. Chandler, W., et al., Clearance of tissue plasminogen activator (TPA) and TPA/plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) complex. *Circulation*, 1997. 96(3): p. 761-768.
54. Nordenhem, A. and N. Wiman, Tissue plasminogen activator (tPA) antigen in plasma: correlation with different tPA/inhibitor complexes. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 1998. 58(6): p. 475-484.
55. Johansson, L., et al., Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex as risk factors for the development of a first stroke. *Stroke*, 2000. 31(1): p. 26-32.
56. Scales, W.E., S.W. Chensue, and S.L. Kunkel, Interleukin-6 Expression in Immunologically Elicited Murine Macrophages. *Pathobiology*, 1992. 60(5): p. 289-296.
57. Ma, J., et al., Associations of fibrinogen with metabolic syndrome in rural Chinese population. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 2010. 17(5): p. 486-492.
58. Imperatore, G., et al., Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care*, 1998. 21(4): p. 649-654.
59. Ford, E.S., 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): p. 351-358.
60. Rudnicka, A., et al., Sex differences in the relationship between inflammatory and hemostatic biomarkers and metabolic syndrome: British 1958 Birth Cohort. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2011. 9(12): p. 2337-2344.
61. Bruno, G., et al., Hyperfibrinogenemia and metabolic syndrome in type 2 diabetes: a population- based study. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 2001. 17(2): p. 124-130.
62. Carroll, S., C. Cooke, and R. Butterly, Plasma viscosity, fibrinogen and the metabolic syndrome: effect of obesity and cardiorespiratory fitness. *Blood coagulation & fibrinolysis*, 2000. 11(1): p. 71-78.
63. Palomo, I.G., et al., Increased concentration of plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen in individuals with metabolic syndrome. *Mol Med Rep*, 2009. 2: p. 253-257.
64. Mittal, S., *The Metabolic syndrome in clinical practice*. Vol. 221. 2007: Springer Science & Business Media.
65. Kaptoge, S., et al., Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration. 2007.

66. Onat, A., et al., Coronary disease risk curve of serum creatinine is linear in Turkish men, U-shaped in women. *Journal of Investigative Medicine*, 2013. 61(1): p. 27-33.
67. Onat, A., et al., "Atherogenic index of plasma"(log 10 triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events. *Journal of clinical lipidology*, 2010. 4(2): p. 89-98.
68. Folsom, A.R., et al., Association of endogenous hormones with C-reactive protein, fibrinogen, and white blood count in post-menopausal women. *European journal of epidemiology*, 2005. 20(12): p. 1015-1022.
69. Canonico, M., et al., Endogenous oestradiol as a positive correlate of plasma fibrinogen among older postmenopausal women: a population- based study (the Three- City cohort study). *Clinical endocrinology*, 2012. 77(6): p. 905-910.
70. Andersen, P., Hypercoagulability and reduced fibrinolysis in hyperlipidemia: relationship to the metabolic cardiovascular syndrome. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 1992. 20: p. S29&hyphen.
71. Alessi, M.-C. and I. Juhan-Vague, PAI-1 and the metabolic syndrome. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2006. 26(10): p. 2200-2207.
72. Eckel, R.H., S.M. Grundy, and P.Z. Zimmet, The metabolic syndrome. *The lancet*, 2005. 365(9468): p. 1415-1428.
73. Ågren, A., Mechanisms and effects of low plasminogen activator inhibitor type 1 activity. 2008: Institutionen för medicin/Department of Medicine.
74. Samad, F., et al., Insulin continues to induce plasminogen activator inhibitor 1 gene expression in insulin-resistant mice and adipocytes. *Molecular medicine*, 2000. 6(8): p. 680.
75. Marchesini, G., et al., Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *The American journal of medicine*, 1999. 107(5): p. 450-455.
76. Tsuchida, A., et al., Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\alpha$  activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue. *Diabetes*, 2005. 54(12): p. 3358-3370.
77. Stern, M.P., et al., Predicting diabetes: moving beyond impaired glucose tolerance. *Diabetes*, 1993. 42(5): p. 706-714.
78. Le Roith, D. and Y. Zick, Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes care*, 2001. 24(3): p. 588-597.
79. Auwerx, J., PPAR $\gamma$ , the ultimate thrifty gene. *Diabetologia*, 1999. 42(9): p. 1033-1049.
80. Vamecq, J. and N. Latruffe, Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *The Lancet*, 1999. 354(9173): p. 141-148.
81. Hayden, M.R. and S.C. Tyagi, Intimal redox stress: Accelerated atherosclerosis in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. *Cardiovascular Diabetology*, 2002. 1(1): p. 3.
82. Porte, D. and S.E. Kahn, beta-cell dysfunction and failure in type 2 diabetes: potential mechanisms. *Diabetes*, 2001. 50(suppl 1): p. S160.



83. Tenenbaum, A., E.Z. Fisman, and M. Motro, Metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: focus on peroxisome proliferator activated receptors (PPAR). *Cardiovascular diabetology*, 2003. 2(1): p. 4.
84. Frühbeck, G., et al., The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 2001. 280(6): p. E827-E847.
85. Lehrke, M., et al., An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med*, 2004. 1(2): p. e45.
86. Samocha-Bonet, D., et al., Enhanced Erythrocyte Adhesiveness/Aggregation in Obesity Corresponds to Low- Grade Inflammation. *Obesity research*, 2003. 11(3): p. 403-407.
87. Salobir, B. and M. Sabovic, A metabolic syndrome independent association between overweight, fibrinolysis impairment and low-grade inflammation in young women with venous thromboembolism. *Blood coagulation & fibrinolysis*, 2006. 17(7): p. 551-556.
88. Tjokroprawiro, A., New approach in the treatment of T2DM and metabolic syndrome (focus on a novel insulin sensitizer). *Acta Med Indones*, 2006. 38(3): p. 160-166.
89. Al-Hamodi, Z., et al., Association of plasminogen activator inhibitor-1 and tissue plasminogen activator with type 2 diabetes and metabolic syndrome in Malaysian subjects. *Cardiovascular diabetology*, 2011. 10(1): p. 23.
90. Kahn, S.E., et al., Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *New England Journal of Medicine*, 2006. 355(23): p. 2427-2443.
91. Viberti, G., et al., A diabetes outcome progression trial (ADOPT). *Diabetes care*, 2002. 25(10): p. 1737-1743.
92. Vague, P., et al., Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level, and relative body weight in normal and obese subjects. *Metabolism*, 1986. 35(3): p. 250-253.
93. Hamsten, A., et al., Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *The Lancet*, 1987. 330(8549): p. 3-9.
94. Lijnen, H.R. and D. Collen, 1 Mechanisms of physiological fibrinolysis. *Bailliere's clinical haematology*, 1995. 8(2): p. 277-290.
95. Alessi, M.-C., et al., Plasminogen activator inhibitor 1, transforming growth factor-beta1, and BMI are closely associated in human adipose tissue during morbid obesity. *Diabetes*, 2000. 49(8): p. 1374-1380.
96. Alessi, M., et al., Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes*, 1997. 46(5): p. 860-867.
97. Skurk, T. and H. Hauner, Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *International journal of obesity*, 2004. 28(11): p. 1357-1364.
98. Ma, L.-J., et al., Prevention of obesity and insulin resistance in mice lacking plasminogen activator inhibitor 1. *Diabetes*, 2004. 53(2): p. 336-346.

99. Aarons, C.B., et al., Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) decrease postoperative adhesions by increasing peritoneal fibrinolytic activity. *Annals of surgery*, 2007. 245(2): p. 176-184.
100. Hittel, D.S., W.E. Kraus, and E.P. Hoffman, Skeletal muscle dictates the fibrinolytic state after exercise training in overweight men with characteristics of metabolic syndrome. *The Journal of physiology*, 2003. 548(2): p. 401-410.
101. Shields, T.M. and C.H. Hennekens, Management of metabolic syndrome: aspirin. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 2004. 33(3): p. 577-593.
102. Wang, L., et al., Simvastatin reduces circulating plasminogen activator inhibitor 1 activity in volunteers with the metabolic syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders*, 2008. 6(2): p. 149-152.
103. Juhan-Vague, I. and M. Alessi, Regulation of fibrinolysis in the development of atherothrombosis: role of adipose tissue. *Thrombosis and haemostasis*, 1999. 82(2): p. 832-836.
104. Onat, A., et al., Independent prediction of metabolic syndrome by plasma fibrinogen in men, and predictors of elevated levels. *International journal of cardiology*, 2009. 135(2): p. 211-217.
105. Mertens, I. and L. Van Gaal, Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obesity reviews*, 2002. 3(2): p. 85-101.
106. Sakkinen, P.A., et al., Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *American journal of epidemiology*, 2000. 152(10): p. 897-907.
107. Bayanfar, Z., et al., Carotid intima-media thickness and plasma fibrinogen among subjects with metabolic syndrome: Isfahan cohort study, Iran. *ARYA atherosclerosis*, 2014. 10(5): p. 238.
108. Raynaud, E., et al., Relationships between fibrinogen and insulin resistance. *Atherosclerosis*, 2000. 150(2): p. 365-370.