

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRÜ
OLARAK ORTALAMA PLATELET HACMİ VE PLAZMA TAFİ DÜZEYİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Muammer BOR

KIRIKKALE
2010

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER RİSK
FAKTÖRÜ OLARAK ORTALAMA PLATELET HACMİ VE PLAZMA TAFİ
DÜZEYİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Muammer BOR

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Özcan ÇENELİ

KIRIKKALE
2010

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı: Dr. Muammer BOR

Çalışmanın Başlığı: Metabolik Sendromlu Hastalarda Kardiyovasküler Risk Faktörü Olarak Ortalama Platelet Hacmi ve Plazma TAFI Düzeyi.

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesinde “İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitim Programı” çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 02/11/2010

İmza:

Yrd. Doç. Dr. Özcan Çeneli
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
Jüri Başkanı

İmza:

Doç. Dr. Fahri Yakaryılmaz
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
Üye

İmza:

Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Demirci
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
Üye

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanması, yapılması ve yazı haline getirilmesinde desteğini, ilgisini ve yardımlarını esirgemeyen aynı zamanda uzmanlık eğitimime sonsuz katkıları olan sayın hocalarım tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Özcan ÇENELİ baőta olmak üzere, İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Fahri YAKARYILMAZ'a, Doç. Dr. Sefa GÜLİTER'e, Doç. Dr. Yakup EKMEKÇİ'ye ve Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Demirci'ye teşekkür ederim.

Bütün imkanlarını seferber ederek bugünlere gelmemi sağlayan ve bu anlamda tartışmasız en büyük paya sahip olan anneme, babama ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

Tezin yapım aşamasında emek sahibi olan kardiyoloji asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalıőmam ve uzmanlık eğitimim sırasında yanımda olan iç hastalıkları asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

ÖZET

**Metabolik Sendromlu Hastalarda Kardiyovasküler Risk Faktörü Olarak
Ortalama Platelet Hacmi ve Plazma TAFI Düzeyi,
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Uzmanlık tezi, Kırıkkale, 2010**

Metabolik sendrom (MS), insülin direnciyle başlayan, abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diyabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon gibi sistemik bozuklukların birlikteliği ile karakterize durumdur. MS kardiyovasküler hastalıklar için artmış riskle ilişkilidir. Bozulmuş fibrinoliz ve protrombotik durum MS'da patofizyolojik süreçler içerisinde yer almaktadır. Biz bu çalışmada, MS'lu hastalarda, fibrinolitik sistemin önemli bir inhibitörü olan aktive edilmiş trombinle aktive edilebilen fibrinoliz inhibitörü (TAFI) değerleri, platelet aktivasyonunun bir göstergesi olan ortalama platelet hacmi (MPV) ve erken aterosklerozun bir göstergesi olan karotis intima-media kalınlığı (İMK) arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Çalışmamıza Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran, 18-65 yaş arası International Diabetes Federation (IDF) kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı alan bilinen koroner arter hastalığı olmayan 50 hasta alındı. 30 sağlıklı gönüllü kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya alınan her katılımcının açlık kan şekeri (AKŞ), Total kolesterol, LDL, HDL, Trigliserit (TG), İnsülin direnci [Homeostasis Model Assessment Insulin resistance (HOMA-IR)] , MPV, TAFI ve karotis arter dopler ultrasonografisi ile karotis İMK ölçüldü.

Çalışmamızda insülin direnci; MS grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,001$). Çalışmada karotis İMK ile yaş, TG, bel çevresi ve beden kitle indeksi arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0,05$). MS grubunun karotis İMK, kontrol grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,064$). Metabolik sendrom grubu ile kontrol grubu arasında MPV, TAFI ve karotis İMK arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç olarak, metabolik sendromlu hastalarda TAFI, MPV ve karotis İMK ölçümleri sağlıklı gönüllülerden farklı değildi. Hasta popülasyonu

sayısının azlığı ve hasta grubunun yaş ortalamalarının görece genç olması çalışmamızın sınırlayıcı faktörleridir. Bu konuda, daha yüksek vaka sayılı ve daha ileri yaş gruplarında yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Metabolik sendrom, insülin direnci, ortalama platelet hacmi (MPV), trombince aktiveleştirilebilen fibrinoliz inhibitörü (TAFI), karotis intima media kalınlığı

ABSTRACT

Mean Platelet Volume and Plasma TAFI Level As Cardiovascular Risk Factors Among Patients with Metabolic Syndrome

Kirikkale University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine. Thesis of Speciality

Metabolic Syndrome (MS) is a condition beginning with insulin resistance, characterized by coexistence of systemic disorders including abdominal obesity, glucose intolerance or diabetes mellitus, dyslipidemia and hypertension. Metabolic syndrome is associated with increased risk for cardiovascular disease. Impaired fibrinolysis and prothrombotic state are involved in pathophysiological processes of MS. In this study, we were aimed at assessing associations between levels of activated thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFIa) known as an important inhibitor of fibrinolytic system, mean platelet volume (MPV) as an indicator of platelet activity and carotid intima-media thickness (cIMT) reflecting early atherosclerosis.

The study was performed on 30 healthy volunteers and 50 patients aged between 18-65 years who admitted to Kirikkale University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Outpatient Clinic, were diagnosed with MS according to International Diabetes Federation (IDF) criteria and known as not having coronary artery disease. Fasting glucose, total cholesterol, LDL, HDL, triglyceride (TG), insulin resistance [Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance" (HOMA-IR)], TAFIa plasma levels, MPV and cIMT (by Doppler ultrasonography) were evaluated in all participant who enrolled in the study.

Compared with control subjects, insulin resistance ($p < 0.001$) values were significantly higher in patients with MS. In the study, it was determined that ages, TG levels, waist circumference and body mass index (BMI) values of the participants were positively correlated with cIMT ($p < 0.05$). It was found that cIMT values of the patients with MS was higher compared to those of controls, but not significantly ($p = 0.064$). There were no statistically significant differences in TAFIa levels, MPV and cIMT between the two groups (for each comparison $p > 0.05$).

As a result, we have not found statistically significant difference in TAFIa, MPV ve cIMT values between MS patients and healty volunteers. Relatively small sample size and younger age were limiting factors of our study. There is a need for large-scale and new studies, to gain powerful data.

Key Words: Metabolic syndrome, insulin resistance, mean platelet volume (MPV), thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI), carotid intima-media thickness

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL VE ONAY.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VII
İÇİNDEKİLER.....	IX
KISALTMALAR.....	X
ŞEKİLLER, TABLOLAR, GRAFİKLER,	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Metabolik Sendrom.....	2
2.1.1. Metabolik Sendrom Tanı Ölçütleri.....	3
2.1.2. Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi.....	5
2.1.3. Metabolik Sendrom Patogenezi.....	7
2.1.4. Metabolik Sendromun Komponentleri.....	8
2.1.4.1. İnsülin Direnci.....	8
2.1.4.2. Obezite.....	11
2.1.4.3. Dislipidemi.....	13
2.1.4.4. Hipertansiyon.....	14
2.1.4.5. Proinflamatuvar Durum.....	16
2.1.4.6. Protrombotik Durum.....	16
2.1.4.7. Bozulmuş Fibrinoliz.....	17
2.2. TAFI.....	17
2.3. Ortalama Trombosit Hacmi (Mean Platelet Volume, MPV).....	21
2.4. Karotis İntima Media Kalınlığı.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ.....	38
7. KAYNAKLAR.....	39

KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACE-İ:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AKŞ:	Açlık kan şekeri
ALT:	Alanin aminotransferaz
APC:	Aktive protein C
aPTT:	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ARB:	Anjiyotensin reseptör blokeri
AST:	Aspartat aminotransferaz
BKİ:	Beden kitle indeksi
CRP:	C reaktif protein
DKB:	Diyastolik kan basıncı
GGT:	Gama Glutamil Transferaz
GP-Ib:	Glikoprotein I-b
GPIIb-IIIa:	Glikoprotein IIb-IIIa
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA:	Homeostasis model assessment
HOMA-IR:	HOMA modelinde insülin direnci
IDF:	International Diabetes Federation
IDL:	Ara yoğunluklu lipoprotein
İMK:	İntima-media kalınlığı
kDa:	Kilo dalton
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
METSAR:	Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
MI:	Miyokard infarktüsü
MPV:	Ortalama platelet hacmi
MS:	Metabolik sendrom
NCEP ATPIII:	National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III
NHANES III:	National Health and Nutrition Examination Survey
NO:	Nitrik oksit
NOS:	Nitrik oksit sentetaz

PAI-1:	Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PC:	Protein C
PON1:	Paraoksonaz-1
PT:	Protrombin zamanı
RR:	Rölatif risk
SKB:	Sistolik kan basıncı
SPSS:	Statistical Package for Social Sciences
TAFI:	Trombince aktifleştirilebilen fibrinoliz inhibitörü
TAFIa:	Aktive edilmiş TAFI
TEKHARF:	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Çalışması
TG:	Trigliserit
TM:	Trombomodulin
TNFa:	Tümör nekroz faktörü-alfa
t-PA:	Doku plazminojen aktivatörü
TURDEP:	Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması
TxA2:	Tromboksan A2
VLDL:	Çok düşük dansiteli lipoprotein
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER, TABLOLAR ve GRAFİKLER	Sayfa
Grafik-1: Farklı ülkelerde metabolik sendrom sıklığı	6
Grafik-2: METSAR verilerine göre ülkemizde metabolik sendrom prevalansı	7
Tablo-1: İnsülin direnci ile karakterize olan hastalıklar	11
Şekil-1: Koagülasyon sistemi ve fibrin yıkımı arasındaki denge	20
Tablo-2: Katılımcıların demografik ve bazı klinik özellikleri	29
Grafik-3: MS ve kontrol grubu arasında BKİ, BÇ, Ağırlık, Sistolik kan basıncı, Diyastolik kan basıncı, TG, LDL-Kol, HDL-Kol, Tot-Kol, AKŞ değerlerinin çubuk grafiği	30
Grafik-4: Metabolik sendrom ve kontrol grubunun HOMA-IR ve insülin düzeyleri	30
Grafik-5: MS'lu hastaların ve kontrol grubunun MPV düzeyleri	31
Grafik-6: Metabolik sendrom ve kontrol grubunun ortalama TAFI(%) düzeyleri	31
Grafik-7: MS ve kontrol grubunun Karotis İMK değerleri	32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik sendromun belirgin özellikleri; santral obezite, hipertansiyon, dislipidemi, glukoz intoleransı, vasküler inflamasyon ve protrombotik durumdur (1). Yapılan çalışmalar, metabolik sendrom bileşenleri içinde insülin direncinin, diğer bileşenler üzerinde etkisini ve metabolik sendrom patofizyolojisindeki kritik rolünü öne çıkarmaktadır (2). İnsülin direnci; hipertansiyon, dislipidemi, koagülasyon anormalliği, endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler hastalıkların oluşmasına zemin hazırlamaktadır (1).

Ortalama platelet hacmi [Mean platelet volume, (MPV)], aterosklerotik koroner kalp hastalıklarının patofizyolojisinde önemli rol oynayan platelet aktivasyonunun bir göstergesidir. Artmış MPV değerlerinin kardiyovasküler hastalık gelişimiyle ilişkili olduğu bildirilmektedir (3).

Trombince aktive edilebilen fibrinoliz inhibitörü [Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI)] fibrinolizi yavaşlatan bir karboksipeptidazdır. Son zamanlarda, plazma TAFI düzeyi yüksekliği ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimi arasında korelasyon olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmaktadır (4, 5).

Koroner arter hastalığına bağlı ani ölümlerden sonra yapılan çalışmalarda ateroskleroz gelişiminin sadece koroner arterlerle sınırlı olmadığı görülmüştür. Bu nedenle ultrasonografik olarak karotis intima-media kalınlığının (İMK) ölçümü, aterosklerotik plakların varlığı, kalsifikasyon derecesi ve arteriyel lümen çapları ile asemptomatik aterosklerotik hastalığın saptanmasında kullanılmaya başlanmıştır (6).

Biz bu çalışmada, metabolik sendromlu hastalarda fibrinolitik sistemin önemli bir inhibitörü olan aktive edilmiş TAFI (TAFIa) değerleri, platelet aktivasyonunun bir göstergesi olan MPV ve erken aterosklerozun bir göstergesi olan karotis intima-media kalınlığı arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Sendrom

Çağımızın hastalığı haline gelen metabolik sendrom, dünya genelinde obezite sıklığının artmasına paralel şekilde oldukça sık rastlanılan bir metabolik bozukluk olarak karşımıza çıkmaktadır (7). Metabolik sendrom, ortak genetik ve çevresel etkenlerin etkisi altında gelişen, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite ve insülin direnci gibi aterosklerotik risk faktörlerinin bir arada bulunması ile karakterize hastalıktır. Bunlar içinde insülin direncinin anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. İlk kez 1988 de Reaven, çeşitli risk faktörlerinin sıklıkla bir arada olduğuna dikkat çekmiş ve sendrom-X olarak adlandırdığı bu beraberliğin, kardiyovasküler hastalık gelişme riskini artırdığını belirtmiştir (8).

Aterosklerotik kalp hastalıkları için çoklu bir risk faktörü olan metabolik sendrom, aterojenik dislipidemi, kan basıncı ile glukoz düzeylerinde yükselme ve proinflamatuvar, protrombotik durumu içerir (9, 10).

Metabolik sendromlu çoğu kişide prediyabet veya tip 2 diyabetes mellitusa yatkınlığa neden olan insülin direnci vardır (10). Metabolik sendroma yatkınlık oluşturan faktörler arasında; yağ dokusu bozuklukları (tipik olarak abdominal obezite ile gösterilen), genetik-ırksal faktörler, yaşlanma ve endokrin hastalıklar bulunur. Metabolik sendrom çoğu zaman diğer medikal durumlar ile birliktelik gösterir. Bu medikal durumlar arasında, yağlı karaciğer hastalığı, kolesterol safra taşları, obstruktif sleep apne, polikistik over sendromu, gut, kas iskelet hastalıkları ve depresyon bulunur (9).

Metabolik sendroma eşlik eden aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski, sendromun bulunmaması ile karşılaştırıldığında yaklaşık 2 kat daha fazladır. Örneğin, 43 kohort çalışmasını içeren 172573 katılımcının incelendiği bir meta-analizde; metabolik sendromda kardiyovasküler hastalık ve ölüm için rölatif riskin (RR) 1,78 olduğu gösterilmiştir (11). Bu riskin geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin istatistiksel olarak düzeltilmesinden sonra bile devam ettiği görülmüştür (RR:1,54) (11).

Metabolik sendrom, diyabet için de prediktif bir değere sahip olup, tip 2 diyabetes mellitusu olmayan metabolik sendromlu hastalarda diyabet gelişme olasılığı yaklaşık 5 kat artar (12). Bununla beraber artmış kardiyovasküler risk aşikar diyabet gelişiminden uzun zaman önce mevcuttur (13).

Metabolik sendroma ilk tanımladığından bu yana birçok isim verilmiş olup, bu isimler aşağıda sıralanmıştır (14, 15).

- ❖ Aterotrombojenik sendrom
- ❖ Kardiyovasküler sendrom
- ❖ Kısmi kardiyovasküler risk faktör sendromu
- ❖ Ölümcül dördlü
- ❖ Beer-belly sendrom
- ❖ Dismetabolik sendrom
- ❖ Dismetabolik sendrom X
- ❖ İnsülin rezistans sendromu
- ❖ Metabolik kardiyovasküler sendrom
- ❖ Sendrom X
- ❖ Multipl metabolik sendrom
- ❖ Plurimetabolik sendrom
- ❖ Reaven's sendromu
- ❖ Metabolik sendrom

2.1.1. Metabolik Sendrom Tanı Ölçütleri

Metabolik sendromda etyolojik ve patofizyolojik tanımlamanın tam yapılamamış olmasına bağlı olarak, tanısal ölçütler bütünüyle netleşmemiştir. Metabolik sendromu tanımlayabilmek için farklı çalışma gruplarının oluşturduğu çok sayıda tanı ölçütü mevcuttur.

A- The International Diabetes Federation (IDF) metabolik sendrom tanı ölçütleri (2005) (16)

Bel çevresi artışına (topluma spesifik) ek olarak aşağıdakilerden en az iki ölçütün bulunması;

- Trigliserit ≥ 150 mg/dl veya tedavide
- HDL Erkeklerde < 40 Kadınlarda < 50 mg/dl veya tedavide
- Kan Basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya tedavide

- Açlık Kan Şekeri (AKŞ) ≥ 100 mg/dl veya diyabeti olanlar IDF, abdominal obezite için bel çevresini, Avrupa toplumunda erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm olarak belirlemiştir.

B- National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) Metabolik Sendrom Tanı Ölçütleri (2)

Aşağıda belirtilen ölçütlerden 3 veya daha fazlasının bulunması metabolik sendrom tanısı koydurur.

- Bel Çevresi Erkek > 102 cm, Kadın > 88 cm
- Açlık Kan Şekeri ≥ 110 mg/dl
- Kan Basıncı Sistolik ≥ 130 ve/veya Diyastolik ≥ 85 mmHg
- Trigliserit ≥ 150 mg/dl
- HDL-Kolesterol Erkek < 40 mg/dl, Kadın < 50 mg/dl

C- Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) Metabolik Sendrom Tanı Ölçütleri (17)

İnsülin direnci ve/veya bozulmuş açlık glukozu veya glukoz intoleransı veya Tip 2 diyabetes mellitus mutlaka gerekli olup aşağıdaki ölçütlerden 2 veya daha fazlasının bulunması metabolik sendrom tanısı koydurur.

- Hipertansiyon:
 - Sistolik Kan Basıncı ≥ 140 mmHg ve/veya Diyastolik Kan Basıncı ≥ 90 mmHg ve/veya
 - Antihipertansif tedavi
- Dislipidemi:
 - Trigliserit ≥ 150 mg/dl ve/veya
 - HDL-Kolesterol Erkek < 35 mg/dl, Kadın < 40 mg/dl
- Santral obezite:
 - Bel/Kalça oranı Erkek $> 0,90$, Kadın $> 0,85$
 - Beden Kitle İndeksi (BKİ) > 30 kg/m²
- Mikroalbuminüri

D- "European Group for the Study of Insulin Resistance" Metabolik Sendrom Tanı Ölçütleri (17)

- Diyabetik olmayan bireylerde, insülin direnci veya hiperinsülinemi ve aşağıdaki ölçütlerden en az ikisi:

- AKŞ \geq 110 mg/dl
- Kan Basıncı \geq 140/90 mmHg
- Trigliserit \geq 180 mg/dl veya HDL-Kolesterol $<$ 40 mg/dl
- Bel Çevresi Erkek \geq 94 cm, Kadın \geq 80 cm

E- American College of Endocrinology Metabolik Sendrom Tanı Ölçütleri (18)

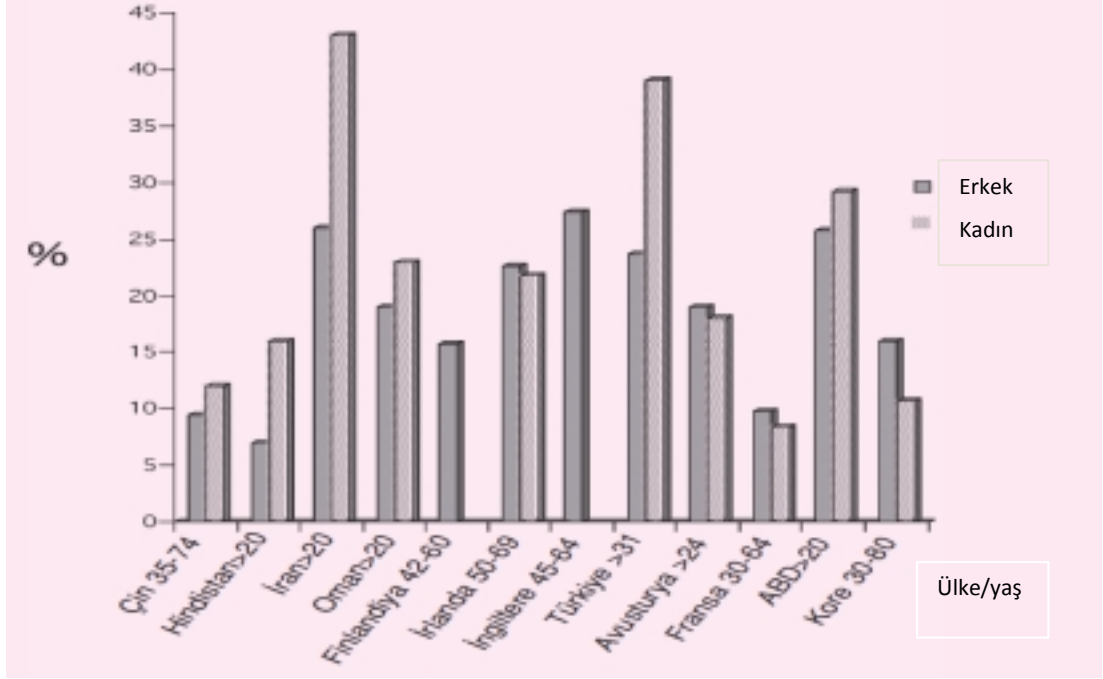
Yüksek riskli bireylerde; Beden kitle indeksi $>$ 25 kg/m² veya bel çevresi Erkek \geq 102 cm, Kadın \geq 88 cm ve aşağıdaki ölçütlerden en az ikisi

- AKŞ \geq 110 mg/dl; İkinci saat kan şekeri \geq 140 mg/dl
- Kan Basıncı \geq 130/85 mmHg
- Trigliserit \geq 150 mg/dl
- HDL-Kolesterol Erkek $<$ 40 mg/dl, Kadın $<$ 50 mg/dl

2.1.2. Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi

Metabolik Sendrom dünya çapında hızla yayılmakta ve özellikle neden olduğu kardiyovasküler komplikasyonlarla mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda gittikçe artan bir rol üstlenmektedir (grafik-1). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde son 40 yılda sıklığı 3 kat artan metabolik sendrom, günümüzde ABD'deki tüm erişkinlerin yarısını etkileyen bir sağlık sorunu haline gelmiştir (19) ve sıklığı artmaya devam etmektedir (20). Metabolik sendroma, normal glukoz toleransı olan erkeklerin %15'inde, kadınların %10'unda, bozulmuş açlık glukozu olan erkeklerin %64'ünde, kadınların %42'sinde, tip2 diyabeti olan erkeklerin %84'ünde, kadınların da %78'inde rastlanmaktadır (21).

Metabolik sendromun karakteristik özellikleri çocukluk çağlarında görülebilmekle birlikte prevalans en hızlı artışını orta yaşlarda göstermekte olup ve yaşlı nüfusta en yüksek değerlerine ulaşmaktadır (22).



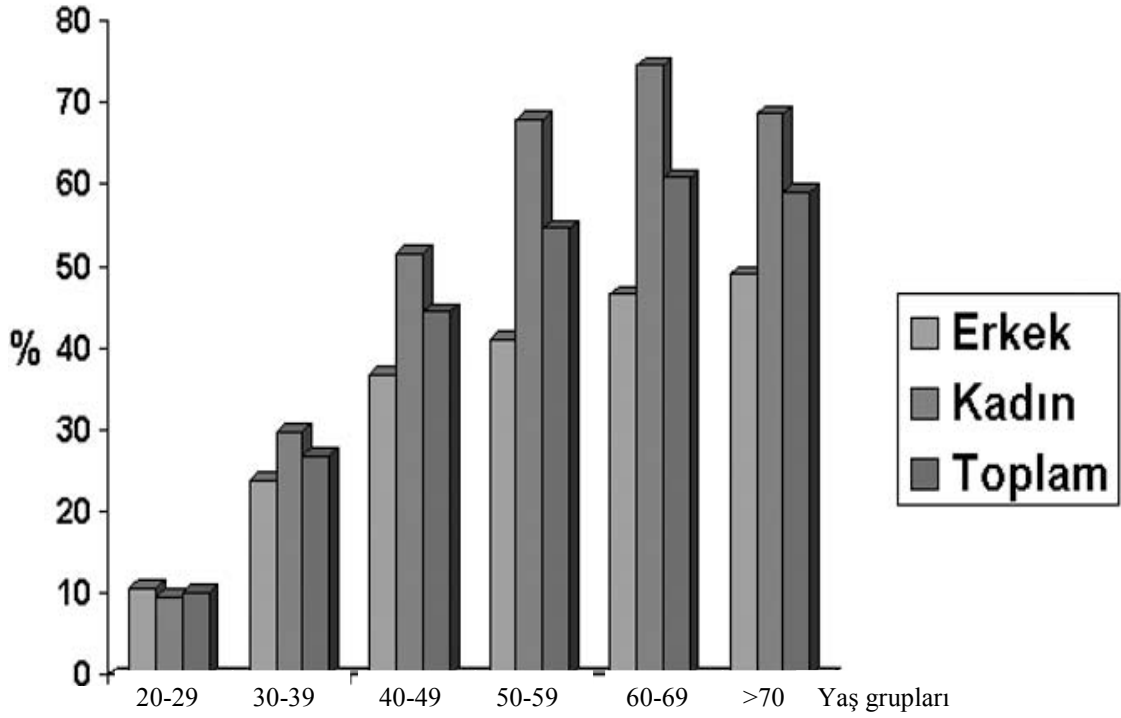
Grafik 1- Farklı ülkelerde metabolik sendrom sıklığı (7, 20, 23)

Metabolik sendromla ilgili Türkiye'de yapılan çalışmalar metabolik sendromun ülkemiz için ciddi bir tehdit oluşturduğunu göstermiştir. TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) verilerine göre ülkemizde 30 yaş ve üzeri erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %32.8 (erkeklerde %27, kadınlarda %38.6) bulunurken (24), METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması)'da 20 yaş ve üzeri yetişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %33.9 (erkeklerde %28, kadınlarda %39.6) olarak saptanmıştır (25). Aynı çalışmada kırsal (%33.9) ve kentsel (%33.8) kesimler arasında metabolik sendrom sıklığının benzer olduğu bulunmuştur (25).

Metabolik sendrom tanısı için NCEP-ATP III ölçütlerinin kullanıldığı bu iki çalışmada da metabolik sendrom prevalansının yaşla birlikte arttığı görülmüştür. METSAR'a göre erkeklerde 20-29 yaş arasında prevalans %10.7 iken; 70 yaş üzerinde metabolik sendrom prevalansı %49'a ulaşmaktadır. Kadınlarda ise 20-29 yaş arasında %9.6 oranında görülen metabolik sendrom sıklığı 60-69 yaşlarında %74.6 gibi yüksek rakamlara ulaşmaktadır (Grafik-2).

Türkiye'de kadınlarda metabolik sendrom prevalansının çok yüksek olması abdominal obezite sıklığı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu

bağlamda Türkiye’de abdominal obezite genel prevalansı %36.2 bulunurken; erkeklerde %17.2, kadınlarda ise prevalans %54.8’dir. Abdominal obezite sıklığı metabolik sendroma benzer şekilde yaş ile birlikte artmakta ve hemen her yaş grubunda kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulunmaktadır (22).



Grafik 2- METSAR verilerine göre ülkemizde metabolik sendrom prevalansı

Metabolik sendromun bu kadar yaygın olması ve önemli sağlık sorunlarını birlikte getirmesi nedeniyle, dünyada ve ülkemizde metabolik sendrom nedenlerini açıklığa kavuşturabilmek adına birçok çalışma yapılmaktadır.

2.1.3. Metabolik Sendrom Patogenezi

Genetik zemin varlığında, sedanter yaşam tarzı, “ayaküstü atıştırma” olarak dilimize çevirebileceğimiz “fast-food” alışkanlığı, sigara kullanımı ve özellikle stres, sendromun giderek daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (26).

Adiposit biyolojisi araştırmalarındaki ilerlemeler, subklinik inflamasyon, ve oksidatif stres gibi, metabolik sendroma katkıda bulunan insülin direncinin altında yatan asıl mekanizmaların anlaşılmasına yardımcı olmuştur (27).

Abdominal yağ dokusu artışı; insülin direnci, hiperglisemi, hipertansiyon, hiperlipidemi, protrombotik faktörler ve inflamasyon ile yüksek derecede ilişkilidir (28). Fazla kalori alımı ve insülin direnci serbest yağ asitleri salınımını artırır ve bu durum insülin etkisini daha fazla inhibe eder. Normalde insülin duyarlılığını artıran ve anti-inflamatuar olan adiponektin düzeyleri abdominal obezite ile birlikte azalır. Abdominal obezite ile ilişkili olarak salınan interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü alfa (TNF α) ve C-reaktif protein (CRP), inflamasyonun artmasına ve insülin direncinin ilerlemesine neden olur (29). Apo-B içeren lipoproteinlerin artışı aterogenezi başlatır (12). Aterojenik plak gelişimi düşük HDL düzeyleri, yüksek kan basıncı düzeyleri, yüksek kan glukoz düzeyleri ve inflamatuvar sitokinler tarafından hızlandırılır (30).

2.1.4. Metabolik Sendromun Komponentleri

2.1.4.1. İnsülin Direnci

Pankreas langerhans adacıklarında, beta-hücreleri tarafından üretilen insülin, A zincirinde 21, B zincirinde 30 aminoasit olmak üzere toplam 51 aminoasit içeren, 5.8 kDa molekül ağırlığında polipeptit yapıda bir hormondur. Molekül, birbirlerine disülfür bağı ile bağlanan 2 aminoasit zincirinden oluşmaktadır ve iki aminoasit zinciri birbirinden ayrıldığında molekül işlevini yitirir.

İnsülin karbonhidrat, yağ ve protein moleküllerinden enerji sağlama ve normal metabolizma için gerekli bir hormondur. Karaciğerde glukoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek glikojen depolanmasını sağlar. Kas ve yağ dokusunda ise glukozun tutulumu, depolanması ve kullanımını sağlar. İnsülinin diğer etkileri kaslarda potasyum transportunu, adipositlerde hücrenel farklılaşmayı, overlerden androjen üretiminin uyarılmasını ve böbrekte sodyum tutulmasını sağlamasıdır (31).

İnsülin etkisi, hedef hücrelerin membranındaki özel yüksek afiniteli glikoprotein yapısında olan transmembran reseptörleri ile etkileşime

girmesiyle başlar. Bunu, hedef hücrelerdeki taşıma, metabolik ve sentez yollarını içine alan anabolik hücre içi olaylar izler. İnsülinin pleiotropik etkileri arasında heksokinazın stimülasyonu, hücre içine aminoasit ve iyon girmesinin yanı sıra, glukoz taşıyıcıları, insülin benzeri büyüme faktörü reseptörleri ve transferrin reseptörleri gibi membranla ilişkili proteinlerin hücresel dağılımını sağlamak bulunur.

İnsülinin etki mekanizması 3 faza ayrılarak incelenebilir. Bunlar; insülin reseptöre bağlanması, hücre içi sinyal iletimi ve hormon efektör sistemleridir. Bu fazlardan herhangi birinde bozukluk olması insülin direncine neden olur (32, 33).

İnsülin direnci, belli bir düzeydeki insüline subnormal bir biyolojik cevap alınması veya glukoz homeostazisinde insülinin beklenen etkisinin bozulması ve insüline verilen yanıtta eksiklik olarak tanımlanabilir (34). Başka bir tanıma göre, insülin direnci; normal veya artmış düzeylerdeki insülin hormonuna verilen biyolojik yanıtın yeterli düzeyde olmaması ile karakterize klinik durumdur (35). Metabolik yönden insülin direnci, insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin azalması veya insüline karşı hücre düzeyinde normaldeki duyarlılığın azalması olarak da tarif edilebilir. Klinik açıdan ise kişinin günlük metabolik fonksiyonlarını fizyolojik olarak sürdürebilmesi için pankreastan salgılamak zorunda olduğu insülin miktarını aşan düzeyde insülin üretmek ya da kullanmak zorunda kalmasıdır (36).

Metabolik sendrom ilk tanımlandığı günden beri, patogenezindeki birlikteliğinden olsa gerek, her zaman insülin ve insülin direnci ile birlikte değerlendirilmiştir. Bu durum bir dönem metabolik sendromun 'İnsülin Rezistans Sendromu' olarak adlandırılmasına neden olmuştur (37).

Günümüzde hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, obezite, dislipidemi, glukoz intoleransı fizyopatolojisinde temel etken olan insülin direnci, toplumun %25'inde bulunmaktadır (1). İnsülin direnci, metabolik sendrom ve tip 2 diyabetes mellitusun doğal seyirinde anahtar patofizyolojik süreçtir. İnsülin direnci, beta hücre disfonksiyonu gelişinceye kadar sürdürülen kompensatuar bir hiperinsülinemiye neden olur. Beta hücre disfonksiyonu geliştiğinde ise, artan insülin direncine kompensatuar yanıt yetersiz kalır ve

tip 2 diyabetes mellitus tanısı koyduracak hiperglisemi düzeylerine neden olur (38). İnsülin direnci her ne kadar insüline duyarlı dokularda (kas ve yağ dokusu) insülinle indüklenen glukoz transportundaki bozulma olarak tanımlanabilirse de klinik sonuçlarıyla ateroskleroz ve endotel disfonksiyonuna da neden olmaktadır (35).

Ayrıca insülin direnci, Tablo 1'de özetlendiği gibi primer, sekonder veya genetik sendromlarla ilişkili olarak da görülebilir.

Tip 2 diyabetes mellituslu hastaların hemen hemen tamamında insülin direnci olmasına karşın, henüz diyabetin gelişmediği ancak metabolik sendroma sahip olan çok daha fazla sayıda hastada insülin direnci gösterilmiştir (39). Tip 2 diyabetes mellitusu olan hastalarda, bu duruma diğer metabolik sendrom faktörlerinin eklenmesi gelecekte aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimi için daha yüksek bir risk beklentisi oluşturmaktadır (40).

İnsülin direncini saptamak için pek çok yöntem geliştirilmiştir. DeFronzo ve arkadaşlarının geliştirdiği hiperinsülinemik-öglisemik insülin klemp tekniği "altın standart" olarak kabul edilmektedir (41). Bu teknikte sabit bir plazma insülin düzeyi sağlamak için dışarıdan insülin infüzyonu yapılırken, diğer taraftan 5 dakikalık aralarla plazma glukozu ölçülerek glukoz infüzyonu yapılır ve glukoz düzeyi belli düzeyde tutulmaya çalışılır. Belli bir zaman aralığında infüzyon yapılan total glukoz miktarı insülin etkisinin bir göstergesidir. İnsülin direnci bulunan kişiler bazal plazma glukoz düzeylerini devam ettirebilmek için daha az glukoz infüzyonuna ihtiyaç duyarlar. Bu yöntemin dezavantajları, beta hücre duyarlılığını göstermemesi, pahalı, zaman alıcı ve kompleks olmasıdır. Bu nedenle kullanımını deneysel çalışmalarla sınırlı kalmıştır. Bundan dolayı insülin direncini saptayabilecek kullanımı daha kolay yeni yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır. "Homeostasis model assessment" (HOMA), minimal model, "continuous infusion of glucose with model assessment" (CIGMA), "açlık insülin düzeyi ölçümü" en çok üzerinde durulan tekniklerdir. Her birinin ayrı avantaj ve dezavantajı vardır.

Matthews ve arkadaşları tarafından 1985'de tanımlanan HOMA, insülin direncinin yanı sıra beta hücre disfonksiyonu da gösteren, diğer

yöntemlerle kıyaslandığında uygulaması kolay bir testtir. Bu yöntemle insülin direnci, açlık plazma glukozu ve açlık insülin düzeyi kullanılarak hesaplanır. HOMA testi kullanılarak belirlenen ile hiperinsülinemik-öglisemik insülin klomp tekniği ile belirlenen insülin direnci sonuçları arasında kuvvetli korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (42). Bu yöntemde insülin direnci aşağıdaki formüle göre hesaplanır:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Açlık glukozu (mmol/L)} \times \text{Açlık insülini (}\mu\text{U/ml)}] / 22,5$$

Primer insülin direnci	Sekonder insülin direnci	Genetik sendromlarla ilişkili insülin direnci
<ul style="list-style-type: none"> • Metabolik sendrom • Tip 2 Diyabetes Mellitus • Gestasyonel Diyabetes Mellitus • Tip A ciddi insülin direnci • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendelhall Sendromu • Leprechaunism • Hipertansiyon • Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık 	<ul style="list-style-type: none"> • Obezite • Hiperlipidemi • Tip1 Diyabetes Mellitus • Gebelik • Akut stres/ hastalık • Feokromositoma • Cushing Sendromu • Akromegali • Hipertiroidi • Karaciğer Sirozu • Böbrek Yetmezliği 	<ul style="list-style-type: none"> • Werner Sendromu • Sitogenetik bozukluklar (Down, Turner, Klinefelter) • Friedreich ataksisi • Ataksi telenjipektazi • Muskuler distrofiler • Alstrom Sendromu • Psedo-Refsum Sendromu • Laurence-Moon-Biedl Sendromu • Diğer nadir herediter nöromuskuler bozukluklar

Tablo 1: İnsülin direnci ile karakterize olan hastalıklar (43)

2.1.4.2.Obezite

Obezite, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan, metabolik sendroma paralel şekilde, tüm dünyada giderek sıklığı artan yaşam kalitesini ve süresini azaltan bir hastalıktır. Vücuttaki yağ oranının artması, obezite olarak değerlendirilmektedir. Sosyal, davranışsal, kültürel, fizyolojik, metabolik ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu geliştiği

düşünülmektedir (44, 45). Beden kitle indeksi (kg cinsinden vücut ağırlığı / metre cinsinden boyun karesi) obezitenin sınıflandırılmasında kullanılmaktadır. Abdominal adipozite ile obezitenin metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonları arasında güçlü bir ilişkinin gösterilmesi nedeniyle BKİ ile birlikte bel çevresi ölçümünün vücut yağ dağılımının belirlenmesi için gerektiği öne sürülmüştür (46). Bel çevresi ölçümü abdominal yağ içeriğinin ölçümünde kullanılan basit ve pratik bir antropometrik ölçüm yöntemidir. Beden kitle indeksi 30 kg/m² ve üzerinde olan kişilerde özellikle kardiyovasküler hastalık olmak üzere tüm sebeplere bağlı mortalite riski artmaktadır (44, 45, 47).

Gözlensel çalışmalarda görülmüştür ki; fazla kilo, obezite ve aşırı abdominal yağlanma ile koroner kalp hastalığı risk faktörleri arasında yakın bir ilişki vardır. Bu aterosklerotik risk faktörleri arasında hipertansiyon, total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit, fibrinojen, insülin düzeylerinde artış ve HDL-kolesterol düzeyinde azalma yer almaktadır. Abdominal obezitesi olan bireylerde fibrinolitik aktivitede bozulmaya yol açan plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) düzeyinde artma görülmektedir (48, 49).

Son zamanlardaki çalışmalarda, BKİ'deki artış ile beraber miyokard infarktüsü (MI) ve koroner kalp hastalığına bağlı ölümün arttığı görülmektedir. Vücut ağırlığındaki her 5-8 kilogram artış ile beraber koroner kalp hastalığı (nonfatal MI ve ölüm) riski %25 artmaktadır (50, 51). Framingham kalp çalışması da dahil birkaç çalışmada konjestif kalp yetersizliği gelişimi bakımından obezitenin önemli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür (52-54). Obezite ile birlikte sol ventrikül kitlesinde anormal artış saptanmaktadır (54).

Türkiye'de yapılan TURDEP (Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması) çalışmasında obezite prevalansı erkeklerde %13, kadınlarda %30, genel popülasyonda ise %22 olarak bulunmuştur. Santral obezite prevalansı ise %34 olarak saptanmıştır (55). Konya'da yapılan bir çalışmada fazla kilolu olma oranı %34,2; obezite oranı %23,7 saptanmış, diğer çalışmalarda olduğu gibi kadınlarda obezitenin erkeklere göre daha sık görüldüğü belirlenmiştir (56).

Obezite ve metabolik sendrom prevalansı birbirine paralel artış göstermiş, NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre; normal ağırlıklı olanlarda metabolik sendrom sıklığı %5 bulunurken, obez grupta % 60 olarak bulunmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde NCEP ATP III ölçütleri baz alınarak yapılmış olan bu çalışmada ortalama metabolik sendrom sıklığı ABD de %22 olarak bulunmuştur (57).

Günümüzde sedanter yaşam tarzı, fizik aktivitenin azalmasıyla birlikte, beslenme alışkanlıklarında yağların ve karbonhidratların fazlaca tüketilmesi sonucu, obezite sıklığı ve bununla birlikte metabolik sendrom sıklığı artmaktadır (58). Yağ dokusunda, kas, karaciğer ve pankreas beta hücrelerinde biriken aşırı yağ kütlesinin neden olduğu biyokimyasal değişiklikler metabolik sendromun ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır. Yağ dokusu enerji depolamasına ek olarak glikoz metabolizması, lipid metabolizması, fibrinolitik sistem ve vasküler hemostazı etkileyen adipokin olarak isimlendirilen proteinleri salgılama özelliği taşır. Bu adipokinlere leptin, rezistin, TNF α , IL-6, adiponektin, PAI-1 örnek verilebilir (58).

2.1.4.3. Dislipidemi

Metabolik sendrom ve abdominal yağ birikimi ile birlikte görülen lipid metabolizmasındaki değişiklikler; hipertrigliseridemi, azalmış HDL kolesterol düzeyi, küçük ve yoğun LDL partiküllerinde artışı içerir. Serum trigliserit, küçük-yoğun LDL partiküllerinde yükselme ve HDL kolesterol düzeyinde azalma, aterojenik lipoprotein fenotipi veya kısaca "lipid triadı" olarak adlandırılmaktadır ve koroner arter hastalığı riskinde önemli derecede artışla ilişkilidir (59). Lipid triadı; klasik olarak bilinen ve koroner arter hastalığı ile ilişkisi çok sayıda çalışma ile kanıtlanmış olan düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeylerinde yükselme ile ilişkili değildir. Aterojenik dislipidemi izole LDL yüksekliğinden daha sık olarak görülmektedir ve metabolik sendromun diğer bütün klinik bulgularından daha önce ortaya çıkmaktadır (60).

Abdominal obezitede görülen dislipidemisinin diğer özellikleri yükselmiş çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), azalmış HDL-2 kolesterolü içerir (61).

İnsülin direnci olduğunda visseral adipoz doku lipolitik hormonların metabolik etkilerine daha duyarlıdır (62). İnsülin direnci ve abdominal obezitede görülen hipertrigliseridemi, trigliseritten zengin VLDL partikülerinin fazla miktarda sekresyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Hepatik serbest yağ alımındaki artış apolipoprotein-B (apo-B)-100 sekresyonunu artırmaktadır. Apo-B VLDL, ara (intermediate) yoğunluklu lipoprotein (IDL) ve LDL gibi aterojenik lipoproteinlerin yapısal proteinidir. Bu lipoproteinlerin hepsi bir Apo-B molekülü içermektedir ve plazma Apo-B düzeyleri kandaki toplam aterojenik partiküllerin miktarını yansıtmaktadır (61).

Serbest yağ asitlerinin karaciğere gelmesi ile birlikte karaciğerde trigliserit ve trigliseritten zengin-VLDL sentezi için substrat artmış olur. Trigliseritten zengin VLDL, küçük yoğun LDL dönüşümünü sağlar. Arteriyel duvarda birikir ve oksidasyona eğilimi artar. Dolaşımda serbest yağ asidi konsantrasyonunun artışı endotel disfonksiyonuna neden olur. Nitrik oksit sentetaz (NOS) yolu ile endotel bağımlı vazodilatasyon fonksiyonu bozulur. İnsülin direnci ile birlikte dislipidemi, hipertansiyon, hiperkoagülabilite ve proinflamatuvar aktivite endotel hasarına ve ateroskleroz ile makrovasküler hastalığa yol açar. Dolaşımda adezyon moleküllerinde, asimetrik dimetil arginin (endotelial NOS'ın endojen inhibitörü), plazminojen aktivatör inhibitörü-1, fibrinojen, CRP düzeylerinde ve lökosit sayısında artış vasküler hasarın oluşmasına katkıda bulunmaktadır (62).

2.1.4.4. Hipertansiyon

Metabolik Sendromlu hastaların 1/3'ünde hipertansiyon bulunur. Hipertansiyon, insülin direnci ve vasküler hastalıkların gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Endotel fonksiyonu üzerinde nitrik oksit (NO) gibi mediatörler etki gösterebilir. Metabolik sendromun bileşenleri olan obezite ve insülin direncine bağlı gelişen hiperinsülinemide sempatik aktivite artışına bağlı böbreklerden su ve tuz geri Emilimi artmıştır. Obezlerde, özellikle android obezitede inflamasyonun artışı, aterojenik dislipidemi, protrombotik süreçler hipertansiyon oluşumuna katkıda bulunurlar.

Metabolik sendromda yağ dokusundan salgılanan leptin, adiponektin, sitokinler ve renin-angiotensin sistem ile ilgili maddelerin salınım ve aktivite

değişimleri; insülin direnci ve hiperinsülinemiye bağlı olarak nitrik oksit yapımının azalması hipertansiyon nedeni olabilir. Sempatoadrenal aktivitenin artışı yanında stres ve limbik-hipotalamo-hipofizer adrenal aks aşırı duyarlılığı da metabolik sendromda hipertansiyona neden olan temel mekanizmalardandır (63, 64). Hipertansiyon hastalarında birincil olarak insülin direncini tedavi etmenin kan basıncını düşürmede yararlı olabileceği gösterilmiştir (65, 66).

Metabolik sendromlu hastalarda hedef kan basıncı düzeyleri sistolik 130 mmHg'nın ve diyastolik 85 mmHg'nın altıdır (67). Bu hedef değerlere ulaşmak için öncelikle yaşam tarzının düzenlenmesi yönünde çaba göstermek gerekir (68, 69). Yaşam tarzı değişikliği sadece kan basıncını düşürmekle kalmaz, diğer metabolik sendrom parametrelerinin düzeltilmesine de önemli katkı sağlar. Metabolik sendromun oluşumunda yaşam tarzının önemli bir yeri olmasından dolayı bu hasta grubunda yaşam tarzı değişikliklerinin sağladığı yarar çok belirgindir. Ancak, metabolik sendromlu hastalarda tek başına yaşam tarzının düzenlenmesiyle hedef kan basıncına ulaşmak çoğu zaman olası değildir.

Metabolik sendromlu hastaların yüksek kardiyovasküler risk altında olmalarından dolayı çoğunlukla ilaç tedavisine gerek duyulmaktadır. Bu hasta grubunda renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini bloke eden anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-İ) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ilk seçenek olarak düşünülmelidir (70). Bu ilaç grubunun tercih edilmesinin esas nedenleri diğer antihipertansif ilaçlara kıyasla diyabet gelişimini azaltmaları ve metabolik sendromlu hastalarda sık görülen mikroalbuminüri, sol ventrikül hipertrofisi ve arteriyal "stiffness" (katılık) gibi organ hasarları üzerinde olumlu etki sağlamalarıdır. Kan basıncının ACE-İ ya da ARB tedavisine rağmen kontrol edilememesi durumunda tedaviye bir kalsiyum antagonistinin (dihidropiridin ya da dihidropiridin dışı) eklenmesi uygun görülmektedir (metabolik olarak nötral olmaları ve organ hasarı üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle). Metabolik sendromlu hastalarda hipertansiyon tedavisinde amaçlanan kan basıncı düzeylerine ulaşmak için genellikle birden fazla antihipertansif ilacın kullanılması gerekir. Renin-

anjiyotensin-aldosteron sistemini bloke eden ACE-İ veya ARB ile kalsiyum antagonistlerinin ve/veya diüretiklerin kombinasyonu en uygun seçenek olarak görünmektedir (70).

2.1.4.5. Proinflamatuvar Durum

Metabolik sendromun inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda metabolik sendromun risk faktörlerini arttıran adipokinlerin yapımının arttığı gösterilmiştir (71). Yağ dokusunda bulunan makrofajların, lokal ve sistemik dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinlerin kaynağı olabileceği öne sürülmektedir (72). Yağ dokusunda, kasta ve karaciğerdeki insülin direncinin; proinflamatuvar sitokinler ile anti-inflamatuvar sitokin adiponektinin relatif eksikliği ile ilişkili olmasının yanı sıra bunların yaptığı zararların direkt sonucu olabileceğine dair bulgular da vardır (71, 72).

2.1.4.6. Protrombotik Durum

Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık açısından bir çok risk faktörünün yanı sıra protrombotik durumu da içerir. Protrombotik durum aterosklerotik sürecin alevlenmesi ve gürültülü klinik tabloların oluşumunda çok önemli rol oynar.

İnsülin direnci olan hastalarda arteriyel trombozu ve inflamasyonu uyaran koagülasyon faktörlerinde değişiklikler meydana gelir (73). Yaygın olarak endotel hücrelerinin aktivasyonu, LDL oksidasyonunun uyarımı, faktör VII, IX, X, protrombin ve PAI-1 düzeylerinde artma metabolik sendromdaki protrombotik durumun nedenlerinden başlıcalarıdır (74).

Obez hastalarda hem fibrinojen düzeyi hem de adipoz doku tarafından salgılanan PAI-1 düzeyi artmıştır. Bu durum hem aterogenezi hızlandırır hem de akut koroner olayların gelişimine neden olan trombüs oluşumuna eğilim yaratır. Bu hastalarda muhtemelen diğer koagülasyon faktörlerinde de artış vardır (1).

Paraoksonaz-1 (PON1); gerek HDL'nin aterosklerozdan koruyucu etkisine katkıda bulunarak, gerekse lipoprotein peroksidasyonunu ve LDL kolesterolün oksidasyonu önleyerek, aterosklerotik süreçte koruyucu bir role sahip olduğu düşünülen bir antioksidan bir enzimdir. PON1 düzeylerinin; kardiyovasküler hastalığı olanlarda, sigara içenlerde, hiperkolesterolemide,

ileri yaşta, obezitede, menopozda ve böbrek yetmezliğinde azaldığı ortaya konulmuştur (75). Tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda PON1 aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (76). Metabolik sendromlu hastalar ile hasta olmayan bireyler karşılaştırıldığında metabolik sendromlu hastaların serum PON1 aktivitesinin anlamlı bir şekilde azaldığı ve lipid peroksit konsantrasyonunun anlamlı bir şekilde arttığı bulunmuştur (77).

2.1.4.7. Bozulmuş Fibrinoliz

Bozulmuş fibrinoliz metabolik sendromun en önemli özelliklerinden biridir. Fibrinoliz kontrolü, doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve PAI-1 arasındaki sıkı denge ile sağlanmaktadır. PAI-1'in görevi t-PA gibi plazminojen aktivatörlerini inhibe ederek fibrin degrading oranını kontrol etmektir. Beden kitle indeksi ile artmış fibrin yıkımı arasındaki ilişki büyük kohort çalışmalarında gösterilmiştir (78). Epidemiyolojik çalışmalarda yüksek PAI-1 düzeyleri ve artmış kardiyovasküler risk arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Fizyolojik şartlarda PAI-1 salınımı insülin, serbest yağ asitleri ve kronik inflamasyon ile uyarılmaktadır. Artmış insülin direnciyle birlikte olan metabolik sendromda tromboza eğilim ve fibrinolitik sistemde bozulma olmaktadır. Bu durum koagülasyona ve yine artmış bir fibrinolitik inhibisyona sebep olmaktadır. Bu süreçte birçok hemostatik faktörün rolü vardır. Bunlar arasında üzerinde en çok durulan fibrinojen ve PAI-1'dir. Her ikisinin de yüksek düzeyleri aterosklerotik kalp hastalıklarının artmış riskiyle ilişkilidir.

Bunun yanı sıra, son yıllarda metabolik sendromla hemostaz parametreleri arasındaki ilişki fibrinolitik aktiviteyi azaltan TAFI üzerine yoğunlaşmıştır (79).

2.2. TAFI

Son yıllarda fibrinolitik sistemde yeni bir fibrinolitik inhibitör olan TAFI (Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor); EC 3. 4. 17. 20 tanımlandı. TAFI, koagülasyon ve fibrinoliz arasındaki ince ayarında anahtar rol almaktadır. Bir karboksipeptidaz olan TAFI, metalloproteinaz enzim ailesinin üyesidir. TAFI karaciğerde sentezlenir ve 60 kDa ağırlığında insan plazmasında tek zincir halinde bulunan bir proteindir. Plazmada ortalama konsantrasyonu 13,4 µg/dL'dir (80).

TAFI fibrinolizin down regülasyonunu sağlayan, koagülasyon sistemi tarafından üretilmiş trombinin aktive ettiği bir enzimdir. Bundan dolayı TAFI'nin koagülasyon sistemi ile fibrinolizin regülasyonunda önemli bir rolü olduğu düşünülür. Farklı gruplar tarafından TAFI'nin bağımsız olarak saptanması aynı protein için farklı adlandırmalara neden olmuştur. Bu nedenle literatürde aktive edilmiş TAFI'ye (TAFIa) karboksipeptidaz-B, karboksipeptidaz-R veya karboksipeptidaz-U, zimojen olan TAFI'ye ise prokarboksipeptidaz-B, prokarboksipeptidaz-R, prokarboksipeptidaz-U olarak isim verildiği de görülür (81).

Kişiler arasında TAFI düzeyleri önemli ölçüde değişkenlik gösterir. Pıhtı lizis zamanında bireysel farklılıklar, TAFI düzeylerindeki değişiklikten kaynaklanabilir (82). İn vitro insan plazma modelinde yapılan çalışmalarda, TAFI varlığında pıhtı lizis zamanının, TAFI'nin yokluğundaki pıhtı lizis zamanıyla kıyaslandığında, 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (83).

TAFI'nin TAFIa formuna dönüştürülerek aktive edilmesi, bu enzimin Arg⁹²-Ala⁹³ arasındaki peptit bağının ayrılması ile gerçekleşir. Enzim yapısından aktivasyon peptidinin ayrılması, enzimin izoelektrik noktasının pH 5'den pH 8'e değişmesine neden olur ve proteini önemli ölçüde daha bazik ve daha az çözünür hale getirir (84).

TAFIa enzimatik olarak kararsız yapıdadır ve enzimin yarı ömrü 37°C de 1,4-15 dakika arasında değişmektedir (85, 86).

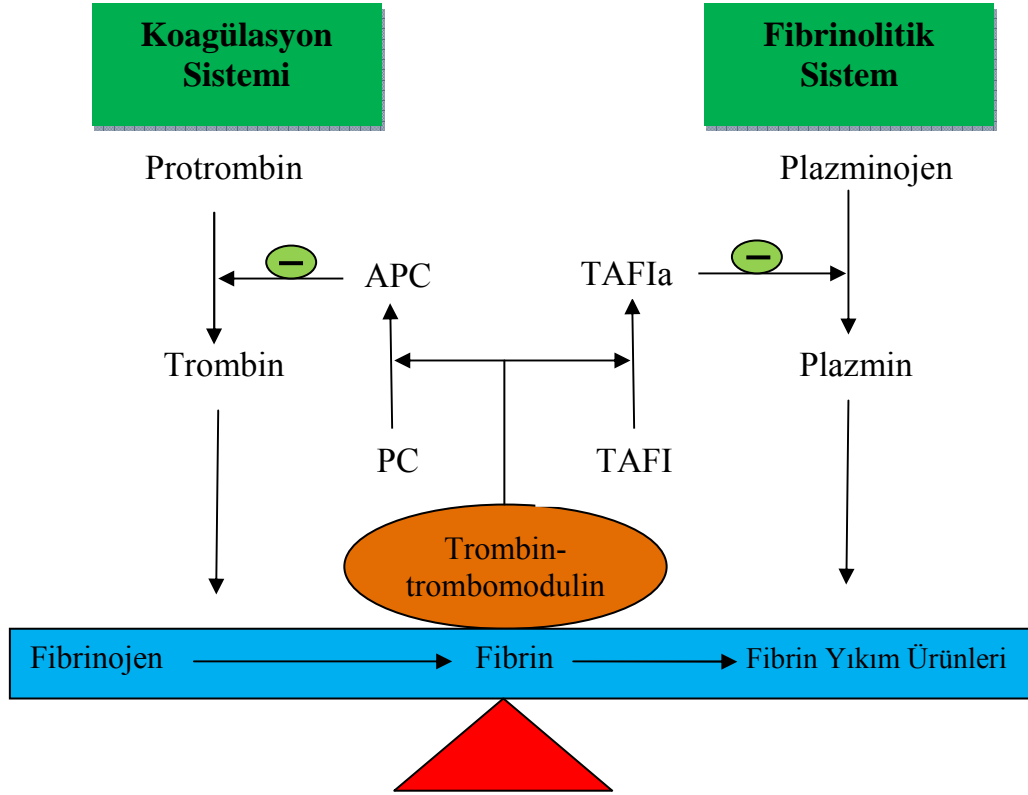
TAFIa doğrudan geri dönüşümsüz inhibisyon yerine plazmin üretimi için fibrin kofaktör fonksiyonunu module ederek fibrinolizi inhibe eder. TAFI'nin keşfi koagülasyon ve fibrinoliz arasında karşılıklı regülasyonun anlaşılmasını büyük ölçüde kolaylaştırmıştır (81). İn vivo olarak TAFI, birkaç farklı yolla aktive edilmektedir ve trombin/trombomodulin kompleksi en iyi aktivatörü olarak görülmektedir.

Trombin tarafından TAFI'nin aktivasyonu trombomodulin varlığında fazlasıyla artar. TAFI aktivasyonu iki farklı şekilde olabilir:

- 1) Trombomodulin varlığında, görece düşük trombin konsantrasyonları ile,
- 2) Trombomodulin yokluğunda, intrinsik koagülasyon yolağı ile üretilen görece yüksek trombin konsantrasyonları ile (86).

TAFIa kısmen degrave olmuş olmuş fibrinden, C-terminal lizin rezidülerinin proteolizi ile oluşan plazminojenin bağlanma yerlerinin sayısını azaltarak, tPA aracılı plazminojen aktivasyonunu ortadan kaldırır (81). Bundan dolayı TAFI'nin aktivasyonu koagülasyon dinamiklerine duyarlıdır.

TAFI, Trombomodulin-Trombin kompleksi ile çok etkin bir biçimde aktive edildiği için, trombin yapımı ve endoteldeki trombomodulin konsantrasyonu, TAFI aktivasyonunun en önemli düzenleyicisidir. Trombomodulin-Trombin kompleksi konsantrasyona bağlı olarak hem TAFI, hem de Protein C (PC)'yi birlikte aktive edebilir (Şekil 1). Bununla birlikte düşük konsantrasyonlarda Trombomodulin TAFI aktivasyonunu arttırırken; yüksek konsantrasyonda ise Trombomodulin Protein C aktivasyonunu arttırır, böylece trombin oluşumunu azaltır ve sonuçta TAFI aktivasyonunu da azaltmış olur (87). TAFI'nin trombin tarafından aktifleştirilmesi Trombomodulin (TM) varlığında 1250 kat artar. Diğer taraftan TM, Protein C'nin trombin tarafından aktivasyonunu da hızlandırır (88).



Şekil-1: Koagülasyon sistemi ve fibrin yıkımı arasındaki denge. Koagülasyon sistemi en sonunda fibrinojeni fibrine dönüşümünü katalizleyen trombini oluşturur. Fibrinolitik sistem ise fibrinin çözülmesini sağlayan plazmin üretir. Trombin-trombomodulin kompleksi bir yandan aktive protein-C (APC) tarafından üretilmiş trombin formasyonunun down regülasyonunu sağlarken; diğer yandan ise TAFIa dönüşümü sağlayarak fibrinolizi baskılar (89)

TAFIa, fibrinolizin regülasyonundaki rolü yanı sıra, bradikinin, anafatoksinler (C3a ve C5a), aneksin II ve osteopontin gibi inflamatuvar mediatörlerin inaktivasyonuna da katkıda bulunmaktadır (90-93).

Metabolik sendrom, prokoagulan duruma yol açan koagülasyon/fibrinolitik sistem anormallikleriyle seyrederek ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için kuvvetli bir risk faktörüdür. Yüksek TAFI düzeylerinin, iskemik inme riskini artırdığı (94), koroner kalp hastalıkları için önemli risk oluşturduğu (95) gösterilmiştir. Stabil angina pectoris'te ve anjiyografi ile belirlenmiş koroner arter hastalığında plazma TAFI düzeylerinin arttığı bulunmuştur (96, 97). Metabolik Sendrom'da gözlenen yüksek TAFI

düzeylemelerinin, fibrinolizi yavaşlattığı, hastalığa ivme kazandırdığı öne sürülmüştür (79).

2.3. Ortalama Trombosit Hacmi (Mean Platelet Volume, MPV)

Elektronik ölçüm yapan hemogram sayaçlarından önce ortalama trombosit hacmi, ortalama eritrosit hacmine benzer şekilde, hematokrit tipi mikrosantrifüj tüpünde ölçülen plateletlerin trombosit sayısına bölünmesi ile tespit edilirdi. Günümüzde değişik hücre boyutlarının elektronik hücre sayıcılarında başarılı bir şekilde ölçülmesi, ortalama trombosit hacminin, klinikte ve araştırmalarda sıklıkla değerlendirilmesine olanak sağlamıştır.

Ortalama trombosit hacmi trombosit işlevi ve aktivasyonunun bir göstergesidir (98). Trombositlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri trombosit büyüklüğüyle ilişkili bulunmuştur (99). Büyük trombositler küçük trombositlere göre daha adezivdir, agregasyona daha eğilimlidir ve hemostazın sağlanmasında daha etkilidir (100). Daha büyük trombositlerin daha aktif olması nedeniyle MPV'nin, artmış kardiyovasküler hastalık riskinde bir gösterge olabileceği ileri sürülmüştür. Çeşitli çalışmalarda da MPV'nin aterosklerotik hastalıklar için bir gösterge olabileceği belirtilmiştir (101).

Koroner arterlerdeki aterosklerotik plak rüptürü sonrası görülen miyokard infarktüsüne yol açan trombüs formasyonunda, trombositler oldukça önemli rol oynarlar. Ortalama trombosit volümünün (MPV) yüksekliği daha reaktif ve büyük trombositlerin varlığını gösterir; bu da miyokard infarktüsü için bir risk faktörü olabilir (102).

Ortalama platelet hacminin (MPV), sadece aterosklerozda değil, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, son dönem böbrek yetmezliği ve obezite gibi ateroskleroz için risk faktörlerinin varlığında da arttığı bulunmuştur (101, 103).

Hematoloji laboratuvarlarında MPV, antikoagüle edilmiş kanda ölçülür (104). Normal aralığı 4,5-8,5 fL [femtolitre ($=10^{-15}$ L)]'dir (ortalama 6,5 fL). MPV değerleri genç erişkinlerde ve çocuklarda daha yüksektir(98).

Trombositler boyut, yoğunluk, yaş ve metabolik fonksiyonlar olarak büyük ölçüde heterojenite gösterirler (105-107). Yüksek MPV değerleri,

trombopoetik strese karşı yanıt olarak megakaryositik büyümeyle ilişkilidir. Büyük trombositler, stres trombositleri olarak da tarif edilebilir (105).

MPV periferik trombosit yıkımının arttığı durumlarda artar, trombosit üretiminin bozulduğu durumlarda ise azalır (107). Genç trombositler büyük, yoğun ve daha aktiftirler (107). Genç trombosit üretiminin arttığı durumlar, artmış yıkım ve yeni üretilen hücrelerin ani salınımının sonucu olarak makrotrombositozla birlikte (98, 108).

Daha büyük trombositlerin daha aktif olması, büyük trombositlerin daha fazla miktarda tromboksan-A2 (txA2) üretmesine bağlı olabilir (101, 109). Trombosit hacmi, artmış agregasyon, artmış TxA₂ sentezi, artmış serotonin, trombosit faktör-4, beta-tromboglobulin salınımı ve adezyon molekülü salınımı gibi trombosit aktivasyonunun belirteçleri ile ilişkilidir (110). Ortalama trombosit hacmi, trombosit aktivasyonunun göstergeleri olan GP-Ib ve GPIIb-IIIa reseptör ekspresyonu ile de ilişkilidir. Daha büyük trombositlerde daha fazla fibrinojen reseptörünün varlığı, daha fazla aktivasyonu ve artmış trombüs gelişme riskini gösterir (103).

Trombosit şekli ve ultrastruktürü, kullanılan antikoagülan türü, ortam ısı ve ölçümde kullanılan metoda bağlı olarak da değişebilmektedir (98, 111).

MPV'nin klinik önemi

Trombositopenisi bulunan hastalarda genellikle trombosit hacmi artar. Artan trombosit hacmi immün trombositopenik purpura, preeklampsi veya sepsis gibi durumlarda ortaya çıkan trombosit yıkımında artmaya işaret edebilir. Azalmış MPV, hipersplenizm veya hipoplastik trombosit üretimini gösterebilir (112).

Kronik myeloid lösemi, heterozigot talasemi gibi hastalıklarda trombositopeni olmadan MPV değerinde artış gözlenmiştir. Kronik böbrek yetmezliğinde görülen üremik kanama diyatezlerinde ise MPV azalır. Trombosit volüm parametrelerinde değişiklikler, trombotik ve protrombotik olaylarda profilaktik veya tanısal önem taşıyabilir (113). Yapılan çalışmalar sonucu büyük trombositlerin daha aktif trombositler olduğu gösterilmiştir (105).

2.4. Karotis İntima Media Kalınlığı

Ateroskleroz, koroner arterlerin yanı sıra büyük ve orta genişlikteki musküler arterleri de etkileyen sistemik bir hastalıktır. Tüm yaş grupları göz önüne alındığında ise morbiditenin en önemli etkeni olup, görülme sıklığı gittikçe artmaktadır. Aterosklerotik hastalığın klinik bulguları meydana geldiğinde tutulum genellikle ileri safhadadır ve sonrasında yapılan girişimler genellikle palyatif veya ikincil korumaya yönelik olmaktadır (114). Halbuki klinik bulgular ortaya çıkmadan önceki dönemde, arteriyel duvarda birçok değişiklik olmaktadır ve bunlar aterosklerozu erken dönemde tanı koymamıza yardımcı olabilir. Koroner damar yatağı en ciddi tutulum yeri olup, morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. Bu durum, subklinik dönemdeki tanıyı daha da önemli hale getirmektedir.

Aterosklerotik hastalığın erken subklinik döneminde en önemli değişikliklerden bir tanesi intima-media kalınlığında artmadır (115). İntima-media kalınlığındaki artma basit, ucuz ve girişimsel olmayan yöntemlerle belirlenebilir. Ayrıca karotis arter intima-media kalınlığı, koroner arter hastalığı açısından yüksek riskli bireyleri belirleyebilir (116).

İntima-media kalınlığı ilk olarak 1986'da Pignoli ve ark. tarafından ölçülmüştür (117). 1990'lı yıllardan itibaren karotis arterlerin yüzeysel yerleşimleri ve büyüklükleri ile ilişkili olarak kolay görüntülenebilmesi nedeniyle; karotis-İMK ateroskleroz tanısında ucuz, güvenilir ve tekrar edilebilir bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır (118, 119).

Karotis arter intima-media kalınlığındaki artışın saptanması, halen yeterli derecede rutin kullanıma girmemiştir. Bunun sebeplerinden biri koroner arter hastalığı açısından var-yok arasında ayırım yapamamasıdır.

Ultrasonografik olarak intima ve media tabakalarının birbirinden ayrılması mümkün değildir. İntimal kalınlaşma esas olarak intimada oluşan aterosklerozdan köken almakta iken, media kalınlaşmasında esas sorumlu olan faktör düz kas hipertrofisidir (6). Vasküler yataktaki aterosklerozun erken değişiklikleri olarak, hastalarda endotel disfonksiyonu veya her iki tabakanın ortak etkilenmesinin göstergesi olan intima-media kalınlaşmasının araştırılabileceği öne sürülmektedir. Genel olarak karotis İMK'nin

kardiyovasküler risk faktörleri ve semptomatik koroner arter hastalığının yaygınlığı ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (120, 121).

Arteriyel duvarda erken dönemde ortaya çıkan değişiklikler, iki boyutlu B-Mode ultrasonografi ile değerlendirilebilir. Bu teknik, aterosklerotik değişikliğe ait bulgular hakkında klasik kontrast anjiyografinin veya manyetik rezonans görüntülemenin vermediği bulguları sağlar (115). B-Mode ultrasonografi, non-invazif olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle bireylerin aterosklerotik yükünlüğünün incelemesi açısından etkin bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. B-Mode ultrasonografi ile damar duvarının çeşitli katmanları, vücudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir. İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü (İMK) en sık kullanılan yöntemdir.

Çalışmalarda karotis İMK ölçümünde bazı teknik farklılıklar olabilmektedir. Ölçümler genellikle karotis arter bifurkasyonu, ana veya internal karotis arterlerden yapılmaktadır ve henüz bir standardizasyon yoktur. İki taraflı olarak toplam 12 segmentin ortalaması alınarak karotid İMK ölçülebildiği gibi, sadece her iki ana karotis arterin ortalamalarının alınmasıyla da ölçülebilmektedir (121, 122). İnternal karotis arterin ve bifurkasyonun görüntülenmesinde teknik sorunlar daha sık olduğundan, ana karotis arterden karotis İMK ölçümü diğerlerine göre daha pratik ve tekrarlanabilir olarak görünmektedir (122). Önemli bir teknik konu da karotis İMK ölçümünün yakın veya uzak duvardan yapılmasıdır. Yakın duvarda intima, media ve adventisya geçiş hatlarının belirlenmesinin zor olması ve iyi görüntülense bile, görüntülerin kazanç (gain) bağımlı olmasından dolayı, genel kabul gören görüş karotis İMK ölçümlerinde uzak duvar yönteminin kullanılmasıdır (123). Ayrıca, ölçümlerin noktadan noktaya en yüksek karotis İMK ya da 1 cm'lik segment boyunca en yüksek ve ortalama karotis İMK ölçümü şeklinde yapılması arasında ölçüm değerleri açısından anlamlı farklılık olmasa da, ikinci durumda karotis İMK ölçümlerinin daha tekrarlanabilir olduğu belirlenmiştir (122).

Artmış karotis arter İMK bir çok kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkilidir (yaş, diyabetes mellitus, total kolesterol, sigara vb). Ayrıca karotis arter İMK, angina pectoris, miyokard enfarktüsü, aort anevrizmaları ve periferik arter

hastalığı prevalansları ile de yakından ilişkilidir (116). Bu yakın ilişkiden dolayı karotis arter İMK aterosklerotik hastalığın orta ölçekli prognozunda sıkça kullanılmaya başlanmıştır. İMK ile ilgili çalışmaların çoğunda arteria karotis komünis kullanılmıştır.

Bunun yanında karotis İMK'nin uzun dönem takiplerde asemptomatik hastalarda KAH ve inme riskindeki artışın bir göstergesi olduğu da ortaya konmuştur (123).

Karotis arter İMK ölçümü, ateroskleroz ile ilgili bir çok çalışmada kullanılmasına rağmen, gerçekten aterosklerozun varlığını yansıtmadığı hala tartışılmaktadır. Ultrasonografik olarak intima ile media ayrılamaz ve İMK olarak her ikisinin toplam kalınlığı ölçülür. Aterosklerozun esas olarak intimayı etkilediği düşünüldüğünde, daha ayrıntılı incelemeye gerek vardır. Daha başka yapılan çalışmalarda da karotis arter İMK ile periferik arterlerin aterosklerozu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (124-126). Ateroskleroz'un sistemik tutulumu göz önüne alındığında, aynı ilişkinin koroner arter aterosklerozu ile olması beklenmektedir. Bu konu ile ilgili yapılan ilk çalışmalar prospektif veya kesitsel olarak yapılmış ve karotis arter İMK ile koroner kalp hastalığına bağlı morbidite ve mortalite araştırılmıştır (127, 128).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Kasım 2009 – Haziran 2010 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran 18-65 yaşları arasında IDF ölçütlerine göre metabolik sendrom tanısı alan, bilinen koroner arter hastalığı olmayan 50 hasta [20'si erkek (% 40), 30'u kadın (%60)] ve kontrol grubu olarak da bilinen sistemik hastalığı olmayan 30 katılımcı [11'i erkek (36,6%), 19'u kadın (%63,4)] alındı. Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireyler bilgilendirildikten sonra yazılı ve sözlü olurları alındı. Hasta seçiminde aşağıdaki ölçütler uygulandı:

Çalışmaya alınma ölçütleri:

- 18-65 yaş arasında olması
- IDF(2005) metabolik sendrom ölçütlerini sağlama

Çalışmaya alınmama ölçütleri:

- Daha önce bilinen bir koroner kalp hastalığının olması
- Bilinen hemostaz bozukluklarının bulunması
- Bilinen koagülasyona predispozan hastalık öyküsü bulunması
- Hepatik fonksiyon testlerinde bozukluk
- Gebelik
- Bilinen akut enfeksiyöz hastalık
- Bilinen malignite tanısı
- Trombositopeni
- Trombositoz
- Anemi
- Lökopeni
- Lökositoz

Metabolik sendrom tanısı için International Diabetes Federation (IDF) metabolik sendrom tanı ölçütleri kullanıldı.

Çalışmaya alınan tüm katılımcılardan ayrıntılı öykü alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık, sigara ve alkol alışkanlıkları, kullandıkları ilaçlar, özgeçmiş ve soygeçmişleri ile ilgili verileri kaydedildi. Antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, boy ve bel çevresi) oda giysileri ile, açken ve ayakta standart ölçüm aletleri kullanılarak aynı kişi tarafından ölçüldü. Bel çevresi hasta ayakta iken, spina iliaka anterior superior ve alt kosta arasından geçen düzlemde belin en dar yerinden ve hafif ekspiryum yaptırılarak ölçüldü. Beden kitle indeksi, Quetelet indeksi kullanılarak hastaların kilosunun boylarının karesine bölünmesi ile (ağırlık/boy²-kg/m²) hesaplandı. Kan basıncı en az 10 dakikalık istirahat sonrası, oturur pozisyonda, iki koldan, uygun civalı tansiyon aleti ile Korotkoff faz I ve faz V sesleri baz alınarak ölçüldü.

Tam kan sayımı Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Beckman-Coulter HMX (Beckman Coulter inc.

Galway, Ireland) cihazı ile yapıldı. Bütün olguların 10-12 saatlik açlık sonrası venöz kan örnekleri alınarak Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Olympus AU 600 otoanalizör cihazında olympus kitleri (Olympus, Hamburg, Germany) kullanılarak açlık kan şekeri, ALT, AST, GGT, Trigliserit, Total-kolesterol, HDL-kolesterol çalışıldı. LDL-kolesterol düzeyi Friedewald formülü kullanılarak hesaplandı.

$$\text{LDL-kolesterol} = \text{Total kolesterol} - (\text{Trigliserit}/5 + \text{HDL-kolesterol})$$

Açlık serum insülin düzeyi Cobas-601 (Roche-Hitachi, Mannheim, Germany) otoanalizöründe Cobas kitleri kullanılarak çalışıldı. İnsülin direnci HOMA-IR (açlık plazma insülin ($\mu\text{U}/\text{mL}$) x açlık plazma glukozu (mmol/L))/22.5) formülüne göre hesaplandı. PT, aPTT düzeylerine ACL Elite-Pro koagülasyon otoanalizöründe Beckman Coulter kitleri (Beckman Coulter inc. Galway, Ireland) kullanılarak bakıldı.

Plazma TAFIa düzeyi ölçümü için American Diagnostica Inc.'e ait Actichrome TAFI Activity Kit (American diagnostica inc, USA) kullanıldı. TAFIa düzeyi Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Biotek-Ins. Incmicroquant spektrofotometre cihazı ve Biotek-ins.incmicroquant spektrofotometre ELx50 otoplate yıkama cihazı kullanılarak, manuel olarak mikro-ELISA yöntemi ile çalışıldı. Aktikrom TAFI yöntemi, TAFI substratı kullanarak plazmada aktive olabilen TAFI miktarını ölçmektedir.

Karotis intima media kalınlıkları için her katılımcıya General Electric Vivid S5 Eko Cihazı (General Electric, Israel) ve 12L prob ile karotid arter doppler USG'si yapıldı. Karotis arter incelemesi için katılımcılar boyun hafif ekstansiyonda olacak şekilde supin pozisyonda ve kafa incelenen tarafın tersine çevrilerek yapıldı. Gri skala inceleme ile bilateral karotid arterler transvers planda ve longitudinal planda taranıp, plak varlığı araştırıldı. Gri skala incelemede bilateral en kalın yerinde intima media kalınlığı (İMK) USG cihazının programı aracılığı ile belirlendi.

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 for Windows programı ile yapıldı. Tüm veriler ortalama (ort), standart sapma (SS) olarak ifade edildi. Hasta ve

kontrol grubu arasında aşağıdaki değişkenler açısından farklılığını araştırmak için Anova-Tek Yönlü Varyans analizi, değişkenler arasındaki ilişki olup olmadığını belirlemek için Pearson Korelasyon testi kullanıldı. Hasta grubu için kategorilenmiş değişkenler arasında ilişki olup olmadığını saptamak için Pearson Chi-Square testi ve alt grup analizi için t-testi kullanıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmanın projelendirilmesi aşamasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi Yerel Etik Kurulu'ndan 24.08.2009 tarihinde 2009/198 numarası ile etik kurul onayı alındı.

4. BULGULAR

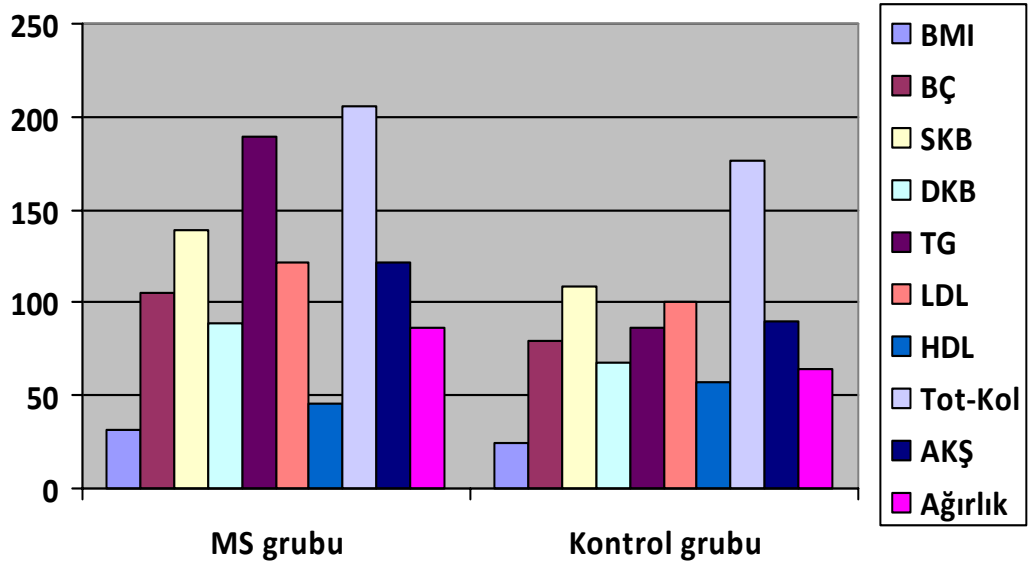
Çalışmaya IDF ölçütlerine göre metabolik sendrom tanısı konmuş 50 hasta ve 30 kontrol grubu olmak üzere toplam 80 katılımcı alınmıştır. Çalışmada hastaların demografik ve bazı klinik verileri Tablo-2'de özetlenmiştir.

	MS grubu(n=50)	Kontrol grubu(n=30)	p
Yaş(ortalama±SS)	47,34±8,96	46,20±9,75	0,596
Bel çevresi(cm; ortalama±SS)	105,34±11,65	78,73±8,51	<0,001
BKİ(kg/m ² ; ortalama±SS)	32,33±5,84	23,72±2,15	<0,001
Ağırlık(kg; ortalama±SS)	86,52±15,54	64,65±10,46	<0,001
AKŞ(mg/dl; ortalama±SS)	120,82±32,40	90,20±6,79	<0,001
SKB(mmHg; ortalama±SS)	138,92±22,15	109,20±11,48	<0,001
DKB(mmHg; ortalama±SS)	89,00±13,35	68,37±9,32	<0,001
Total-Kol(mg/dl; ortalama±SS)	205,98±47,23	176,20±21,80	0,002
HDL-Kol(mg/dl; ortalama±SS)	46,12±10,74	57,53±10,50	<0,001
Trigliserit(mg/dl; ortalama±SS)	188,66±88,80	85,63±30,04	<0,001
LDL-Kol(mg/dl; ortalama±SS)	122,28±44,71	101,34±16,11	0,016
HOMA-IR(ortalama±SS)	3,92±2,98	1,54±0,69	<0,001
İnsülin(ortalama±SS)	12,99±8,11	6,87±2,97	<0,001
TAFI(ortalama±SS)	121,59±17,32	116,82±17,90	0,242
MPV(fl; ortalama±SS)	8,33±0,84	8,20±0,65	0,464
KİMK(mm; ortalama±SS)	0,58±0,98	0,54±0,86	0,064

Tablo 2: Katılımcıların demografik ve bazı klinik özellikleri

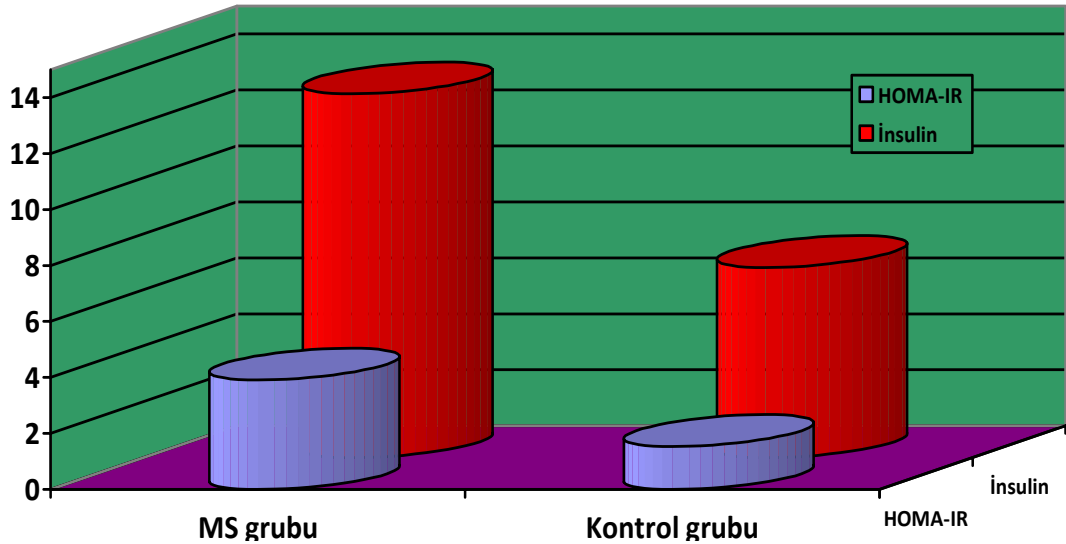
MS:Metabolik sendrom; SS:Standart sapma; SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı; TAFI: Thrombin Activatable Fibrinolysis İnhibitor; BKİ: Beden Kitle İndeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, KİMK: Karotis intima media kalınlığı, MPV: Ortalama platelet hacmi; HOMA-IR: İnsülin direnci

Çalışma sonunda ANOVA tek yönlü varyans analizinde; metabolik sendromlu hastalar kontrol grubu ile kıyaslandığında; metabolik sendromlu hastalarda beklenildiği gibi AKŞ, TG, LDL, Total-Kol, kan basıncı değerleri, bel çevresi, vücut ağırlığı, BKİ değerleri anlamlı şekilde yüksek bulunurken; HDL düzeyi anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0,05$). Bu durum Grafik-3'de belirtildi.



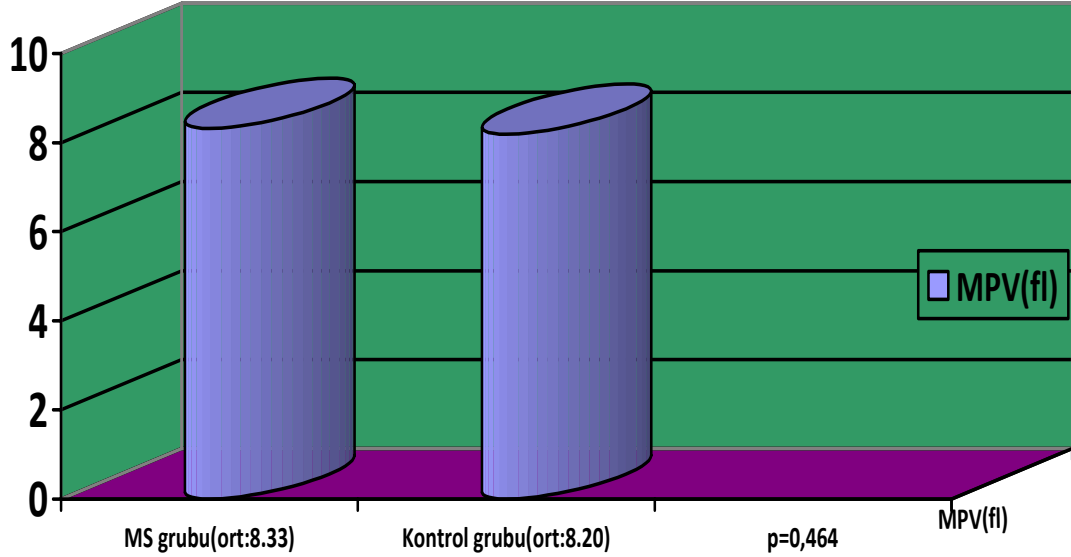
Grafik-3: MS ve kontrol grubu arasında BKİ, BÇ, Ağırlık, Sistolik kan basıncı, Diyastolik kan basıncı, TG, LDL-Kol, HDL-Kol, Tot-Kol, AKŞ değerlerinin çubuk grafiği

Metabolik sendrom grubu ve kontrol grubu HOMA-IR temelinde insülin direnci açısından karşılaştırıldığında; metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p < 0,001$). İnsülin değerleri de aynı şekilde metabolik sendrom grubunda anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,001$). Grafik-4 de gösterildi.



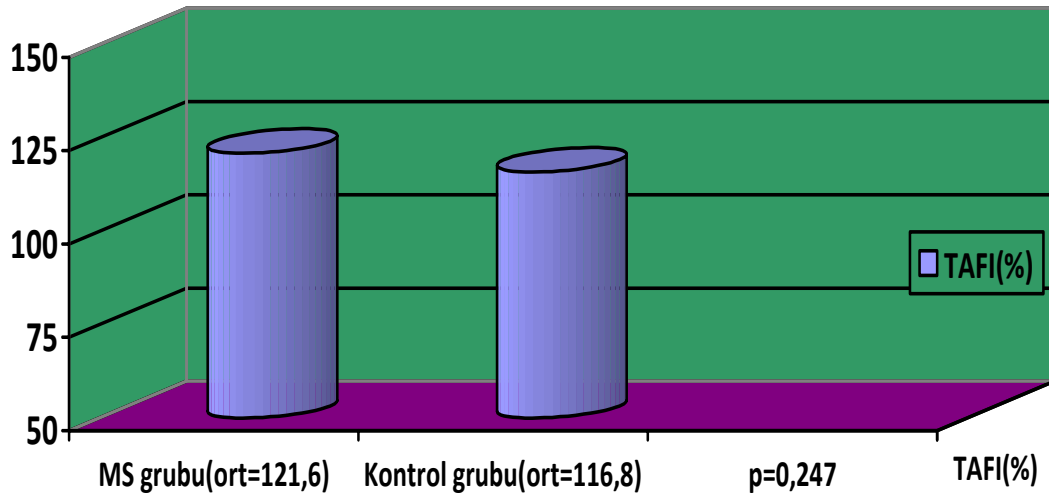
Grafik-4: Metabolik sendrom ve kontrol grubunun HOMA-IR ve insülin düzeyleri

Çalışmamızda MPV yönünden metabolik sendromlu hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunmadı($p=0,464$). Aşağıda Grafik-5' de bu durum özetlendi.



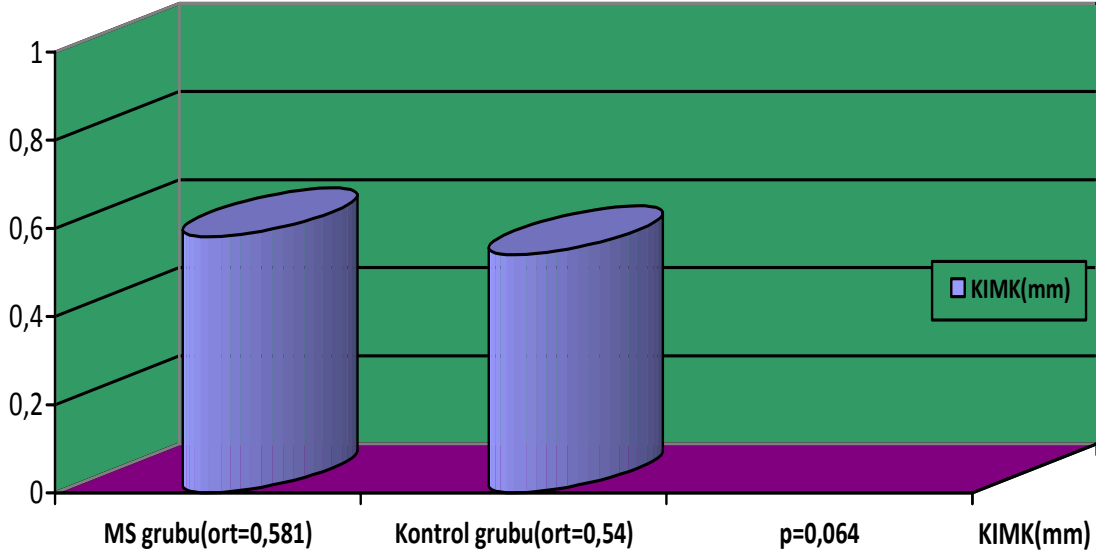
Grafik-5: MS'lu hastaların ve Kontrol grubunun MPV düzeyleri

Metabolik sendromlu hastalar ve kontrol grubu arasında TAFIa düzeyleri analiz edildiğinde metabolik sendromlu hastalarda TAFIa daha yüksekti ancak bu fark istatistiki açıdan anlamlı değildi ($p=0,242$). Metabolik sendrom ve kontrol grubu arasında TAFIa düzeyleri aşağıda Grafik-6'da gösterildi.



Grafik-6: Metabolik sendrom ve kontrol grubunun ortalama TAFI (%) düzeyleri

Metabolik sendromlu hastalar, Karotis İMK yönünden kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; metabolik sendrom grubunda Karotis İMK daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,064$). Bu sonuç Grafik-7’de gösterildi.



Grafik-7: MS ve kontrol grubunun Karotis İMK değerleri

Pearson korelasyon analizinde MPV'nin, yaş, cinsiyet, BKİ, BÇ, SKB, DKB, AKŞ, İnsülin, HOMA-IR, TG, KOL, HDL, MPV, TAFI, Karotis İMK gibi parametreler ile ilişkisi incelendiğinde sadece sistolik kan basıncı ile MPV arasında pozitif yönde bir ilişki bulundu ($p=0,041$, $r=0,229$).

%95 güven aralığında t-testinde kan basıncı 130/85 mmHg'nin üzerinde olanlarla olmayanlar MPV yönünden karşılaştırıldığında MPV yönünden farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Pearson korelasyon analizinde TAFI'nin diğer parametrelerle korelasyonu incelendiğinde sadece TG yüksekliği ile pozitif korelasyon saptandı ($p=0,04$, $r=0,231$).

%95 güven aralığında t-testinde $TG \geq 150$ mg/dl olanlarla olmayanların TAFI düzeyi karşılaştırıldığı anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$).

Pearson korelasyon analizinde Karotis İMK değerleri; yaşla ($p<0,001$; $r=0,518$), TG yüksekliğiyle ($p=0,042$; $r=0,228$), bel çevresiyle ($p=0,011$; $r=0,284$) ve BKİ ile ($p=0,032$, $r=0,240$) ilişkili bulundu.

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmada, metabolik sendromlu hastalarda fibrinolitik sistemin önemli bir inhibitörü olan aktive edilmiş TAFI (TAFIa) düzeyleri, platelet aktivasyonunun bir göstergesi olan MPV ile erken aterosklerozun göstergesi olan karotis intima-media kalınlığı arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Kardiyovasküler hastalıklar günümüzde en önemli ölüm nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Sedanter yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları nedeniyle sıklığı giderek artmaktadır. Metabolik sendrom ise kardiyovasküler hastalıklar için çoklu bir risk faktörüdür. Metabolik sendrom aterojenik dislipidemi, kan basıncı ve glukoz düzeylerinde yükselmeler, proinflamatuvar ve protrombotik durumu içerir (10).

Metabolik sendrom ilk tanımlandığı günden beri patogenezindeki birlikteliğinden olsa gerek her zaman insülin ve insülin direnci ile birlikte değerlendirilmiştir. Bu durum bir dönem metabolik sendromun 'İnsülin Rezistans Sendromu' olarak adlandırılmasına neden olmuştur (37). İnsülin direnci, metabolik sendrom ve tip 2 diyabetes mellitusun doğal seyriinde anahtar patofizyolojik süreçtir.

Bizim çalışmamızda da, insülin ve HOMA modelinde insülin direnci düzeyleri metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,001$).

Çalışmamızda, metabolik sendrom grubunda, kontrol grubuna göre AKŞ, Total-kolesterol, TG, LDL, kan basıncı, vücut ağırlığı, bel çevresi, BKİ anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,05$). HDL düzeyi ise metabolik sendrom grubunda anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0,05$).

Protrombotik ve fibrinolitik faktörler arasındaki dengenin istenmeyen yöne kayması da, metabolik sendromun bir özelliğidir. Son zamanlarda fibrinolitik sistemin önemli bir parametresi olan trombinle aktive olan fibrinoliz

inhibitörü(TAFI) kardiyovasküler hastalıklarda bozulmuş fibrinolizisin araştırılmasında ilgi odağı haline gelmiştir.

Tregouet ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada (The Atherogene Study, 2009) koroner anjiyografi ile koroner arter hastalığı saptanmış 1668 kişi ortalama 2,3 yıl izlenmiş. Bu süre içerisinde 56 hastada kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm gerçekleşirken, 35 hastada da non-fetal kardiyovasküler olay ortaya çıkmıştır. Koroner arter hastalığı saptananların ilk incelemesinde TAFI aktive / TAFI inaktive oranı, artmış kardiyovasküler ölüm riski ile ilişkili bulunmuş ve bu ilişkinin konvansiyonel risk faktörlerinin istatistiksel olarak düzeltilmesinden sonra da sürdüğü gözlenmiştir (4).

Santamaria ve arkadaşlarının çalışmasında, fonksiyonel TAFI düzeyi ile akut koroner hastalık riski arasındaki ilişki incelenmiş. Çalışmaya akut koroner hastalık tanısı alan 174 hasta ve 211 kontrol grubu bireyi olmak üzere toplam 385 kişi alınmıştır. Akut koroner hastalık tanısı olanlarda fonksiyonel TAFI düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmasına karşın, bu fark anlamlı düzeyde bulunmamış ($p<0,07$). Çalışmacılar fonksiyonel TAFI'nin cut-off değerini %126 ve üzeri olarak alındığında akut koroner hastalık riskinin yaklaşık 4 kat arttığını belirtmişler (95).

ELISA yöntemi ile TAFI'nin belirlendiği çalışmamızda, IDF (2005) ölçütlerine göre metabolik sendrom tanısı konulan, bilinen koroner arter hastalığı olmayan kişiler alınmıştır. Bizim çalışmamızda da metabolik sendrom grubu ile kontrol grubu TAFI aktivitelerine göre karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Aso ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı çalışmada 136 tip-2 diyabetes mellitus tanılı hasta incelenmiştir. Hastalar NCEP-ATP III ölçütlerine göre metabolik sendrom yönünden değerlendirilmiş. Tüm hastalar göz önüne alındığında TG, yüksek duyarlılık-CRP, BKİ, HOMA-IR gibi metabolik sendrom parametreleri ile PAI arasında güçlü ilişki bulmalarına karşın, plazma TAFI Ag düzeyi ile sadece LDL kolesterol düzeyi arasında anlamlı pozitif ilişki bulmuşlardır (79).

Bizim çalışmamızın alt grup analizlerinde Aso ve arkadaşlarının çalışmasının sonuçlarının aksine LDL yüksekliği ile TAFI düzeyi arasında

anlamli bir ilişkiye rastlanmadı. Pearson korelasyon analizinde sadece TG yüksekliği ile anlamli korelasyon saptandı ($p < 0,05$). Ancak bu ilişki güçlü bir ilişki değildi ($r = 0,231$).

Kitagawa ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 47 non-obez tip-2 diyabetes mellituslu hasta ile 31 normal katılımcı TAFI ve PAI-1 düzeyleri yönünden incelenmiş. İnterabdominal ve ciltaltı yağ dokusunun bilgisayarlı tomografi ile değerlendirildiği çalışmada, plazma TAFI ve PAI-1 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamli şekilde non-obez tip 2 diyabetes mellituslu grupta daha yüksek bulunmuş. Benzer şekilde plazma TAFI düzeyleri ile AKş arasında anlamli ilişki bulunmuş. Ancak plazma TAFI ve PAI-1 düzeyleri arasında anlamli ilişki bulunmamış (129).

Hori ve arkadaşlarının, tip 2 diyabetes mellitusun yaygın bir bulgusu olan hipofibrinolizi değerlendirmek üzere dizayn ettikleri çalışmalarında hastalar, BKİ göre $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ve $< 25 \text{ kg/m}^2$ olmak üzere iki gruba ayrılmış. Plazma TAFI aktivitesi ve konsantrasyonu anlamli şekilde diyabet hastalarında sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulunmuş. Plazma TAFI düzeyleri bağımsız ve anlamli şekilde glukoz intoleransı, insülin direnci, ve obezite ile de ilişkili bulunmuştur (130).

Bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda plazma TAFI aktivitesi ile AKş düzeyleri, insülin direnci, obezite arasında anlamli bir ilişki bulunmadı ($p > 0,05$).

MPV koroner kalp hastalığının patofizyolojisinde esas rol oynayan platelet aktivasyonunun bir göstergesidir. MPV; platelet üretim hızı ve uyarılmasını yansıtan platelet işlev göstergelerinden biridir. Yükselmiş MPV değerinin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi bir çok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca Akut MI, akut iskemik inme, renal arter stenozu gibi durumlarda da artığı bildirilmiştir. Bozulmuş açlık glukozu, diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve obezite gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile MPV arasında ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Metabolik Sendrom ile MPV arasındaki ilişkiyi gösteren sınırlı çalışma bulunmaktadır (3).

Tavil ve arkadaşlarının çalışmasında, koroner arter hastalığı kuşkusu ile koroner anjiyografi yapılan katılımcılar metabolik sendromu olanlar ve

olmayanlar olarak ikiye ayrılmış. Bu çalışmada metabolik sendromu olanlarda MPV değerleri, metabolik sendromlu olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (3).

Artmış kardiyovasküler hastalık ve mortalite ile ilişkili olan metabolik sendrom ile MPV arasındaki ilişki; Doğru ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada incelenmiştir. NCEP ATP III ölçütlerine göre 461 metabolik sendromlu hasta ve 407 kontrol grubu bireyini içeren çalışmada, araştırmacılar metabolik sendrom ile MPV arasında bir ilişki bulamamışlar ve ortalama trombosit hacminin metabolik sendromlu hastalarda trombotik aktivitenin bir göstergesi olmayacağı yönünde görüş belirtmişlerdir (131).

Bilinen koroner arter hastalığı olmayan metabolik sendromluların alındığı bizim çalışmamızda Doğru ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzer şekilde metabolik sendromlu hastalar ile kontrol grubu arasında MPV düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.464$). Bununla birlikte, Pearson korelasyon analizinde MPV ile AKŞ, BKİ, BÇ, yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, dislipidemi, Karotis İMK, TAFI, HOMA-IR, insülin gibi parametrelerden sadece sistolik kan basıncı ile arasında da anlamlı ilişkiye rastlandı ($p=0,041$; $r=0,229$). Bu ilişki r değerinin küçük olmasından dolayı güçlü bir ilişki değildi.

Koroner arter hastalığına bağlı ani ölümlerden sonra yapılan çalışmalarda, ateroskleroz gelişiminin sadece koroner arterlerle sınırlı olmadığı görülmüştür. Bu nedenle, ultrasonografik olarak karotis İMK'nın ölçümü, aterosklerotik plakların varlığı, kalsifikasyon derecesi ve arteriyel lümen çapları, asemptomatik aterosklerotik hastalığın saptanmasında kullanılmaya başlanmıştır. 1990'lı yıllardan itibaren karotis arterlerin yüzeysel yerleşimleri ve büyüklükleri, kolay görüntülenebilmesi nedeniyle, Karotis İMK ateroskleroz tanısında ucuz, güvenilir ve tekrar edilebilir bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır (6).

Ateroskleroz kronik, çok faktörlü ve genel olarak tüm arteriyel sistemi etkileyen bir hastalıktır. Bu nedenle, arteriyel sistemin herhangi bir bölgesindeki aterosklerotik değişikliklerin ciddiyeti, arteriyel sistemdeki diğer aterosklerotik tutulum hakkında da bilgi verir.

Altekin ve arkadaşları tarafından yapılan, “Karotis intima-media kalınlığının anjiyografik koroner arter hastalığı varlığı ve yaygınlığı ile ilişkisi” adlı çalışmada koroner arter hastalığı şüphesi ile koroner anjiyografi yapılan 110 hasta incelenmiştir. Koroner anjiyografi sonucuna göre 63 hastada koroner arter hastalığı bulunmuş ve sonrasında katılımcılar koroner arter hastalığı olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Koroner arter hastalarında, olmayanlara göre karotis intima-media kalınlıkları anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Yine koroner arter hastalığı bulunanlar tek damar hastalığı ve çok damar hastalığı olarak ikiye ayrıldığında, koroner arter hastalığının şiddeti ile karotis intima media kalınlıklarının arttığı izlenmiştir ($p=0,001$) (6).

Teramura ve çalışma arkadaşları Japon toplumunda karotis aterosklerozunda metabolik sendromun etkisini araştırmışlar. 615 (215 metabolik sendromlu, 400 metabolik sendromu olmayan) Japon erişkinin alındığı çalışmada karotis intima-media kalınlıkları anlamlı şekilde metabolik sendromlu grupta yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada yaşın ve hipergliseminin karotis intima media kalınlığı ile pozitif ilişkisi olduğu saptanmıştır ($p<0,0001$) (132).

Bizim çalışmamızda metabolik sendromlu hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında karotis intima-media kalınlıkları yüksek bulunmasına karşın bu fark istatistiksel anlam taşııyordu ($p=0,064$). Bu sonuç, çalışmamıza alınan hastaların yaş ortalamasının görece düşük olmasına ve çalışma hasta sayımızın azlığına bağlı olabilir.

Dobs ve arkadaşları tarafından yayınlanan ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities) çalışmasında erkek cinsiyeti ve yaşın hem popliteal arterde hem de karotid arterde intima-media kalınlıklarını artırdığı bulunmuştur (133).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde karotis intima media kalınlıkları yaşla birlikte artmıştır ($p<0,05$). Ayrıca bizim çalışmamızda yaşın yanı sıra, karotis intima-media kalınlığı ile BÇ, BKİ ve TG parametreleri arasında pozitif yönde bir ilişki vardı ($p<0,05$).

6. SONUÇ

IDF ölçütlerine göre metabolik sendrom tanısı alan hastalarda, kardiyovasküler risk faktörü olarak ortalama platelet hacmi (MPV) ve plazma TAFI düzeyi ile aterosklerozun erken bulgusu olan karotis intima-media kalınlığını incelediğimiz çalışmamızda, hasta grubu ve kontrol grubu arasında MPV, TAFI ve karotis intima-media kalınlıkları yönünden istatistiki açıdan anlamlı fark bulunmadı. Bu durum, olguların yaş ortalamasının görece genç olması ve vaka sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle, bu alanda daha güçlü veriler elde edebilmek için yüksek vaka sayılı yeni çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Gören B, Fen T: Metabolik sendrom. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008, 28:686-696.
2. Işıldak M, Güven G, Güdek A: Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci. *Hacettepe Tıp dergisi* 2004(35):96-99.
3. Tavil Y, Sen N, Yazici HU, Hizal F, Abaci A, Cengel A: Mean platelet volume in patients with metabolic syndrome and its relationship with coronary artery disease. *Thromb Res* 2007, 120(2):245-250.
4. Tregouet DA, Schnabel R, Alessi MC, Godefroy T, Declerck PJ, Nicaud V, Munzel T, Bickel C, Rupprecht HJ, Lubos E *et al*: Activated thrombin activatable fibrinolysis inhibitor levels are associated with the risk of cardiovascular death in patients with coronary artery disease: the AtheroGene study. *J Thromb Haemost* 2009, 7(1):49-57.
5. Morange PE, Tregouet DA, Frere C, Luc G, Arveiler D, Ferrieres J, Amouyel P, Evans A, Ducimetiere P, Cambien F *et al*: TAFI gene haplotypes, TAFI plasma levels and future risk of coronary heart disease: the PRIME Study. *J Thromb Haemost* 2005, 3(7):1503-1510.
6. Altekin ER, Demir İ, Baflarıcı İ , Yılmaz H: Karotis intima-media kalınlığının anjiyografik koroner arter hastalığı varlığı ve yaygınlığı ile ilişkisi. *Türk Kardiyol Dern Arfl - Arch Turk Soc Cardiol* 2007, 35(2):90-96.
7. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ: The metabolic syndrome. *Lancet* 2005, 365(9468):1415-1428.
8. Oğuz A: Metabolik Sendrom. In: *Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet*. Edited by Özata M AY. istanbul: istanbul medikal yayıncılık; 2006: 550-563.
9. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Jr. *et al*: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005, 112(17):2735-2752.
10. Grundy SM: Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92(2):399-404.
11. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM: Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007, 49(4):403-414.

12. 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):3143-3421.
13. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK: Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990, 263(21):2893-2898.
14. Ford ES: Prevalence of the metabolic syndrome in US populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004, 33(2):333-350.
15. Reaven G: The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004, 33(2):283-303.
16. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005, 366(9491):1059-1062.
17. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ: Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005, 112(5):666-673.
18. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan JP: The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *JAMA* 1999, 282(16):1519-1522.
19. Li C, Ford ES, McGuire LC, Mokdad AH: Increasing trends in waist circumference and abdominal obesity among US adults. *Obesity (Silver Spring)* 2007, 15(1):216-224.
20. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH: Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care* 2004, 27(10):2444-2449.
21. Ginsberg HN, Stalenhoef AF: The metabolic syndrome: targeting dyslipidaemia to reduce coronary risk. *J Cardiovasc Risk* 2003, 10(2):121-128.
22. Temizhan A: Metabolik Sendromda Epidemiyoloji. *Clinic Medicine* Mart-2008:1-3.
23. Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen J, Duan X, Reynolds RF, Whelton PK, He J: Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *Lancet* 2005, 365(9468):1398-1405.

24. Onat A, Sansoy V: Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *türk kardiyoloji derneği arş* 2002, 30:8-15.
25. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, Erol Ç, Öngen Z, Temizhan A, Çelik Ş. : Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults *Eur J Clin Nutrition* 2007, 61:548-553.
26. Turkoglu C: [Metabolic syndrome and coronary heart disease]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004, 4(1):17-18.
27. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R: Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005, 111(11):1448-1454.
28. Ahima RS, Flier JS: Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000, 11(8):327-332.
29. Yang R, Barouch LA: Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences. *Circ Res* 2007, 101(6):545-559.
30. Corti R, Hutter R, Badimon JJ, Fuster V: Evolving concepts in the triad of atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2004, 17(1):35-44.
31. Gerich JE, Dailey G: Advances in diabetes for the millennium: understanding insulin resistance. *MedGenMed* 2004, 6(3 Suppl):11.
32. Lutt WW, Macedo MP, Sadri P, Legare DJ, Reid MA, Guarino MP: Pharmaceutical reversal of insulin resistance. *Proc West Pharmacol Soc* 2004, 47:30-32.
33. Poulsen P, Levin K, Petersen I, Christensen K, Beck-Nielsen H, Vaag A: Heritability of insulin secretion, peripheral and hepatic insulin action, and intracellular glucose partitioning in young and old Danish twins. *Diabetes* 2005, 54(1):275-283.
34. Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37(12):1595-1607.
35. Cefalu WT: Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001, 226(1):13-26.
36. Garvey WT, Birnbaum MJ: Cellular insulin action and insulin resistance. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1993, 7(4):785-873.

37. Bolu E, Taşlıpınar A.: Metabolik sendrom. *Turkiye Klinikleri JIntMedSci* 2006, 2(3):8-17.
38. Kabalak T, Çetinkalp Ş: Tip 2 Diyabetes Mellitus. In: *Diabetes Mellitus 2009*. Edited by İmamoğlu: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009: 54-72.
39. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP: Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991, 34(6):416-422.
40. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM: NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003, 52(5):1210-1214.
41. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979, 237(3):E214-223.
42. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985, 28(7):412-419.
43. Hunter SJ, Garvey WT: Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system. *Am J Med* 1998, 105(4):331-345.
44. National Institutes of Health: Clinical Guidelines On The Identification, Evaluation And Treatment of Overweight and Obesity in Adults. In.: Nih Publication; september-1998.
45. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R: Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med* 2002, 162(18):2074-2079.
46. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998, 6 Suppl 2:51S-209S.
47. Brown CD, Higgins M, Donato KA, Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E, Ernst ND, Horan M: Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res* 2000, 8(9):605-619.

48. Aso Y, Matsumoto S, Fujiwara Y, Tayama K, Inukai T, Takemura Y: Impaired fibrinolytic compensation for hypercoagulability in obese patients with type 2 diabetes: association with increased plasminogen activator inhibitor-1. *Metabolism* 2002, 51(4):471-476.
49. Landin K, Stigendal L, Eriksson E, Krotkiewski M, Risberg B, Tengborn L, Smith U: Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor-1. *Metabolism* 1990, 39(10):1044-1048.
50. Cho E, Manson JE, Stampfer MJ, Solomon CG, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hu FB: A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease among diabetic women. *Diabetes Care* 2002, 25(7):1142-1148.
51. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *JAMA* 1995, 273(6):461-465.
52. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983, 67(5):968-977.
53. DiBianco R: The changing syndrome of heart failure: an annotated review as we approach the 21st century. *J Hypertens Suppl* 1994, 12(4):S73-87.
54. Cubillos-Garzon LA, Casas JP, Morillo CA, Bautista LE: Congestive heart failure in Latin America: the next epidemic. *Am Heart J* 2004, 147(3):412-417.
55. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tutuncu Y, Sargin M, Dinccag N *et al*: Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002, 25(9):1551-1556.
56. Yumuk VD, Hatemi H, Tarakci T, Uyar N, Turan N, Bagriacik N, Ipbuker A: High prevalence of obesity and diabetes mellitus in Konya, a central Anatolian city in Turkey. *Diabetes Res Clin Pract* 2005, 70(2):151-158.
57. 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):356-359.

58. Çelik Ö, Yumuk V: Metabolik Sendrom ve Obezite. *Clinic Medicine* Mart-2008:24-27.
59. Vinik AI: The metabolic basis of atherogenic dyslipidemia. *Clin Cornerstone* 2005, 7(2-3):27-35.
60. Vega GL: Management of atherogenic dyslipidemia of the metabolic syndrome: evolving rationale for combined drug therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004, 33(3):525-544, vi.
61. Carr MC, Brunzell JD: Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89(6):2601-2607.
62. Oğuz D: Metabolik sendrom. *Güncel Gastroenteroloji* 2005(9/4):252-257.
63. Tracy RP: Is visceral adiposity the "enemy within"? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, 21(6):881-883.
64. Kaya A: Metabolik Sendrom Ve Hipertansiyon. *Turkiye Klinikleri J Int Med* 2006(2):35-42.
65. Raji A, Seely EW, Bekins SA, Williams GH, Simonson DC: Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. *Diabetes Care* 2003, 26(1):172-178.
66. Fullert S, Schneider F, Haak E, Rau H, Badenhoop K, Lubben G, Usadel KH, Konrad T: Effects of pioglitazone in nondiabetic patients with arterial hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87(12):5503-5506.
67. Padwal RS, Hemmelgarn BR, McAlister FA, McKay DW, Grover S, Wilson T, Penner B, Burgess E, Bolli P, Hill M *et al*: The 2007 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 1- blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. *Can J Cardiol* 2007, 23(7):529-538.
68. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S *et al*: 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007, 28(12):1462-1536.

69. Khan NA, Hemmelgarn B, Padwal R, Larochelle P, Mahon JL, Lewanczuk RZ, McAlister FA, Rabkin SW, Hill MD, Feldman RD *et al*: The 2007 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2 - therapy. *Can J Cardiol* 2007, 23(7):539-550.
70. İlerigelen B: Metabolik Sendromda hipertansiyon Tedavisi. *Clinic Medicine* Mart-2008:34-36.
71. Matsuzawa Y: Adipocytokines and metabolic syndrome. *Semin Vasc Med* 2005, 5(1):34-39.
72. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr.: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003, 112(12):1796-1808.
73. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC, Jr., Sowers JR: Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999, 100(10):1134-1146.
74. Miller GJ: Lipoproteins and the haemostatic system in atherothrombotic disorders. *Baillieres Clin Haematol* 1994, 7(3):713-732.
75. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI: Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol* 1998, 31(3):329-336.
76. Yavuz D: Tip1 diyabetik hastalarda serum paraoksonaz aktivitesinin endotel fonksiyonu ile ilişkisi. *Turkish journal of Endocrinology and Metabolism* 2003, 7:22.
77. Senti M, Tomas M, Fito M, Weinbrenner T, Covas MI, Sala J, Masia R, Marrugat J: Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88(11):5422-5426.
78. Andreescu AC, Cushman M, Rosendaal FR: D-dimer as a risk factor for deep vein thrombosis: the Leiden Thrombophilia Study. *Thromb Haemost* 2002, 87(1):47-51.
79. Aso Y, Wakabayashi S, Yamamoto R, Matsutomo R, Takebayashi K, Inukai T: Metabolic syndrome accompanied by hypercholesterolemia is strongly associated with proinflammatory state and impairment of fibrinolysis in patients with type 2 diabetes: synergistic effects of plasminogen activator inhibitor-1 and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *Diabetes Care* 2005, 28(9):2211-2216.

80. Stromqvist M, Schatteman K, Leurs J, Verkerk R, Andersson JO, Johansson T, Scharpe S, Hendriks D: Immunological assay for the determination of procarboxypeptidase U antigen levels in human plasma. *Thromb Haemost* 2001, 85(1):12-17.
81. Mosnier LO, Bouma BN: Regulation of fibrinolysis by thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, an unstable carboxypeptidase B that unites the pathways of coagulation and fibrinolysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006, 26(11):2445-2453.
82. Mosnier LO, von dem Borne PA, Meijers JC, Bouma BN: Plasma TAFI levels influence the clot lysis time in healthy individuals in the presence of an intact intrinsic pathway of coagulation. *Thromb Haemost* 1998, 80(5):829-835.
83. Bajzar L, Morser J, Nesheim M: TAFI, or plasma procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin-thrombomodulin complex. *J Biol Chem* 1996, 271(28):16603-16608.
84. Valnickova Z, Christensen T, Skottrup P, Thogersen IB, Hojrup P, Enghild JJ: Post-translational modifications of human thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI): evidence for a large shift in the isoelectric point and reduced solubility upon activation. *Biochemistry* 2006, 45(5):1525-1535.
85. Boffa MB, Bell R, Stevens WK, Nesheim ME: Roles of thermal instability and proteolytic cleavage in regulation of activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 2000, 275(17):12868-12878.
86. Marx PF, Hackeng TM, Dawson PE, Griffin JH, Meijers JC, Bouma BN: Inactivation of active thrombin-activable fibrinolysis inhibitor takes place by a process that involves conformational instability rather than proteolytic cleavage. *J Biol Chem* 2000, 275(17):12410-12415.
87. Sakata Y, Loskutoff DJ, Gladson CL, Hekman CM, Griffin JH: Mechanism of protein C-dependent clot lysis: role of plasminogen activator inhibitor. *Blood* 1986, 68(6):1218-1223.
88. Kurosawa S, Stearns DJ, Jackson KW, Esmon CT: A 10-kDa cyanogen bromide fragment from the epidermal growth factor homology domain of rabbit thrombomodulin contains the primary thrombin binding site. *J Biol Chem* 1988, 263(13):5993-5996.
89. Nesheim M: Thrombin and fibrinolysis. *Chest* 2003, 124(3 Suppl):33S-39S.

90. Shinohara T, Sakurada C, Suzuki T, Takeuchi O, Campbell W, Ikeda S, Okada N, Okada H: Pro-carboxypeptidase R cleaves bradykinin following activation. *Int Arch Allergy Immunol* 1994, 103(4):400-404.
91. Myles T, Nishimura T, Yun TH, Nagashima M, Morser J, Patterson AJ, Pearl RG, Leung LL: Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, a potential regulator of vascular inflammation. *J Biol Chem* 2003, 278(51):51059-51067.
92. Campbell WD, Lazoura E, Okada N, Okada H: Inactivation of C3a and C5a octapeptides by carboxypeptidase R and carboxypeptidase N. *Microbiol Immunol* 2002, 46(2):131-134.
93. Fogg DK, Bridges DE, Cheung KK, Kassam G, Filipenko NR, Choi KS, Fitzpatrick SL, Nesheim M, Waisman DM: The p11 subunit of annexin II heterotetramer is regulated by basic carboxypeptidase. *Biochemistry* 2002, 41(15):4953-4961.
94. Santamaria A, Oliver A, Borrell M, Mateo J, Belvis R, Marti-Fabregas J, Ortin R, Tirado I, Souto JC, Fontcuberta J: Risk of ischemic stroke associated with functional thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor plasma levels. *Stroke* 2003, 34(10):2387-2391.
95. Santamaria A, Martinez-Rubio A, Borrell M, Mateo J, Ortin R, Fontcuberta J: Risk of acute coronary artery disease associated with functional thrombin activatable fibrinolysis inhibitor plasma level. *Haematologica* 2004, 89(7):880-881.
96. Lau HK, Segev A, Hegele RA, Sparkes JD, Teitel JM, Chisholm RJ, Strauss BH: Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI): a novel predictor of angiographic coronary restenosis. *Thromb Haemost* 2003, 90(6):1187-1191.
97. Schroeder V, Chatterjee T, Mehta H, Windecker S, Pham T, Devantay N, Meier B, Kohler HP: Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) levels in patients with coronary artery disease investigated by angiography. *Thromb Haemost* 2002, 88(6):1020-1025.
98. Bath PM, Butterworth RJ: Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996, 7(2):157-161.
99. Weber C: Platelets and chemokines in atherosclerosis: partners in crime. *Circ Res* 2005, 96(6):612-616.
100. Schoene NW: Design criteria: tests used to assess platelet function. *Am J Clin Nutr* 1997, 65(5 Suppl):1665S-1668S.

101. Henning BF, Zidek W, Linder B, Tepel M: Mean platelet volume and coronary heart disease in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2002, 25(2):103-108.
102. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, Jordanova N, Christ G, Thalhammer R, Huber K *et al*: Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002, 117(2):399-404.
103. Park Y, Schoene N, Harris W: Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002, 13(5-6):301-306.
104. Bancroft AJ, Abel EW, McLaren M, Belch JJ: Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter thrombocytometer. *Platelets* 2000, 11(7):379-387.
105. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR: Platelet size as a determinant of platelet function. *J Lab Clin Med* 1983, 101(2):205-213.
106. Thompson CB, Jakubowski JA: The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. *Blood* 1988, 72(1):1-8.
107. Senaran H, Ileri M, Altinbas A, Kosar A, Yetkin E, Ozturk M, Karaaslan Y, Kirazli S: Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001, 24(5):405-408.
108. Paulus JM: Platelet size in man. *Blood* 1975, 46(3):321-336.
109. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandogan G: Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2004, 18(3):173-176.
110. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B: Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004, 35(3):622-626.
111. O'Malley T, Ludlam CA, Fox KA, Elton RA: Measurement of platelet volume using a variety of different anticoagulant and antiplatelet mixtures. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996, 7(4):431-436.
112. Graham SS, Traub B, Mink IB: Automated platelet-sizing parameters on a normal population. *Am J Clin Pathol* 1987, 87(3):365-369.

113. Trowbridge EA, Martin JF: The platelet volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease? *Thromb Haemost* 1987, 58(2):714-717.
114. Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD: Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke* 1997, 28(3):665-671.
115. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987, 316(22):1371-1375.
116. Grobbee DE, Bots ML: Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* 1994, 236(5):567-573.
117. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R: Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986, 74(6):1399-1406.
118. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, Crouse JR, 3rd, Friedman L, Fuster V, Herrington DM *et al*: Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000, 101(1):E16-22.
119. O'Leary DH, Polak JF: Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002, 90(10C):18L-21L.
120. Jadhav UM, Kadam NN: Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J* 2001, 53(4):458-462.
121. Mukherjee D, Yadav JS: Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002, 144(5):753-759.
122. Poredos P: Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vasc Med* 2004, 9(1):46-54.
123. Barth JD: An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. *Am J Cardiol* 2002, 89(4A):32B-38B; discussion 38B-39B.

124. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE: Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb* 1994, 14(12):1885-1891.
125. Salonen JT, Salonen R: Risk factors for carotid and femoral atherosclerosis in hypercholesterolaemic men. *J Intern Med* 1994, 236(5):561-566.
126. Joensuu T, Salonen R, Winblad I, Korpela H, Salonen JT: Determinants of femoral and carotid artery atherosclerosis. *J Intern Med* 1994, 236(1):79-84.
127. Crouse JR, 3rd, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW, McGovern ME, Furberg CD: Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995, 75(7):455-459.
128. Salonen R, Salonen JT: Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990, 81(1):33-40.
129. Kitagawa N, Yano Y, Gabazza EC, Bruno NE, Araki R, Matsumoto K, Katsuki A, Hori Y, Nakatani K, Taguchi O *et al*: Different metabolic correlations of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and plasminogen activator inhibitor-1 in non-obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2006, 73(2):150-157.
130. Hori Y, Gabazza EC, Yano Y, Katsuki A, Suzuki K, Adachi Y, Sumida Y: Insulin resistance is associated with increased circulating level of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87(2):660-665.
131. Doğru T, Taşçı İ, Naharcı Mİ, Sönmez A, Erdem G, Kılıç S, Olgun A, Erbil K, Erikçi S: Mean Platelet Volume Levels in Metabolic Syndrome. *The Anatolian Journal of Clinical Investigation* 2007, 1(2):99-105.
132. Teramura M, Emoto M, Araki T, Yokoyama H, Motoyama K, Shinohara K, Mori K, Koyama H, Shoji T, Inaba M *et al*: Clinical impact of metabolic syndrome by modified NCEP-ATPIII criteria on carotid atherosclerosis in Japanese adults. *J Atheroscler Thromb* 2007, 14(4):172-178.
133. Dobs AS, Nieto FJ, Szklo M, Barnes R, Sharrett AR, Ko WJ: Risk factors for popliteal and carotid wall thicknesses in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 1999, 150(10):1055-1067.