

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

METABOLİK SENDROMDA ADAMTS'LERİN
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Semiramis DOĞAN

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Özlem YAVUZ

Balıkesir Üniversitesi

Başkan

Doç. Dr. Dilek Ülker ÇAKIR

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

Üye

Doç. Dr. Adnan Adil HİŞMİOĞULLARI

Balıkesir Üniversitesi

Üye

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Adnan Adil HİŞMİOĞULLARI

BALIKESİR -2017



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TEZ KABUL VE ONAY

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan
“METABOLİK SENDROMDA ADAMTS’LERİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELER İLE
İLİŞKİSİ”

Başlıklı tez çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 03/02/2017

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Özlem YAVUZ
Balıkesir Üniversitesi
Başkan

Doç. Dr. Dilek Ülker ÇAKIR
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Üye

Doç. Dr. Adnan Adil HİŞMİOĞULLARI
Balıkesir Üniversitesi
Üye


Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi, Enstitü Yönetim Kurulunun

07 / 02 / 2017 tarih ve 2017/4 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Özlem YAVUZ
Enstitü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlamasından ve yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim. (09.01.2017)


Semiramis DOĞAN

TEŞEKKÜR

Öncelikle bana bu bölümde yüksek lisans yapma imkanı sağlayan ve tez çalışmam boyunca Anabilim Dalının tüm olanaklarını sunan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Özlem YAVUZ'a, yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, tez çalışmam sırasında her türlü yardımını ve hoşgörüsünü esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Adnan Adil HIŐMİOĞULLARI'na teşekkürlerimi sunarım. Yüksek lisans çalışmalarım boyunca her konuda yardım eden laboratuvar çalışma arkadaşım Hayrettin KARA'ya teşekkür ederim.

Her zaman sevgilerini hissettiğim, yanımda olduklarını bildiğim ve attığım her adımda beni destekleyen, varlıklarıyla daima güç veren anneme ve babama minnettarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. <i>Diabetes Mellitus</i> (DM)	3
2.1.1. Tip 1 <i>Diabetes Mellitus</i> (T1DM)	4
2.1.2. Tip 2 <i>Diabetes Mellitus</i> (T2DM)	5
2.2. Metabolik Sendrom (MetS)	7
2.2.1. Tanımı	7
2.2.2. Epidemiyolojisi	8
2.2.3. Tanı Kriterleri	9
2.2.4. Metabolik Sendrom Bileşenleri	10
2.3. ADAMTS	20
2.3.1. Proteoglikan	20
2.3.2. ADAMTS-1	27
2.3.3. ADAMTS-9	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Denek Seçimi	31
3.2. Kan Örneklerinin Alınması	32
3.3. Antropometrik Ölçümlerin Alınması	32
3.4. Kan Analizlerinin Yapılması	32
3.4.1. Serum ADAMTS-1 Düzeylerinin Ölçümü	32

3.4.2. Serum ADAMTS-9 Düzeylerinin Ölçümü	33
3.5. Verilerin Değerlendirilmesi	34
4. BULGULAR	35
4.1. Bireylerin Yaş ve Antropometrik Ölçüm Değerleri	35
4.2. Bireylerin Yaş ve Vücut Ağırlığı Dağılımları	35
4.3. Çalışma Gruplarının Ortalama HbA1c ve HOMA-IR Değerleri	37
4.4. Çalışma Gruplarının Ortalama ADAMTS-1 Değerleri	38
4.5. Çalışma Gruplarının Ortalama ADAMTS-9 Değerleri	39
4.6. BKİ ile ADAMTS-1 Değerleri Arasındaki İlişki	40
4.7. BKİ ile ADAMTS-9 Değerleri Arasındaki İlişki	41
4.8. Antropometrik Ölçümler ve Biyokimyasal Parametreler	41
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR	50
EKLER	
EK-1. DENEY GRUBU GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	64
EK-2. KONTROL GRUBU GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	65
EK-3. ETİK KURUL RAPORU	66
EK-4. ÖZGEÇMİŞ	68

ÖZET

Metabolik Sendromda ADAMTS'lerin Biyokimyasal Parametreler ile İlişkisi

Bu çalışmanın amacı; metabolik sendromlu (MetS) ve diyabetli (DM) bireylerde, ateroskleroz gelişimine bağlı olarak damarlardaki ekstraselüler matriksin bozulmasının bir sonucu olarak düzeylerinde azalmaları olabileceği düşünülen a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs (ADAMTS) proteinlerinin MetS'da biyokimyasal belirteç olarak kullanılma potansiyellerini ortaya koymaktır.

Çalışmamız; 25-65 yaş aralığında, deney grubunda DM ve MetS tanısı konulmuş 20 kadın bireyin, kontrol grubunda ise sağlıklı 11 kadın bireyin katılımıyla gerçekleştirilmiştir. MetS'lu hastaların tanısı, Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği'nin tanı kriterlerine göre konuldu. Deney grubu ve kontrol grubunda antropometrik ölçümler yapıldı ve kan örnekleri alındı. ELISA test kitleri kullanılarak yapılan ölçümler sonucunda elde edilen veriler, istatistiksel olarak değerlendirildi.

ADAMTS-1 seviyeleri, MetS ve DM grupları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak ($p<0.01$) anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Buna karşılık, MetS grubu ile DM grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. ADAMTS-9 seviyelerinde ise MetS ve DM grupları, kontrol grubuyla kıyaslandıklarında, istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$) azalmalar tespit edilmiştir. Benzer şekilde, MetS grubu ile DM grubuyla karşılaştırıldığında ($p<0.05$), istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmuştur.

Sonuç olarak; ADAMTS-1 ve ADAMTS-9 değerlerinde kontrol grubuna göre, MetS'li ve DM'li hasta grubunda azalmalar saptanmıştır. Dolayısıyla ADAMTS-1 ve ADAMTS-9 proteinlerinin MetS'lu bireylerde belirteç olarak kullanılma potansiyelleri bulunmakla beraber, yine de ayrıntılı olarak araştırılmaları gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: ADAMTS-1, ADAMTS-9, *Diabetes mellitus*, metabolik sendrom.

ABSTRACT

The Relation of ADAMTS to Biochemical Parameters in Metabolic Syndrome

The aim of the study is to reveal the potential of ADAMTS proteins which are thought to be effective on inadequate activity out of the extracellular matrix impairment in the veins due to the development of atherosclerosis for individuals with metabolic syndrome and patients with diabetic, as biochemical markers.

Our study has been conducted with the participation of 20 female individuals diagnosed with diabetes (DM) and metabolic syndrome (MetS), aged between 25 to 65 in the experimental group, and 11 healthy female individuals in the control group. The diagnosis of patients with MetS has been made via considering the diagnostic criteria of the Society of Endocrinology and Metabolism of Turkey. Anthropometric measurements and blood samples have been taken from the experimental group and the control group. The data obtained by using the ELISA test kit, than has been evaluated statistically.

At ADAMTS-1 levels, a statistically significant difference has been found between control group and MetS group ($p < 0.01$) and between control group and DM group ($p < 0.01$) A significant change has not been observed between the MetS group and the DM group ($p > 0.05$). At ADAMTS-9 levels, a significant difference has been detected between the control group and the MetS group ($p < 0.01$) and between the control group and the DM group ($p < 0.01$). There has been a statistically significant difference between the MetS group and the DM group ($p < 0.05$).

As a result; a decrease in the patients with MetS and DM has been determined according to the control groups of ADAMTS-1 and ADAMTS-9 levels. Therefore, ADAMTS-1 and ADAMTS-9 proteins have potential to be used as markers in individuals with MetS, but still require extensive investigations.

Key Words: ADAMTS-1, ADAMTS-9, *Diabetes mellitus*, Metabolic Syndrome.

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

AACE	: American Association of Clinical Endocrinologists (Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği)
ADA	: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği)
ADAMTS	: A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ApoB	: Apolipoprotein B
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
COMP	: Kıkırdak Oligomerik Matriks Proteini
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: <i>Diabetes Mellitus</i>
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)
ECM	: Ekstrasellüler Matriks
EDS	: Ehlers-Danlos Sendromu
EGIR	: Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
GAG	: Glikoz amino glikan
GLUT	: Glukoz Taşıyıcı Moleküller
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL-K	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol
HOMA-IR	: İnsülin Direnci
IDDM	: İnsüline Bağımlı <i>Diabetes Mellitus</i>
IDF	: International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)

IDL	: Orta Yoğunluklu Lipoprotein
IGD	: İnter globular domain
IL-6	: İnterlökin-6
KAH	: Koroner Arter Hastalıkları
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL-K	: Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol
LpL	: Lipoprotein lipaz
MetS	: Metabolik Sendrom
METSAR	: Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
MMPs	: Matriks Metalloproteazları
ng	: Nanogram
nm	: Nanometre
NCEP-ATPIII	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli III
NEFA	: Adipöz dokudan salgılanan esterleşmemiş yağ asitleri
NHANESIII	: Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması III
NIDDM	: İnsüline Bağımlı Olmayan <i>Diabetes Mellitus</i>
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SYA	: Serbest Yağ Asitleri
T1DM	: Tip 1 <i>Diabetes Mellitus</i>
T2DM	: Tip 2 <i>Diabetes Mellitus</i>
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu
TFPI-2	: Doku Faktör Yolu İnhibitörü-2 (Tissue Factor Pathway Inhibitor-2)

TG	: Triglicerid
TGF- β	: Transforming Growth Factor- β
TNF- α	: Tumor Nekroz Faktör- α
TSP-1	: Thrombospondin Tip 1
TSPs	: Trombospondin tekrarları
TURDEPI	:Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I
TURDEPII	:Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VLDL-K	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
vWF	: von Willebrand Faktör
vWFPCP	: von Willebrand Factor - Cleaving Protease

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 2.1. Aktif İnsülin Molekülünün Sentezi.....	11
Şekil 2.2. Proteinaz Gruplarının Karşılaştırılması.....	22
Şekil 2.3. ADAMTS Proteinlerinin Domain Yapısı.....	24
Şekil 2.4. ADAMTS Ailesi ve Sınıflandırılması.....	24
Şekil 2.5. ADAMTS-1 Proteinin Domain Yapısı.....	28
Şekil 4.1. Çalışmaya Katılan Bireylerin Yaş Dağılımları.....	39
Şekil 4.2. Çalışmaya Katılan Bireylerin Vücut Ağırlığı Dağılımı.....	39
Şekil 4.3. Çalışma Gruplarının HbA1c ve HOMA-IR Değerleri.....	40
Şekil 4.4. Çalışma Gruplarının Ortalama ADAMTS-1 Değerleri.....	41
Şekil 4.5. Çalışma Gruplarının Ortalama ADAMTS-9 Değerleri.....	42
Şekil 4.6. BKİ ile ADAMTS-1 Değerleri Arasındaki İlişki.....	43
Şekil 4.7. BKİ ile ADAMTS-9 Değerleri Arasındaki İlişki.....	44

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1. TEMD'ye Göre MetS Kriterleri.....	10
Tablo 2.2. BKİ Değerlerine Göre Aşırı Kilolu ve Obezite Sınıflandırması.....	16
Tablo 2.3. Kan Basıncına Göre Hipertansiyonun Sınıflandırılması.....	19
Tablo 4.1. Çalışmaya Katılan Bireylerin Yaş ve Antropometrik Ölçüm Değerleri	38
Tablo 4.2. Çalışma Gruplarının Antropometrik Ölçüm ve Biyokimyasal Ölçüm Sonuçları.....	45

1. GİRİŞ

Metabolik Sendrom (MetS); tüm Dünyada modern yaşam tarzının ortaya çıkardığı ve zamanla daha fazla insanı etkileyen ve etkilemeye de devam eden önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir. Diğer bir ifadeyle; insülin direnci ile (IR) başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya Tip 2 *Diabetes mellitus* ile (T2DM) birlikte dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalıkları (KAH) gibi bozuklukların birbirine eklendiği bir risk faktörleri topluluğudur. MetS; ayrıca 'İnsülin Direnci Sendromu, Sendrom X, Uygarlık Sendromu ve Ölümcül Dörtlü' gibi terimlerle de anılır (Reaven, 1988).

MetS, gelişmekte olan ve gelişmiş toplumların bireylerinde yaşam süresinin uzaması ve bu nedenle yaşlı bireylerin sayısının artması, diğer yandan sedanter hayatın ağırlık kazanması sonucu şişmanlama olgusunun fazlalaşması nedenleriyle de prevalansını yükseltmekte ve gittikçe daha fazla dikkat çekmektedir.

IR, MetS'de önemli bir yere sahiptir ve yine IR'de abdominal obezite ciddi bir risk teşkil eder. Son 20 yılda, obezite ve diyabette Dünya çapında görülen artışa paralel olarak MetS'lu bireylerin sayısında da ciddi oranda bir artış gözlenmiş ve tüm Dünyanın günümüz ve gelecekteki problemi haline gelmiştir (Daskalopou ve ark., 2004).

MetS için birçok uzman grup tarafından tanı kriterleri belirlenmiştir. En yaygın kullanılan tanım; Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Yetişkin Tedavisi Paneli III (NCEP-ATPIII)'dür. Buna göre; hipertansiyon, açlık kan şekeri (AKŞ) yüksekliği, bel çevresi, hipertrigliseridemi ve HDL-kolesterol (HDL-K) düşüklüğü düzeyinden üçünün bulunması, MetS tanısı için yeterli görülmüştür. Türkiye Endokrinoloji Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu (TEMĐ), MetS tanı kriterleri arasında IR'nin de olması gerektiğini savunmakta ve buna bağlı olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve NCEP-ATPIII tanı kriterlerinden oluşan yeni bir tanı kılavuzunu önermektedir (Gelmez ve ark., 2012).

Birçok hastalığın patolojisinde ciddi role sahip olduğu düşünölen ADAMTS proteinazları, her geçen gün daha fazla dikkat çekmekte ve önem kazanmaktadır. Kuno ve arkadaşlarının, 1997 yılında, kolon kanseri üzerinde yaptıkları bir çalışmada inflammasyonla bağlantılı olarak keşfettikleri ADAMTS proteazları, günümüzde birçok hastalığın fizyolojik ve patolojik süreçlerinde etkili rol oynamaktadır.

ADAMTS'ler; bağ doku işleyişı, inflammasyon, koagölasyon, anjiyogenez, hücre içi göçü, ovulasyon gibi süreçlerde önemli görevlere sahiptirler. Aynı zamanda hücre dışı matriks (ECM, ekstrasellöler matriks) ve bazal membranın parçalanması, tümör hücre yayılması ve metastaz gibi organizmanın patolojik süreçlerinde de etkili oldukları bilinmektedir (Kuno ve ark., 1997).

Yapılan çalışmalarda, ADAMTS'lerin birçok hastalıkla ilişkisi olduğu da ortaya konmuştur. Kanser, kan ve doku hastalıkları (Ehler-Danros Sendromu (EDS)), Alzheimer gibi hastalıklarda, anjiyogenez ve koagölasyona bağılı olarak etkili rolleri vardır.

Bizim çalışmamızın amacı; birçok hastalıkla ilişkisi olan ADAMTS'lerin, *Diabetes mellitus* (DM) ve MetS'da, biyokimyasal parametreler ile beraber ayırıcı tanı olarak kullanılma potansiyellerini tespit etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Diabetes Mellitus* (DM)

DM; insülin hormon salgısının ve/veya insülin etkisinin mutlak ya da göreceli azlığı sonucunda karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik seyirli, hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır (Yenigün ve Altuntaş, 2001). DM'nin tüm Dünyada hızlı bir şekilde artış göstermesi, 21.yüzyılın en ciddi sağlık problemlerinden biri olmasına neden olmaktadır. Ayrıca diyabetli insan sayısının beklenenden daha hızlı artış gösterdiği belirtilmiştir (Van den Oever ve ark., 2010). DSÖ; 2007 yılında, Dünya çapında 246 milyondan fazla insanın diyabetli olduğunu belirtmiş ve bu değerlerin 2030'da ikiye katlanarak artacağını ileri sürmüştür (Pan ve ark., 2010). Ayrıca daha fazla insanda (308 milyon ya da %8.1'lik oranda) bozulmuş glukoz toleransının ortaya çıkacağı tahmin edilmektedir. Bu insanlarda, gelişmekte olan T2DM da önemli bir risk teşkil eder (Van den Oever ve ark., 2010).

Hücrelerin üzerinde, farklı maddelerin girmesine izin veren ayırıcı kapılar vardır ve bu kapılar, sadece uygun anahtarlar varlığında açılabilirler. Diyabet, hücre üzerinde bulunan glukoz kapılarının açılmaması durumudur. Normal şartlarda, besinlerden elde edilen veya karaciğerdeki depolardan kana salgılanan glukoz, pankreas tarafından salgılanan insülin hormonu aracılığıyla hücre içine girer ve yine orada yakılarak enerjiye dönüşür. Diyabet hastalarında bulunan etkin metabolik bozukluk durumunda ise kan yoluyla taşınan glukoz, hücreye giremez. Bunlara bağlı olarak diyabet, anahtar işlevi gören insülin hormonu eksikliğine ve/veya insülinin etkilediği reseptörlerin bozukluğuna bağlı olarak gelişmektedir.

T2DM'nin gelişiminde birkaç patolojik süreç yer almaktadır. Pankreasın β -hücrelerinin otoimmün yıkımını, insülin yetersizliği takip eder ve sonrasında insülin faaliyetinde direnç oluşumu ile sonuçlanacak anormallikler gözlenir. T2DM'de görülen karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki anormalliklerin temelinde yatan sebep, insülinin hedef dokulardaki aktivitesinin yetersizliğidir (American Diabetes Association, 2010). Bu yetersizlik, diyabetle ilgili metabolik düzensizlikte, hiperglisemi ise hastalıkla ilişkili yan etkilerde rol oynar (Goldman ve Ausiello,

2012). Yeterli olmayan insülin etkisi, yetersiz insülin sekresyonundan ve/veya insülin hormonunun etkisinin karmaşık yollarının bir veya daha fazla noktasında azalan doku yanıtından kaynaklanır (Salman ve ark., 2001).

Tüm Dünyada ciddi derecede morbidite ve mortalite oranlarına sahip olan diyabetin olabildiğince erken tespitinin yapılması, hem birey, hem de toplum için büyük önem taşır. Hastalığın bireysel ve toplumsal olarak büyük öneme sahip olması, tanı koymada hızlı, ucuz ve güvenilir yöntemlerin geliştirilmesini sağlar (Salman ve ark., 2001).

İlk olarak 1979'da, Amerika Birleşik Devletleri'nde, Ulusal Diyabet Veri Grubu (National Diabetes Data Group) tarafından DM'un sınıflandırılması yapıldı. 1985 yılında ise DSÖ tarafından diyabetin daha geniş bir alanda sınıflandırılması gerçekleşti. 'İnsüline Bağımlı *Diabetes Mellitus*' (Insulin Dependent *Diabetes Mellitus*, IDDM) veya T1DM tanımlaması 'juvenil DM' yerine kullanılmaya başlandı. Daha çok erişkinlerde ortaya çıkan diyabet 'İnsüline Bağımlı Olmayan *Diabetes Mellitus*' (Non-insülin Dependent *Diabetes Mellitus*, NIDDM) veya T2DM olarak adlandırıldı. T2DM, IR'nin daha fazla rol aldığı ve genellikle erişkin yaşlarda kendini gösterdiği türüdür. Ancak son yıllarda görülen dengesiz beslenme ve buna bağlı olarak artan obeziteyle birlikte çocuklarda da giderek artan oranlarda görülmeye başlamıştır (Group, 1979).

Amerikan Diyabet Birliği tarafından (ADA, American Diabetes Association), 1997 yılında, yeni bir sınıflama önerilmiştir. İnsüline bağımlı olan ve insüline bağımlı olmayan diyabet yerine, T1DM ve T2DM tanımlamaları öne sürülmüştür (Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of *Diabetes Mellitus*, 1997). 2007 yılında ise tamamen insüline bağımlı ve insüline bağımlı olmayan diyabet terimleri kaldırılmış ve yerine T1DM ve T2DM isimleri verilmiştir (Barr, 2007).

2.1.1. Tip 1 *Diabetes Mellitus* (T1DM)

Çocukluk çağında görülen kronik hastalıkların başında yer alır. Hastalığın epidemiyolojisi ile ilgili araştırmalar hızla artarken, Dünya nüfusunun yalnızca

%5'ine ait bulgular mevcuttur (Lustman ve ark., 1983). Daha önce 'insülin bağımlı diyabet ve juvenil başlangıçlı diyabet' olarak da tanımlanmıştır.

T1DM, pankreastaki β -hücrelerinin hasarlanmasına yol açarak çevresel, genetik ve immunolojik faktörlerin ortak etkilerinin sonucunda ortaya çıkmış bir hastalıktır (Maraschin ve ark., 2010). T1DM'un, β -hücrelerinden kaynaklanan tahribattan dolayı meydana geldiği ve otoimmün bir hastalık olduğu konusunda genel bir görüş vardır. T1DM, T2DM'a göre daha az görülse de yine de bu hastalığın Dünyada görülme sıklığı, her yıl %3 oranında artmaktadır ve genel olarak bu hastalarda obezite görülmemektedir (American Diabetes Association, 2010; Greenberg ve Sacks, 2002). Bu tip diyabette, hastalık belirtileri bir anda ortaya çıkar ve insülin salgılanan pankreasın Langerhans adacıklarındaki β -hücrelerinin sayısı azalır. Hücre kaybının artmasıyla kan dolaşımındaki insülin seviyesi de ölçülemeyecek kadar azalır (Noyan, 1993). İnsülin miktarının azalması sonucunda glukoz; kas, yağ ve karaciğer hücrelerine giremez. Bu nedenle, hücresel enerji ihtiyacı yağlardan karşılanır. İnsülin eksikliğinde, bir yandan yağ yıkımı artarken, bir yandan da serbest yağ asitlerinin özellikle asetoasetik asit ve β -hidroksibütirik asit gibi ketoasitlere dönüşümü de artar. Bu olaya T1DM'da 'keto asidoz koması' denir ve tanı koymayı kolaylaştıran ilk bulgulardan biri olabilir. Diğer bulgular ise hızlı kilo kaybı, poliüri ve polidipsidir (Murray ve ark., 1996).

2.1.2. Tip 2 *Diabetes Mellitus* (T2DM)

T2DM, toplumda en sık görülen diyabet türüdür. Önemli fiziksel bozukluklara ve ölüme sebep olan kronik metabolik bir hastalıktır ve genetik faktörlere bağlı olarak da gelişebilir (Eren ve ark., 2004).

İnsülin yetersizliği, insülin etkisine karşı direnç oluşması veya her ikisinde olması sonucu meydana gelen ve kan şekeri yüksekliğiyle devam eden metabolik bir bozukluktur. Hastalığın ilk safhasında insülinin oluşması, sekresyonu, depo edilmesi ve β -hücre sayıları normal seyrindedir (Champe ve Harvey, 1997). İnsülin direncinin gelişmesiyle kan glukoz düzeyinin artması ve hücrelerin glukozu kullanamaması, insülin üretimini artırır. Bu durumda, insülinin hem etkinliği azalır, hem de ilerleyen süreçte karbonhidrat, yağ, protein metabolizmasında bozulmalara sebep olur

(Chausmer, 1998). T2DM'da insülin salınımının yetersiz oluşu, hastalık nedenlerinden biridir. Ortaya çıkmasında genetik, çevresel faktörler ve yaşam tarzı değişiklikleri derol oynar (Masharani ve ark., 2007). Bu tip diyabette, hiperglisemi zaman içinde arttığından yıllarca tanı konulamayabilir. Erken dönemdeki hastalık belirtileri de tanı koyacak kadar ciddi değildir. Bu yüzden hastalar, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların artması açısından riske girebilir (American Diabetes Association, 2007). T2DM'un klasik semptomları oldukça hafiftir. Klinik tabloda halsizlik, baş dönmesi, görme bozukluğu, güçsüzlük gibi şikayetler baskındır (Goldman ve Ausiello, 2012). Günümüzde T2DM'un gelişiminde, genetik faktörlerin etkili olmasının dışında obezite de etkili rol oynamaktadır. Obezite etkisiyle gelişen T2DM'nin, dengeli beslenme ve düzenli egzersizler sonucunda kontrol altına alınabildiği görülmüştür (Alberti ve Zimmet, 1998).

T2DM; ülkelerin sanayileşmesi, insanların fiziksel aktivitelerinin azalması, çevre şartlarının etkisi ve obeziteyle birlikte artış göstermektedir (Satman ve ark., 2002). DM, sinsi ilerleyen bir hastalık olduğundan, yine etnik kökene bağlılığından dolayı da prevalansının saptanması oldukça zor olan bir hastalıktır.

Son yıllarda, bu hastalığın Dünyada görülme sıklığı ciddi oranlara ulaşmıştır. T2DM, gelişmiş ülkelerde daha çok görüldüğü halde, Avrupalı olmayan toplumlarda da oldukça dikkat çekmeye başlamıştır. Örneğin 50 yıl öncesinde Nauru isimli Pasifik adasında çok nadir görülmesine rağmen şu anda Nauru'daki halkın yaklaşık yarısı, bu hastalıktan etkilenmektedir. Yine buna benzer bir durumda; yerli Amerikalılarda, Afrika kökenli Amerikalılarda ve Kızılderililerde de görülmektedir (Chang ve Chuang, 2010; Zimmet ve ark., 2001). Dünya genelinde T2DM sıklığı %4 civarındayken, yetişkinlerde görülme sıklığı ortalama %6 civarındadır (Soltesz ve ark., 2009). Genellikle 40 yaş üzerindeki bireylerde görülür ve yaşlanma ile artar. T2DM, diyabetli olan tüm bireylerin %90 kadarını oluşturmaktadır (Olgun ve ark., 2011). T2DM prevalansı; Rusya ve Çin'de düşük, Pasifik adalarında yüksek ve Hindistan ve ABD'de orta seviyededir. Bütün bunların sebebi, genetik ve çevresel faktörlere bağlanmıştır. Ayrıca bu ülkelerinde prevalansı da kendi aralarında etnik gruplara bağlı olarak değişebilir (Shaw ve Zimmet, 2002; Satman, 2001).

Genel olarak yetişkinlerde görülen T2DM'nin hem insülin salınımının yetersiz olması, hem de periferik dokularda yetersiz insülin cevabına bağlı olarak

gelişmesi ve buna asıl sebebinin de IR olduğu belirtilmiştir. Ayrıca T2DM'un preklinik dönemlerinde plazma glukoz seviyelerinin normal seviyede olmasına karşın, insülin seviyelerinin yüksek seyrettiği gösterilmiştir (DeFronzo ve Ferrannini, 1991). Periferik dokularda yetersiz insülin yanıtının azalmasıyla beraber hipertansiyon, hiperlipidemi ve obezitenin görülmesinin tamamı MetS'u oluşturmaktadır (insülin direnci sendromu).

2.2. Metabolik Sendrom (MetS)

MetS, modern yaşam tarzının ortaya çıkardığı ve giderek daha fazla insanı etkileyen morbidite ve mortalite nedenidir. Son 20 yılda MetS'lu hasta sayısının büyük oranda artması, Dünya genelinde obezite ve diyabet sıklığındaki artışla yakından ilgili olduğu tespit edilmiş ve bugünlerde insan sağlığı için büyük bir tehdit olarak görülmüştür (Zimmet ve ark., 2005).

Vague isimli araştırmacı, 1947 yılında, MetS'da obezite, DM ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olan bozuklukların bir arada olduğuna dikkat çekerek bunlara abdominal obeziteyi de dahil etmiştir. MetS'u tüm risk faktörlerinin bulunduğu 'Sendrom X' olarak tanımlamıştır (Vague, 1956; Grundy ve ark., 2004). 1989 yılında ise MetS bileşenleri; IR ve dislipidemi, obezite, hipertansiyon veya T2DM olarak açıklanmıştır (Kaplan, 1989). MetS, tüm toplumlarda görülen bir durumdur; özellikle yaşam kalitesi yüksek toplumlarda sıklığı giderek artmaya başlamıştır.

2.2.1. Tanımı

MetS; insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya T2DM, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalıkları (KAH) gibi bozuklukların üst üste eklendiği bir risk faktörleri topluluğudur (Reaven, 1988).

En çok kullanılanlar isimleri;

- Metabolik Sendrom,
- İnsülin Direnci Sendromu,
- Sendrom X ve
- Ölümcül Dörtlü'dür (Arslan, 2006).

2.2.2. Epidemiyoloji

Hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerde görülen bir modern yaşam tarzı hastalığıdır. Son dönemlerdeki teknolojik gelişmeler ve daha az hareketli yaşam tarzı, bir yandan insanlarda yüksek kalori alımına neden olurken bu durum da MetS'un görülme sıklığında artışa yol açmaktadır (Amos ve ark., 1997).

Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Çalışması III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey-NHANESIII) kriterlerinin sonuçlarına göre; ABD'de yaklaşık olarak 47 milyon bireyde MetS vardır ve bu sonucun, ortalama olarak toplumun %24'üne karşılık geldiği tespit edilmiştir (Grundy, 2007). Ayrıca T2DM'si olanlar ve 60 yaş üzeri kişilerin %80'inde MetS olduğu saptanmıştır (Isomaa ve ark., 2001). DSÖ'nün yaptığı bir çalışmadan elde edilen sonuca göre; normal glukoz toleransına sahip bireylerin %10'unda, glukoz intoleranslı bireylerde ise %50 civarında ayrıca T2DM'lu hastaların %80'inde MetS görüldüğü belirtilmiştir (Alberti ve Zimmet, 1998).

Türkiye'de Onat ve arkadaşları (2002) tarafından, 1990 yılından bu yana, NCEP-ATPIII kriterleri baz alınarak tüm ülke genelinde yürütülmekte olan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) isimli çalışmada; 30 yaş ve üzerindeki erkeklerin %20'sinde, kadınların %38.6'sında ve tüm yetişkinlerin %37'sinde MetS olduğu belirtilmiştir. Türk erkeklerinde en yüksek oran, 40-49 yaş grubunda %44 iken; kadınlardaki en yüksek oranın 60-69 yaş grubunda %56'ya ulaştığı saptanmıştır. 1990 yılında MetS prevalansı %24.4 iken, bu değer 2000 yılında %36.2'ye kadar artış göstermiştir (Onat ve ark.,2002).

Bir başka çalışmada ise 2001-2005 yılları arasında, Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) yapılmıştır. Bu çalışmada; 47 ilde 4.264 kişiden elde edilen verilere göre, kırsal ve kentsel bölgeler arasında görülme sıklığı açısından bir ayrım görülmemiştir. Kadınlarda %42, erkeklerde %29, 20 yaş ve üzeri bireylerde ise cinsiyet ayrımı yapılmadan %35 oranında MetS sıklığı saptanmıştır (Uğural, 2006).

2.2.3. Tanı Kriterleri

MetS'un günümüzde farklı tanımlamaları bulunmaktadır. En yaygın görülen tanımlamalar;

- Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (1998 ve 1999),
- Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (The European Group for the Study of Insulin Resistance, EGIR) (1999),
- Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel (NCEP-ATPIII) Kılavuzu (2001),
- Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), (2002)
- Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation, IDF) (2005) gibi grup ve kurumlardaki uzmanlar tarafından belirlenmiştir.

Bunlar IR, obezite, hipertansiyon, hiperglisemi ve dislipidemi gibi benzer kriterlerin farklı değerleri baz alınarak tanımlanmıştır (Alberti ve ark., 2006).

Ülkemizde ise Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği (TEMĐ) - Metabolik Sendrom Çalışma Grubu'nun 2009 yılında yayınladığı raporda; tanı kriterleri arasında kesinlikle IR'nin olması gerektiği vurgulanmıştır (TEMĐ, 2009). Buna bağlı olarak, IR kriterini içeren DSÖ kriterleri ile IR kriterini içermeyen NCEP-ATPIII kriterlerinin sentezinden oluşmuş yeni bir tanımlama sistemi geliştirmiştir. Çalışmamızda da kriterlerini esas aldığımız bu tanımlama sistemine göre; diyabet, bozulmuş glukoz toleransı veya IR zorunlu kriterler olarak belirtilmiştir. Bunlara ilaveten hipertansiyon, dislipidemi ve abdominal obezite bileşenlerinden en az ikisinin bir arada bulunması, MetS tanısı koymak için yeterli bulunmuştur (Gelmez ve ark., 2012; Tablo 2.1.).

Tablo 2.1. TEMD'ye göre MetS Kriterleri (Gelmez ve ark., 2012).

<p>Zorunlu Kriterler</p> <ul style="list-style-type: none">• İnsülin direnci• Bozulmuş glukoz toleransı ya da• Diyabet <p>Aşağıdakilerden en az ikisi</p> <ul style="list-style-type: none">• Hipertansiyon (Kan basıncı >130/85mm/Hg ya da antihipertansif ilaç kullanıyor olmak)• Dislipidemi (Trigliserid düzeyi >150mg/dl veya HDL kadınlarda <50mg/dl, erkeklerde <40mg/dl)• Abdominal obezite (Vücut Kitle İndeksi >30kg/m² veya bel çevresi kadınlarda >80cm, erkeklerde >94cm)
--

2.2.4. Metabolik Sendrom (MetS) Bileşenleri

DM ve kardiyovasküler hastalıkların (KVH) gelişimi için gerekli olan risk faktörlerinin bir arada bulunduğu MetS, tüm Dünyada ve ülkemizde önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir. MetS'un KVH ile ilişkili temel bileşenleri, şu şekildedir (Grundy ve ark., 2004; Serhat ve Güler, 2011);

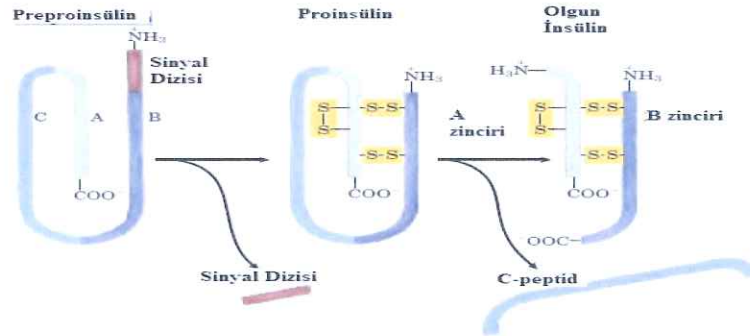
- Abdominal obezite
- Dislipidemi
- Hipertansiyon
- İnsülin direnci
- Endotel disfonksiyon

İnsülin Direnci (IR)

İnsülin, pankreasın Langerhans adacıklarındaki β -hücrelerinden salgılanan ve polipeptid yapı özelliği gösteren bir hormondur. Kısa (A), uzun (B) olmak üzere iki aminoasit zincirinden oluşur ve 6.000 daltonmolekül ağırlığındadır. A zinciri 21, B zinciri 30 aminoasit içerir (Champe ve ark., 2007). A ve B zinciri, birbirlerine sistein

rezidüleri arasında bulunan iki tane disülfür köprüsü ile bağlanmıştır. A zincirinde, bir zincir içi disülfür köprüsü daha bulunur.

Önce β -hücrelerdeki ribozomlarda prepro-insülin adı verilen tek zincirli ve 110 aminoasitli öncü molekül sentezlenir. Prepro-insülin sentezlendikten sonra, granüllü endoplazmik retikulumu geçerek lumene ulaşır ve burada 23 aminoasitlik N terminalinin kopmasıyla proinsülin oluşur. Proinsülin, kendi içinde kıvrılarak 3 disülfür köprüsü oluşturur ve Golgi aygıtına transfer olarak proteazların etkisiyle 35 amino asitlik bir segmentinden (C peptid) ayrılır. Proinsülinde, proteolitik yıkım sonucunda C-peptidin ayrılmasıyla da iki zincirli, birbirine iki disülfid köprüsüyle bağlı olan (A ve B zincirleri) yani aktif insülin molekülü sentezlenir (Nelson ve Cox, 2004), (Şekil 1.). Oluşan insülin, Zn^{+2} iyonu ile kristaller halinde çöker ve ekzositozla salınırken Zn^{+2} , C peptid ve çok az miktarda da proinsülin şeklinde salgılanır (Schinner ve Bornstein, 2005).



Şekil 2.1. Aktif İnsülin Molekülünün Sentezi (Nelson ve Cox, 2004).

İnsülin, karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkisini öncelikli olarak karaciğer, kas ve yağ dokusunda gösterir. Karaciğerde insülin, glukoneojenezi inhibe ederek ve glikojenezi uyararak glukoz üretimini azaltır. Kas dokusunda insülin, glukoz taşıyıcılarının sayısının artmasıyla glukozun miyositlere alınmasını artırırken ayrıca glikojenezi de uyarır. Yağ dokusunda ise yine glukoz taşıyıcılarının sayısını artırarak glukozun adipositlere alınmasını artırıcı etkiye sahiptir. Yağ dokusunda, insülin verilmesinden sonra yağ asidi salgısında da belli miktarda azalma görülür (Harvey, 2014).

İnsülinin yağ metabolizması üzerinde en önemli etkileri, lipojenezi uyarmak ve lipolizi baskılamaktır. İnsülin, yağ dokusundaki hormon-duyarlı lipazı engelleyerek dolaşımdaki yağ asidi miktarını azaltıcı etki gösterir. Bu durum, antilipolitik etkidir. Trigliserid (TG) sentezi için glukozun adipositlere girişini kolaylaştırarak gliserol 3-fosfat kaynağını sağlar. Bunlara ilaveten, lipoprotein lipaz faaliyetini artırır ve esterleşme için gerekli yağ asitleri oluşur (Harvey, 2014).

Protein metabolizmasındaki etkisi ise anabolik yöndedir. İnsülin, çoğu dokuda aminoasitlerin hücreye girişini ve protein sentezini uyarmaktadır (Harvey, 2014). İnsülin etkisini karaciğer, kas ve yağ dokusunun plazma membranındaki özel yüksek afiniteli transmembran glikoprotein yapısında olan spesifik reseptörlere bağlanarak gösterir.

İnsülin reseptörü, disülfid köprüleri ile birbirine bağlı olan transmembran bir proteindir. İki α -alt birim ve iki β -alt birimden oluşur (Schinner ve Bornstein, 2005). İnsülin reseptörünün α -alt birimleri, membranın dış yüzeyinde bulunurken, bağlanma bölgesini de içerir. β -alt birimlerinin de hidrofobik bölgesi, membranda boydan boya uzanım gösterir, sitozolik bölgesi de tirozin kinaz aktivitesi gösterir. Böylelikle insülin, reseptörün α -alt birimine bağlandığında, β -biriminde otofosforilasyon gerçekleşir. Bu olay, tirozin kinaz aktivitesini artırır ve insülinin hücre içindeki aktivitelerinden sorumlu olan reseptör substrat (IRS-1,2,3,4) adlı protein aktive olur. Birçok fonksiyonel protein de IRS proteini aracılığıyla aktive olur (Nelson ve Cox, 2010).

Stoplazmada glukozun hücre içine taşınmasını sağlayan glukoz taşıyıcı molekülleri (GLUT), insülini aktif hale getirir. Bu glukoz taşıyıcı moleküller beş tanedir ve insüline karşı tek duyarlı olanı da GLUT-4'dür. İskelet ve yağ dokusundan sorumlu olan GLUT-4, insülinin glukoz üzerindeki etkisinde de aktif rol oynar (Flörke ve ark., 2001). İnsülin, genel olarak direkt ya da dolaylı yönden bütün organların çalışmasını etkileyen ve anabolik etkileri olan bir hormondur.

IR; hücreler, dokular, karaciğer ya da vücuttaki tüm endojen olarak salgılanan veya ekzojen verilen insülinin normalden daha az yanıt oluşturmasıdır. Başka bir deyişle, insülinin glukozu hücre içine gönderme potansiyelinin azalması, bazen de yok olması durumudur (Alberti ve ark., 2006). Genel olarak üst vücut şişmanlığı,

fiziksel aktivite yetersizliği, genetik faktörler ve yaşlanma gibi durumlar, IR'de anormalliğe yol açar (Bakris, 2001).

İnsülin sinyalizasyonunda gerçekleşen her aksaklıkta IR'ye yol açılabilir. Örneğin; tirozin kinaz ve glikojen sentaz aktivitesinde azalma, glukoz transportunda azalma, bu aksaklıklar arasında sayılabilir. Bu aksaklıklar ile birlikte IR, endotel disfonksiyon ve ateroskleroz seyrini hızlandırıp, bireyde inme, KAH ve periferik damar hastalığına yol açabilecek durumlar ortaya çıkarır (Türkoğlu ve ark., 2008). Yapılan birçok çalışma, IR'nin diğer bileşenler üzerindeki kritik rolünü ortaya çıkarmaktadır. Fakat tam olarak IR'nin hipertansiyon, obezite ve hiperlipidemi ile ilişkisi belirlenemese de eldeki bilgiler ışığında, MetS'un temelinde, IR'nin rolü olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır (İşıldak ve ark., 2004). Abdominal obezite, IR'de temel neden olarak bilinmesine rağmen, normal kilolu insanlarda da IR'nin olabilmesi, başka nedenlerin olduğunu da ortaya çıkarmıştır (Mlinar ve ark., 2007).

Obezite, hareketsiz yaşam tarzı, doğumdaki ağırlığın düşük olması, sigara kullanımı ve adipoz dokudan salgılanan hormonlar da IR'nin gelişiminde etkili faktörler arasındadır (Oğuz, 2008).

IR'de başka bir önemli neden de artmış serbest yağ asitlerinin (SYA) konsantrasyonudur. Çünkü serbest yağ asitleri, karaciğerde TG birikmesini uyarır. SYA'nın en önemli etkisi, bir yandan karaciğerden glukoz çıkışını artırırken, diğer yandan kas dokusunda glukoz alımını azaltıp insüline karşı etki yapar (Petersen ve ark., 2003).

Sağlıklı popülasyonda %25, bozulmuş glukoz toleransında %60 ve T2DM'si olan bireylerde %60-75 oranın insülin direnci görülür (TEMĐ, 2009). Aynı zamanda T2DM'li olup obez olmayan bireylerde ve bireyin diyabet bulunmayan yakınlarında da IR'nin görülmesi, genetik yatkınlığın rolü olduğunu destekler (Reaven, 2002).

Sonuç olarak, IR geliştiği zaman, buna karşı olarak da kas, yağ ve karaciğer dokusunda da metabolik direnç gelişir. Hem hepatik IR (hepatik glukoz çıkışındaki artış), hem de periferik IR (kas ve yağ dokusuna alınmayan glukoz) ile hiperglisemi gerçekleşir. Hiperglisemiyi dengelemek için daha çok insülin salgılanır; bu da hiperinsülinemiye neden olur. Bunlara bağlı olarak β -hücreleri fonksiyonunu

kaybeder, insülin salgısı yavaşlar ya da azalır ve DM ortaya çıkar. IR ile başlayan prelinik dönem, DM ve insülin sekresyonunun azalmasıyla sonuçlanır (Londo ve ark., 2012).

Günümüzde IR değerlendirmek için kullanılan yöntemlerden biri olan 'Öglisemik- Hiperinsülinemik Klemp Testi' altın standart olarak kabul edilir. Fakat bu yöntem oldukça pahalı, zaman alan ve karışık bir işlem olduğu için uygulaması da zordur. Diğer metot ise 'Homeostasis Model Assesment İnsülin Resistansı (HOMA-IR)', ilk olarak Wallace ve arkadaşları tarafından 2004 yılında tanımlanmıştır. Bu metot, glukoz ve insülin değerleri kullanılarak β -hücre fonksiyonunu ve IR tanımlamak amacıyla hesaplanan yapıldığı pratik bir testtir.

HOMA formülü hesaplanması:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Açlık serum insülini } (\mu\text{U/ml})] / [\text{Açlık serum glikozu } (\text{mmol/l}) - 3,5]$$

Sağlıklı insanlarda HOMA-IR değerleri: 2.0-2.5'dir.

HOMA-IR tekniği; bazal glukoz, insülin ve C-peptid konsantrasyonundan β -hücre fonksiyonu ve IR değerlendirme testidir. Normal β -hücre fonksiyonu %100 ve IR 1 (bir) olarak tespit edilmiştir (Wallace ve ark., 2004).

Abdominal Obezite

DSÖ tarafından, yağ dokularından anormal veya aşırı derecede yağ birikimi oluşması ve bunun sağlığı bozacak hale gelmesi obezite olarak tanımlanır. Obezite, günümüzde insan sağlığını olumsuz yönde etkileyen, çevresel ve genetik faktörlere dayanan bir risk grubudur. Genetik faktörlerin %35'i, modifiye edici genlerin %15'i, yaşam tarzı ve fiziksel aktivite yetersizliği gibi çevresel faktörlerinde %50'si üzerinde etkili olduğu görülmektedir (WHO Consultation, 2000). DSÖ'ye göre; 2014 yılında 1.9 milyon civarında yetişkin, Dünya çapında 'obez veya fazla kilolu' olarak belirtilmiştir. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I (TURDEP-I); ülkemizde 2002 yılında, 15 il ve 540 merkezde yaptığı çalışmada ve yine 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında, toplumun erişkin yaş grubunun 2/3'sinin kilolu veya obez olduğunu ortaya koymuştur (Satman, 2011).

Obezite, KVH'ları tetikleyen en önemli faktörlerden birisi olup özellikle abdominal obezite ve hareketsiz yaşam tarzı, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi farklı sistemler aracılığıyla giderek artırır. Buna ek olarak T2DM, hipertansiyon ve dislipidemi gibi birçok sağlık problemlerine yol açar (Abate, 2000).

Obezite, IR için en önemli faktör olarak kabul edildiği gibi aynı zamanda IR'nin de obeziteyi hızlandırdığı kabul edilmektedir. Obez bireylerin iskelet kaslarında, insülin etkisinden kaynaklanan yetersizlikler ve sorunlar oluşmaktadır. Adiponektin, leptin, adipöz dokudan salgılanan esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA), inflammatuvar sitokinler, IR ve MetS'un oluşmasını kolaylaştırır (Grundy ve ark., 2004) Obez bireyde açlık durumunda, adipöz dokudan salgılanan NEFA, hormona duyarlı lipaz enzimi tarafından TG'leri hidrolize uğratarak dolaşıma salınmasını sağlar. Hormona duyarlı lipazın etkisi, insülin ile baskılanır ve TG hidrolizinin başlaması insülin düzeylerinde düşmeye yol açarken NEFA düzeyini artırır. NEFA düzeylerinin yüksek olması da obezitede artan adiposit sayısı, adipöz hücre büyüklüğü, adipositlerin enzimatik aktivitesindeki değişiklikler veya inflammatuvar sitokinlerin insülin yanıtını baskılaması gibi sebeplerle açıklanabilir.

Ayrıca adipöz doku, interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) gibi birçok inflammatuvar sitokini de üretebilir. Sonuç olarak obezite, sitokinlerin üretiminde de etkilidir (Grundy ve ark., 2004).

Adiponektin, yağ dokusunun salgıladığı plazma proteinleri arasında olup karaciğerde glikoz üretimini baskılar ve plazmadan TG'leri, yağ asitlerini ve glukozu arındırır (Işıldak ve ark., 2004). Obezitenin artmasıyla azalarak dokulardaki IR'nin artmasını sağlar ve bu yüzden daha fazla IR'nin oluşması, dokulardaki düşük adiponektin düzeylerinden kaynaklanır (Grundy ve ark., 2004).

Leptin, adipöz dokudan salgılanarak iştahı baskılama etkisine sahiptir. Obez bireylerde leptin seviyesinin yüksek olmasıyla insülin direnci de artar ve kişi yemeye devam ettiği sürece leptine karşı dirençli hale gelir. Böylece karaciğerdeki yağ asidi oksidasyonunu artırarak leptine dayanıklı dokularda IR oluşturur ve bu da MetS'un oluşmasına katkı sağlar (Grundy ve ark., 2004; Kahn ve Flier, 2000).

Obezitede yağ dağılımı da MetS için son derece önemlidir. Yağ dağılımı; android (erkek-santral-visseral) ve jinoid (kadın) tip olmak üzere iki gruba ayrılır

(Vendrell ve ark., 2004). Kadınlarda genel olarak subkutan yağ dokusunun fazla olmasıyla daha çok vücudun alt tarafında yağlanma görülürken erkeklerde adipöz doku, daha çok vücudun üst tarafında (gövde) toplanmıştır (abdominal obezite). Gövdedeki adipöz doku, vücudun alt bölümlerine nazaran daha çok insüline duyarlıdır. Bu yüzden, MetS'lu bireylerde abdominal obezite daha çok görülmektedir (Grundy ve ark., 2004). Bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm üzerinde olması, santral obeziteyi göstermektedir. Santral obezite; hipertansiyon, dislipidemi, IR, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkları ölümle sonuçlandıracak derecede etkiye sahiptir (Vendrell ve ark., 2004).

Beden Kitle İndeksi (BKİ), ilk kez Qutelet tarafından, 1835 yılında tanımlanmıştır. Bu tanım, ağırlık (kg) / boy (m^2) formülü ile hesaplanır. BKİ'nin $30 \text{ kg}/m^2$ nin üzerinde olması 'obezite kriteri' olarak değerlendirilir (Reaven ve Strom, 2003; Tablo 2.2.).

Tablo 2.2. BKİ Değerlerine Göre Aşırı Kilolu ve Obezite Sınıflandırması (Reaven ve Strom, 2003).

Düşük kilo	< 18.5
<i>Normal aralık</i>	<i>18.5 - 24</i>
Aşırı kilo	> 25
Preobez	25 - 29.9
Obez sınıf-I	30 - 34.9
Obez sınıf-II	35 - 39.9
Obez sınıf-III	> 40

Zhu ve arkadaşları, 2003 yılında, genel olarak obezite belirlenmesinde kullanılan BKİ yöntemi yerine, vücut yağ ölçümünün daha yardımcı ve doğru olduğunu açıklamışlardır. Diğer yandan vücut yağ dağılımının mı MetS'a sebep olduğu, yoksa MetS'un mu anormal yağ dağılımını gerçekleştirdiği henüz açıklığa kavuşturulmamış ve üzerinde araştırmaların sürdüğü bir konudur (Grundy ve ark., 2004).

Yapılan birçok çalışmada, abdominal obezite bulunan hastaların HDL-kolesterol düzeylerinde düşme olduğunu belirtmiştir. Abdominal obezite durumlarında görülen HDL azalması, HDL2 düzeyindeki azalmadan kaynaklanır. Çünkü HDL3, HDL2'ye dönüşürken aktif olan lipoprotein lipaz enzimi azalır, HDL2 HDL3'e dönüşürken hepatik TG-llipaz enzimi artar (Tanvir ve Nadim, 2010).

Hipertansiyon

Kan basıncının kalp, beyin, böbrek ve göz gibi hedef organlarda hasar oluşturacak kadar yükselmesi durumudur. Kardiyovasküler hastalıklar ve fizyolojik-biyokimyasal sistemler arasındaki uyumsuzluğun klinik göstergesidir. MetS'un bileşenlerinden olan hipertansiyon, T2DM ve dislipidemi ile ilişkisi, uzun yıllardır bilinen ve kardiyovasküler hastalıklar için de ciddi risk faktörü oluşturan bir hastalıktır. Kan basıncının yüksek olmasının IR ile ve plazma insülin seviyesiyle paralel olduğunu, bu ilişkinin de yaş, cinsiyet, obezite faktörlerinden bağımsız olduğu belirtilmiştir (Reaven ve Strom, 2003). MetS'lu bireylerde, primer olarak IR ve hiperinsülinemi vardır. Bunların varlığında hipertansiyon gelişimi ise birçok mekanizma ile açıklanabilir (Yanai ve ark., 2008).

- Böbreklerde proksimal tübüllerden sodyum ve su geri Emiliminin artması: İnsülin, distal tüp içinde sodyum geri Emilimini artırarak idrarla sodyum atılımını azaltır. Su geri Emilimini de artırarak toplam vücut sodyumu ve hücre dışı sıvı hacmi artar.
- Zar-iyon transportu anormallikleri: Hipertansiyonu olan bireylerin hücre zarında Na^+ ve H^+ arasındaki değişimden kaynaklı bozukluktur. Ca^{++} düzeyleri artar ve buna bağlı olarak cAMP arasındaki dinamik denge de düz kas hücreesindeki damar daralmasını belirleyerek insülin salınımını da etkiler. İnsülin, direkt olarak ATPazı etkiler ve hücrede K^+ tutulmasını artırır. Bu şekilde, K^+ 'un hücre içine giriş-çıkışında oluşan anormallikler, IR ve hipertansiyonla bağlantılı olabilir.
- Düz kas hipertrofisi
- Sempatik sinir sistemi faaliyetinin artışı: İnsülin, hipotalamustaki regülatör hücrelerde glukoz alımını ve metabolizmasını uyarması, regülatör hücreler ile

beyin arasındaki inhibitör yolu baskılar. Aktif olan sempatik regülatör merkezler inhibisyondan kurtularak sempatik aktivite artar.

- İnsülinin vazodilatör etkinliğinin kaybı: Prostatiklin ve prostaglandinlerde var olan vazodilatör etki, prostatiklinde daha belirgindir. Her ikisinde sentezleri için katelokaminlerin uyarılması gerekir ve insülin, prostaglandin sentezini azaltabilir. Hiperinsülinemi ve IR varlığında, inhibitör etkisinin artmasından kaynaklanan etkiyle katekolaminler daha fazla oluşur. IR azalması, kan basıncının uygun ilaçlarla düşürülmesine bağlıdır. MetS'da hipertansiyon oluşumuyla ilgili en güçlü hipotez, hiperinsülinemi sonrası ortaya çıkan artmış sodyum reabsorpsiyonudur (Reaven, 2003).

Günümüzde hipertansiyon için kan basıncı sınırı, 140/90 mmHg olarak kabul edilmektedir. Erişkin bireylerin yaklaşık olarak dörtte birini kapsayan ve hasta tedavi başvuruları arasında en sık rastlanan hastalık gruplarından biridir. İnme, kalp yetersizliği, miyokard infarktüsü, kronik böbrek yetersizliği, periferik arter hastalığı ve aort diseksiyonu için en yaygın risk faktörüdür. Hipertansiyonun tedavi edilmesiyle birçok hastalıkta mortalite ve morbiditenin ciddi oranda azaldığı görülmektedir. Bunlara rağmen hipertansif hastalar, en iyi şartlarda olsa bile yetersiz tedavi edilmektedir (Reaven ve Strom, 2003; Satman, 2005). Güncellenmiş son kılavuz olan 7. Ortak Ulusal Komite Raporu'nda (7th Joint National Committee, JNC7); sistolik kan basıncının 140 mmHg ya da üzerinde ve diyastolik kan basıncının 90 mmHg ya da üzerinde olması 'hipertansiyon' olarak tanımlanmıştır. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2003'te yayınlanan 'Arteriyel Hipertansiyona Yaklaşım ve Tedavi Kılavuzu (ESH/ESC 2003)' ile Yüksek Kan Basıncının Önlenmesi, Saptanması, Değerlendirilmesi ve Tedavisi için JNC7 kılavuzlarındaki sınıflamalar kullanılmaktadır (Chobanian ve ark., 2003; Tablo1.3.).

Tablo 2.3. Kan Basıncına Göre Hipertansiyonun Sınıflandırılması (Chobanian ve ark., 2003).

Kan Basıncı Sınıfı	SKB mmHg,	DKB mmHg
<i>Normal</i>	<i>< 120</i>	<i>< 80</i>
Pre-hipertansiyon	120 -139	80 - 89
Evre 1 Hipertansiyon	140 - 159	90 - 99
Evre 2 Hipertansiyon	≥ 160	≥ 100

Dislipidemi

MetS’da düzeyleri artmış olan plazma TG, lipoprotein B, orta yoğunluklu lipoprotein (IDL) ile düzeyi azalmış olan HDL-K ve küçük, yoğun LDL-K partikülleri yakından ilişkilidir (Grundy ve ark., 2004; Scott, 2003). LDL-K, genel olarak normal seviyededir.

Normalde insülinin karaciğer üzerindeki çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) senteziyle TG’lerin dolaşıma girmesi baskılanmaktadır. Aynı zamanda plazmada bulunan VLDL ve şilomikronların arınmasını sağlayan lipoprotein lipaz (LpL) aktivitesi de artış göstermektedir. LpL, dolaşımdaki şilomikron ve VLDL’nin yapısındaki TG’lerin hidrolizini katalizleyerek SYA de periferik dokular yardımıyla alınır (Gallagher ve ark., 2010). IR’de ise bu denge tamamen bozulur. Çünkü yağ hücresinden daha fazla serbest yağ asitleri salınır ve karaciğerde birikmesine neden olur. Artmış SYA sebebiyle TG sentezi ve karaciğerden serbestleşen çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) seviyesi artar. Bunun sonucunda apolipoprotein B (Apo B) yıkımı azalır, üretimi artarken HDL kolesterol düzeyi düşer ve aterojenik dislipidemi oluşur. Aterojenik dislipidemide temel bozukluk, Apo B içeren lipoproteinlerin dolaşıma normalden fazla verilmesinden kaynaklanır. Çünkü karaciğere fazla miktarda SYA akışı olması, bu lipoproteinlerin aşırı üretilmesine sebep olur (Gallagher ve ark., 2010). MetS’de insülin direnci var olduğundan adipöz dokudan fazla salgılanan SYA, karaciğerde bir araya gelerek TG yönünden zengin VLDL oluşumunu sağlayarak dolaşıma geçişini hızlandırır (Leroith, 2012). TC ve kendisinden zengin VLDL sentezi için karaciğere gelen serbest yağ asitleriyle

substrat artışı gerçekleşmiş olur. Serbest yağ asidi konsantrasyonunun artışı, endotel disfonksiyonlarını bozar. IR ile beraber dislipidemi; hipertansiyon, proinflammatuvar endotel disfonksiyon bozukluğu ve aterosklerozis ile makrovasküler hastalıklara yol açar (Björntorp, 1988).

Hipertrigliseridemi ve HDL kolesterolün düşük olması, KVVH riskinin artmasında etkindir (Özgen, 2006).

Endotel Disfonksiyon

Yağ dokusu temelinde; metabolik ürünler, hormon ve sitokin kaynaklı uyumsuz kardiyovasküler, metabolik, protrombotik ve inflammatuvar yanıtlar, abdominal obeziteden dolayı tetiklenebilir fakat bunlar bir araya gelerek KVVH riskini artırırlar (Hsueh ve ark., 2004).

Endotel disfonksiyon; büyümeyi uyarıcı yönde etkileyen ve baskılayan faktörler, proaterojenik ve antiaterojenik faktörler, vazokonstriktörler ve vazodilatatörler, prokoagülan ve antikoagülan etkenler arasındaki dengenin bir kısmının ya da tamamının kaybı olarak tanımlanabilir. KVVH risk faktörünün bulunduğu bireylerde, henüz hastalık başlamadan önce bulunduğu ve bunun da ateroskleroz gelişiminin erken safhasında ciddi bir etken olduğu kabul edilmektedir (Hsueh ve ark., 2004)

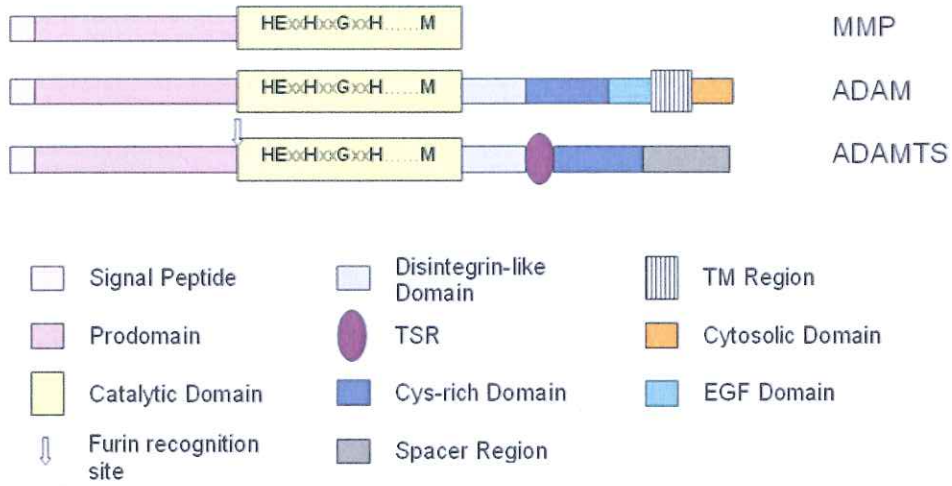
2.3. ADAMTS

2.3.1. Proteoglikan

Tüm dokularda hücreler, hücre dışı matriks (ekstrasellüler matriks, ECM) ile çevrilidir. ECM; hem hücresel yapıya destek sağlar, hem de hücrelerin canlı kalmasında, hareket etmesinde, çoğalmasında ve farklılaşmasında önemli rol oynar. Bu hücresel faaliyetler ve davranışlar, özelleşmiş ECM proteinleri ve glikoproteinler tarafından, örneğin proteoglikanların ve onların yüksek glikozaminoglikan yan zincirleriyle kollajen, elastin, laminin, fibril ve ağ kurucu fibronektin ile yönetilmektedir. Proteoglikanlar, ECM'nin en temel bileşenidir ve yıllar boyunca

tanımları ayrıntılı olarak yapılmıştır (Stanton ve ark., 2011). ECM komponenti olan proteoglikanların keşfedilmesi, ortalama 20-30 yıl öncesine dayanırken, ADAMTS proteaz ailesinin keşfedilmesi henüz yeni sayılabilir (Kuno ve ark., 1997). ECM'nin yıkımında, proteolitik süreçlere katılan çok sayıda proteaz molekülleri vardır. Bu moleküller, farklı domain yapılarına göre, çok sayıda proteaz ailesi olarak ayrılırlar. İlk grup, serin proteazlardır; trombin, doku plazminojen aktivatörü, ürokinaz ve plazmin. İkinci grup, 23 üyeden oluşan matriks metalloproteazlar (MMPs) olup bunlar yüksek derecede korunmuş Zn-bağımlı endopeptidazlardan oluşan geniş bir aileyi kapsar. Bu iki grup, genel olarak ECM bozulmasında ve kanser metastazında faaliyet gösterir. Üçüncü grup, metalloproteazların kemik morfolojisi protein 1/tolloid ailesiyle, TGF- β (transforming growth factor- β) ailesinin gizli büyüme faktörlerini etkinleştirici rol oynayan örnek formasyon ve hücrel farklılaşmayla bağlantılıdır. Son grup ise hücre-hücre adhezyonu ve proteoliz gibi farklı görevleri olan ADAM (bir disingtegrin ve metalloproteinaz) ve MDC (metalloproteaz-disingtegrin-sistein) olarak bilinen transmembran glikoproteinlerdir. 'ADAM' terimi, bir disingtegrin ve metalloproteaz anlamına gelmektedir (Tang, 2001). Bugün en fazla 25 ADAM üyesi belirlenmiştir. Bunlar, memelilere ait olanlar ve memelilere ait olmayanlar (*Xenopus*, *Drosophila* gibi) şeklinde 2 ana gruba ayrılır (Kaushal ve Shah, 2000). Memelilerde ADAMTS proteazlar, yapısal olarak temel benzerlikler gösterir (Apte, 2009).

ADAMTS ailesinin üyeleri, yapısal olarak ADAM (disingtegrin ve metalloproteaz) ve MMPs ile ilişkilidir. En önemli benzerliklerden birisi, hepsinin 'metzinc' üst familyasına ait olmasıdır. ADAM'lerin aksine, integral membran proteinlerinden olan ADAMTS'ler, karışık domain organizmasına sahip proteolitik enzimlerdir. ADAMTS'ler, N-terminal bölgesinde bir proteaz ve yardımcı C-terminal bölgesinden oluşur. İlk bağlantı yeri, son derece korunmuş bir yapıya sahip olmakla beraber, sonraki bölgeler boylu boyunca benzerlik gösterir. ADAMTS proteazlar; bağ doku işleyişi, inflammasyon, koagülasyon, anjiyogenez ve hücre içi göçü gibi önemli rollere sahiptir (Kuno ve ark., 1997).



Şekil 2.2. Proteinaz Gruplarının Karşılaştırılması (Tang, 2001).

ADAMTS'ler, yeni bir grup protein varlığının göstergesi olarak ilk kez Kuno ve arkadaşları tarafından, 1997 yılında tespit edilmişlerdir. Bu çalışmada, farelere enjekte ettikleri bir hücre yoluyla kaşektik kolon kanseri modeli oluşturmuşlardır. Bu yol ile kolon kanserinde etkin genleri belirlemişlerdir. Bu çalışma sonucunda, trombospondin tip 1 (TSP1) adında bir protein klonlanmıştır. Bu protein, ADAM ailesinin üyelerine benzerlik gösterdiği için araştırmacılar yeni üyeye ADAMTS (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs/ thrombospondin motifli bir disintegrin ve metalloproteaz) adını vermişlerdir. ADAMTS'ler, ADAM ailesinin sahip oldukları tüm domainleri içerir fakat buna ek olarak kendilerine has TSP1 motifleri de bulundurdıkları için ADAM üyelerinden ayrı olarak yeni bir aile oluştururlar (Kuno ve ark., 1997).

Kuno ve arkadaşlarının ilk olarak klonlayıp tanımladıkları tümör seçici gen, ADAMTS-1' dir. Daha sonra ADAMTS 2-11 gelir ve bunların proteolitik aktiviteleri ve bazı biyolojik fonksiyonları gösterilmiştir. Örneğin; ADAMTS-2 normal deri gelişiminde etkilidir. Bu enzim, prokollajen N-proteinaz olarak bilinir ve tip1- tip2 prokollajenlerin, kollajenlere işlenmesinde aminopeptitleri kaldırır. Ayrıca bireylerin kalıtımla ilişkili hastalıklı dokularında EDS Tip VIIc ile inek ve koyunlarda bulunan benzer bir durum olan Dermatosparaxis Sendromunun da ADAMTS-2 yoksunluğunda ortaya çıktığı görülür (Kaushal ve Shah, 2000).

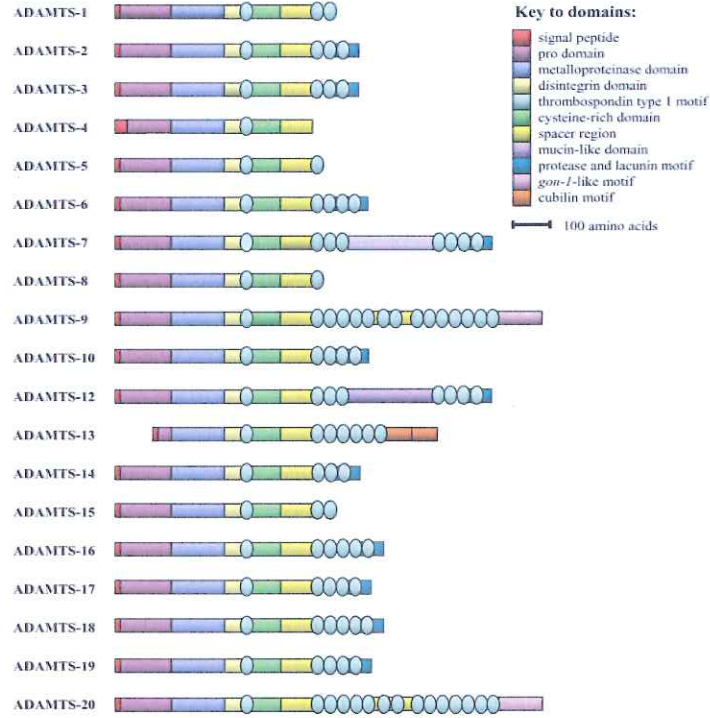
ADAMTS proteinleri, 1997 yılında ilk kez tanımlandığında, 1'den 20'ye kadar numaralandırılmıştır. Fakat ortaya çıkan raporlar sonucunda, ADAMTS-11'in aslında ADAMTS-5 olduğu tespit edilmiştir. Böylelikle toplamda 19 tane farklı insan ADAMTS geni bulunmuştur. ADAMTS proteinleri, yapısal karakteristiklerine ve faaliyetlerine göre gruplara ayrılmıştır (Nicholson ve ark., 2005).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, ADAMTS'lerin birçok hastalıkla ilişkisi ortaya çıkmıştır. Kanser, kan ve doku hastalıkları, Alzheimer, trombotik Trombositopenik purpura (ADAMTS-13), EDS (ADAMTS-2) gibi birçok hastalıkta ve anjiyogenezde, koagülasyonda etkin rolleri vardır. Ayrıca gen ekspresyonunda, mRNA bağlanmasında, protein yapımında ve inhibisyonda etkilidirler (Jones ve Riley, 2005).

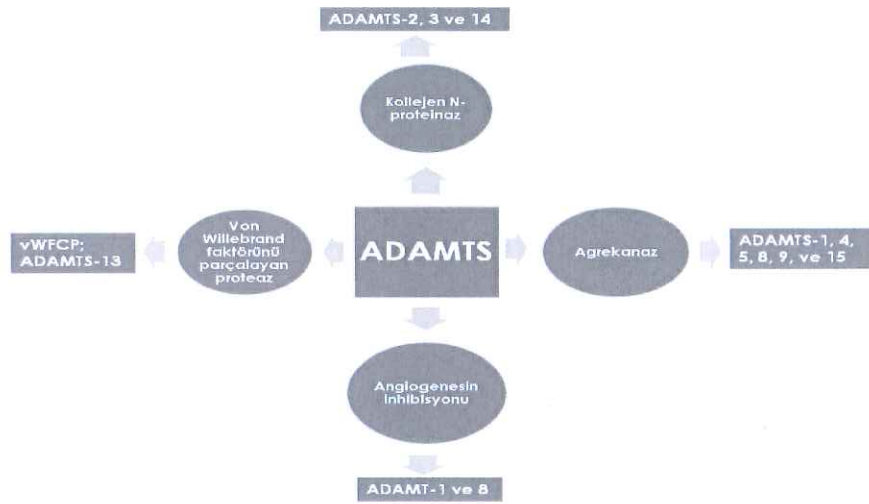
ADAMTS Proteazların Domain Yapısı

ADAMTS'lerde genel olarak, N-terminal ucu ile C-terminal arasında değişkenlik vardır. Başlangıçta inaktif formda pre-proenzim şeklinde sentezlenirler. N-terminal ucundan C-terminale kadar şu kısımları içerirler:

- Bir sinyal peptit
- Öncü domain (enzimatik gizliliği koruyan yapı)
- Bir metalloproteinaz katalitik domain yapı ile çinko-bağımlı 'reprolysin' motif, HEXXHXXG/N/SXXHD (herhangi bir aminoasit kalıntısını ifade eden ve aspartik asit kalıntısını koruyan, ADAM ve ADAMTS'leri diğer metalloproteinazlardan ayıran yapı)
- Bir disintegrin benzeri domain (çözünebilir yılan zehirine benzeyen bir dizi sekans benzerliği, bir polipeptid ailesinin bazı üyelerini içeren arjinin/glisin/aspartik asit dizisi)
- Bir merkezi trombospondin (TSP-1 benzeri)
- ADAMTS'ler arasında, yüksek dizin benzerliği ile sistein bakımından zengin ayrıca 10 tane korunmuş sistein kalıntısı içeren ve hiçbir ayırt edici yapısal özelliği olmayan bir ara bölge (spacer bölge)
- Dizilimleri, ADAMTS-14'ten ADAMTS-20'ye kadar tekrar eder. Buna ADAMTS-9 da dahildir (Porter ve ark., 2005; Şekil 2.3.).



Şekil.2.3. ADAMTS proteinlerinin domain yapısı. TSP-1 etki, oval şekiller ile vurgulanmıştır. ADAMTS ailesi, 19 temel üyeden oluşur ve fonksiyonlarına göre gruplara ayrılır. Yapısal olarak ADAMTS aile üyeleri, bir proteinaz domain ve yardımcı domain içerir. Proteinaz domain; signal, pro, metalloproteinaz ve disintegrin benzeri domainleri kapsar (Porter ve ark., 2005).



Şekil 2.4. ADAMTS Ailesi ve Sınıflandırılması (Apte, 2004).

ADAMTS Ailesinin Fonksiyonları

A)Anti-anjiyogenetik Olanlar: ADAMTS-1 ve 8

ADAMTS-1 ve ADAMTS-8'in anti-anjiyogenetik etkiye sahip olduğu Vázquez ve arkadaşları tarafından 1999 yılında kanıtlanmıştır. Her iki ADAMTS de Vasküler Endotel Büyüme Faktörünü (VEGF) inhibe ederek Fibroblast Büyüme Faktörü 2'nin uyardığı vaskülarizasyonu önlemiştir. ADAMTS-1'in ADAMTS-8'den daha büyük inhibitör kapasitesi göstermesiyle, her ikisi de ya TSP-1 ya da endostatin ile anti-anjiyogenetik yanıtta aracılık eder. Bu anti-anjiyogenetik etkideki aracılık durumunun, her iki proteinin trombospondin motiflerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Porter ve ark., 2005).

B) Agrekanazlar: ADAMTS-1, 4, 5, 8, 9, 15

Agrekan, kıkırdak dokusunun temel proteoglikanıdır; aynı zamanda dokuyu basınç ve sıkıştırmalara karşı korur. Bazı ADAMTS'ler (1, 4, 5, 8, 9, 15) kıkırdığın temel bileşeni olan agrekan proteoglikanını enzimatik kesme özelliğine sahiptir ve agrekanı kesip parçalama özelliğinden dolayı da agrekanazlar olarak isimlendirilmişlerdir. Agrekanazlar, matriks proteoglikanlarından olan versikan ve brevikanı keserek osteoartrit gibi kas ve iskelet sistemi hastalıklarının patogeneğinde görev alırlar. Osteoartritte agrekanaz miktarı artış göstermektedir (Apte, 2009).

En çok çalışılan ve enzimatik etkinliği en güçlü olan agrekanazlar, ADAMTS-4 ve 5'tir. Bu iki enzim, güçlü etkilere sahip olmaları nedeniyle osteoartritteki kıkırdak yıkımından ve merkezi sinir sisteminde yoğun olan brevikan ile kan damarlarında bulunan versikanın parçalanmasından sorumludur (Matthews ve ark., 2000; Sandy ve ark., 2001). ADAMTS-4 de versikan ve agrekanı yeterli derecede parçalamasına rağmen, ADAMTS-1 de aynı işleve sahiptir. Son dönemlerde, ADAMTS-9'un da agrekan ve versikan olarak faaliyet gösterdiği tanımlanmıştır. Yine çok az da olsa ADAMTS-8'in de agrekanaz aktivitesinde etkili olduğu gösterilmiştir (Porter ve ark., 2005)

C) Prokollajen N-proteinazlar: ADAMTS-2, 3, 14

ADAMTS-2, 3, 14; N-proteinaz prokollajendir ve N-terminal propeptitleri uzaklaştırarak prokollajenden kollajen işlenmesini sağlar. ADAMTS-2 geninde oluşan mutasyonlar sonucunda otozomal bir hastalık olan Ehler-Danlos Sendromu (EDS) tip VIIc'ye sebep olur (Kuno ve ark., 1997). İlk olarak büyükbaş hayvanlarda ortaya çıkan bu bağ dokusu hastalığında, dermiste bulunan tip 1 prokollajenin propeptid kısmı çıkarılamadığı için kollajen yapımında bozukluk ortaya çıkar. Bunun sonucunda normal kollajen fibril oluşumu gerçekleşmediği için aşırı elastik ve kırılgan deri yapısıyla karakterize Ehler Danlos Tip VIIc ortaya çıkar. Dolayısıyla derideki kollajen liflerin gelişmesi için ADAMTS-2, 3 ve 14'ün yeterli derecede faaliyet göstermesi gerekir (Porter ve ark., 2005).

D) ADAMTS-13

ADAMTS-13 von Willebrand Faktörünü Parçalayan Proteaz (vWFCP) olarak tanımlanmıştır. vWFCP, diğer ADAMTS'larda olduğu gibi son yıllarda üzerinde yoğun bilimsel araştırmalar yapılmaktadır. Trombositlerde, plazmada ve endotelial hücrelerde bulunur. Büyük ve multimerik bir glikoproteindir. Pıhtılaşma faktörlerinde önemli bir yere sahip olan faktör VIII'in taşıyıcı proteini olup trombosit agregasyonuna destek olur. Damar hasarı olduğu zaman, trombositlerin yüzeyinde bulunan glikoproteinlere ve ECM bileşenlerine bağlanarak trombosit adezyonu yapar.

ADAMTS-13, von Willebrand Faktörünü (vWF) parçalayan bir proteaz olup vWF proteininin 1605. sırasındaki tirozin ile 1606. sıradaki metiyonin amino asitleri arasındaki peptid bağlarını koparır. Bunun sonucunda, pıhtılaşma için gerekli olan daha küçük vWF oluşur ve olgunlaştığında Faktör VIII gibi pıhtılaşma bileşenleri ile etkileşime girerek pıhtı oluşumunda görev alır. Anemi, böbrek yetmezliği ve nörolojik faaliyet bozukluklarının yanında, trombotik trombositopenik purpuranın (TTP) oluşmasına neden olur (Porter ve ark., 2005).

E) COMP (Kıkırdak Oligomerik Matriks Proteini): ADAMTS-7 ve 12

COMP parçalayan proteazlar, ADAMTS-7 ve 12'dir. Bunlar, COMP-ADAMTS'ler olarak bilinir. COMP, kıkırdığın içinde yer alan 524 kDa ağırlığında

pentamerik, disülfid bağları, multidomain içeren bir glikoproteindir. COMP'nin proteoglikanlar ve kollajenler gibi diğer moleküllere bağlanarak eklem kıkırdığının yapısal bütünlüğünün ve organizasyonunun sürdürülmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Tortorella ve ark., 2009). Her ikisi de artrit patogenezinde görev alır. Ayrıca osteoartritli kıkırdakta (OA) ve sinoviyal sıvıda daha fazla eksprese olduğu saptanmıştır (Liu, 2009).

2.3.2. ADAMTS-1

ADAMTS-1, Kuno ve arkadaşları tarafından 1997 yılında ADAMTS'lar içerisinde ilk keşfedilen proteindir. ADAMTS-1'in C-terminalinde thrombospondin tip-1 motiflerinin bulunması ve ECM'nin bağlı olmasıyla ADAM'ler den ayrılır. Aktif metalloproteaz ve agrekana bağlanarak α 2-makroglobülin ile kompleks kovalent bağlı form oluşturur (Yokoyama ve ark., 2002). ADAMTS-1 normal büyüme, fertilité, organ morfolojisi ve fonksiyonu için gereklidir (Miles ve ark., 2000). ADAMTS proteazlar, birleşmiş thrombospondin tip-1 tekrarları (TSRs) içeren bir metalloproteazı kapsayan, karmaşık bir yapıya sahiplerdir. ADAMTS proteazlardaki TSRs'ler, anti-anjiyogenetik moleküller olan TSP-1 ve TSP-2 ile benzerlik gösterir (Sunay ve ark., 2012).

Ayrıca ADAMTS-1'in yapısı ve görevleri arasındaki ilişkisi ile ilgili yeni çalışmalar ortaya konmuştur. Anti-anjiyogenetik etkisi ve agrekanaz aktivitesine sahip olması çeşitli araştırmacılar tarafından belirtilmiştir.

Bunlar arasında Vázquez ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptıkları çalışmada, ADAMTS-1'in VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü)'in uyardığı anjiyogenezi inhibe edip, fibroblast büyüme faktörü 2'nin etkilediği vaskülarizasyonu baskıladığı için antianjiyogenetik etkiye sahip olduğunu ortaya koymuşlardır. Aynı çalışma da ADAMTS-1 ve 8'in oluşturduğu anti-anjiyogenetik cevabın, TSP-1 veya endostatinin oluşturduğu yanıtta daha güçlü olması ADAMTS-1'in inhibitör kapasitesinin ADAMTS-8'den daha çok olduğunu ortaya koymuştur. Yapılan diğer çalışmalarda da ADAMTS-8'inde aynı özellikte olduğu ve ikisi de anti-anjiyogenetik ajanlar olarak bilinmiş ve aktivitelerine TS motiflerinin aracılık ettiği düşünülmüştür. ADAMTS-1 in C-terminalindeki TS motifinin tekrarı

sayesinde (VEGF)'e bağlandığını göstermiştir (Vázquez ve ark.,1999; Hatipoğlu ve ark., 2009; Luque ve ark., 2003). Son yıllarda, ADAMTS-1'in iskemik kalp rahatsızlığı oluşumuyla ilgili yakından ilişkili olan bir polimorfizm bildirilmiştir. Ayrıca ADAMTS-1 kardiyovasküler sistem içerisinde versikanı ve doku faktörü yol önleyicisi-2 (TFPI-2) indirgeyerek ateroskleroz oluşumunda bir rolü olduğu tespit edilmiştir. Bununla ilgili yapılan çalışmalar agrekan dışında versikanı da parçalayabildiğini gösterir yöndedir (Sandy ve ark., 2001).

ADAMTS-1'in farelerle yapılan çalışmalarında büyüme yetersizliği, uterus ve yumurtalıkta görülen değişiklikler fertilité azalması ile yağ dokusu malformasyonuna sebep olmuştur (Shindo ve ark., 2000). ADAMTS-1'in kemiklerde ve osteositlerdeki ekspresyonu paratiroid hormon tarafından artırılır (Miles ve ark., 2000).

ADAMTS-1'in ilk keşfedilmesi, yapı olarak da diğer modellere örnek olmuştur ve bu protein, 8 tane domain içerir:

- Pre-domain
- Pro-domain
- Metalloproteaz domain
- Disintegrin benzeri domain
- TSP-1 motifi içeren domain
- Sistein bakımından zengin domain
- Ara bölge içeren
- Karboksi terminal TSP motifleri olan



Şekil 2.5. ADAMTS-1 proteinin domain yapısı (Pre:sinyal peptid, Pro:pro-domain, Dis:disintegrin benzeri, Sis:sistein bakımından zengin, TS:trombospondin tip-1, Ara bölge:spacer bölge; Salter ve ark., 2010).

2.3.3. ADAMTS-9

ADAMTS-9, hücre yüzeyi ve/veya ECM ile lokalize olan memeli metalloproteazlardan salgılanan, ADAMTS proteaz ailesi üyelerinden biridir (Du ve ark., 2013). ADAMTS-9; ECM'in yeniden şekillenmesi, hücre göçü, öncü proteinlerin olgunlaşması ve anjiyogenezis inhibisyonunda yer alır. ADAMTS ailesinin korunmuş en iyi üyesidir. ADAMTS-9, yalnızca ADAMTS-1 gibi özdeş aktif sekansa sahip değil aynı zamanda 15 tane potansiyel anti-anjiyogenetik TSR içerir (Koo ve ark., 2010). ADAMTS-9 birbirine sırasıyla sıkıca bağlanmış 200 aminoasit içeren bir modülü ve GON-1 olarak adlandırılan 10 adet korunmuş sistein kalıntısı içeren bir bölgesi bulunmaktadır. Embriyonik gelişim sürecinde gonad distal tüp hücrelerinde eksprese edildiği tespit edilmiştir. Ayrıca ADAMTS-9 kıkırdığın anahtarı olan agrekanın enzimatik kesme özelliğine sahiptir. Birçok çalışma sonucunda *in vivo* ortamda tümör baskılayıcı gen olduğu varsayılarak belli kanserlerde önemli rol oynadığı savunulmuştur. ADAMTS-9'un özafagusda tümör baskılayıcı ve nazofaringeal kanserde fonksiyonel tamamlayıcı rolü olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda yaygın-genom ile ilişkili yapılan meta analizler ve yaygın-skala replikasyonunda ADAMTS-9, Tip-2 diyabetle ilişkisi olduğu bulunmuştur (Apte, 2009; Tortorella ve ark., 2009).

Diğer ADAMTS proteazlar gibi (ADAMTS-4 hariç) ADAMTS-9 da, N-bağlantılı karbonhidrat ilave edilerek modifiye edilmiştir. Gonadal morfojenizi sırasında N-glikolizasyon propeptidi, ADAMTS-9 salgısı için gereklidir (Apte, 2009).

ADAMTS-9 tüm fetal dokularda eksprese olur fakat kalp, akciğer, böbrek ve pankreasta daha çok eksprese edilir. Ayrıca 40 ekzon sahip ve 137 kDa büyüklüğündedir (Shindo ve ark., 2000). Gen haritalarında 3. kromozomun kısa olan kısmında (3p) bulunur (Lung ve ark., 2008). ADAMTS-9'da var olan trombospondin tekrar bölgelerinden dolayı versikanaz, agrekanaz faaliyetleri gibi ekstraselüler bölgeye odaklı fonksiyonlarda etkilidirler ve ayrıca hücre yüzeyinde ve onların proteolitik aktivitelerinde katalitik etkileri bulunur (Somerville ve ark., 2003).

Demircan ve arkadaşları tarafından yapılan 2005 yılındaki araştırmada; ilk olarak insan kondrosit hücresinde ADAMTS-9 geninin sitokinlerle uyarıldığı

saptanmıştır (Demircan ve ark., 2005). Bir diğer çalışmada yine Demircan ve arkadaşları, T2DM'a yatkınlık göstermesi nedeniyle ADAMTS-9'u yeni bir gen göstergesi olarak tanımlamıştır (Demircan ve ark., 2009). Son alışmalar, ADAMTS-9 ile diğer GON-1 proteazlarından olan ADAMTS-20'nin ortak çalıştığını göstermiştir. Daha önce farelerin gelişimi sırasında kullanılan hibridizasyon ile ADAMTS-9'un kılcal damarlarında tanımlandığı bulunmuştur. Fakat farelerdeki erken embriyonik ölümcüllük tümör kaynaklı anjiyogenezisin yanı sıra damar gelişimindeki rolünü de ortaya koymuştur (Koo ve ark., 2010).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Denek Seçimi

Yapılan araştırma, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran, yaşları 25-65 arasında değişen, deney grubunda DM ve MetS tanısı konulmuş 20 kadın bireyin, kontrol grubunda ise sağlıklı 11 kadın bireyin katılımıyla gerçekleşti. Bu araştırma için Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 2016/111 nolu karar ile onay alındı. Araştırmaya katılan bireylere çalışma hakkında sözlü bilgi verildikten sonra çalışmaya katıldıklarına razı olduklarını gösteren 'gönüllü katılım onam belgesi' verilerek 'olur formu' alındı. Daha sonra kan örnekleri alınıp antropometrik ölçümleri yapılarak kaydedildi. Biyokimyasal analizler ise Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapıldı.

Gönüllülerin çalışmaya katılma kriterleri;

1. Sağlıklı ve ideal vücut ağırlığına sahip olması (BKİ <30 kg/m²)
2. Hem T2DM hem de obezite tanısı konulmuş hastaların BKİ >30 kg/m² olması
3. MetS tanısı konulmuş hastalar
4. Tüm katılımcılar 25-65 yaş aralığında

Çalışmaya dahil edilmeyen hasta grubu;

1. Koroner arter hastalığı (KAH)
2. Balon anjiyoplasti ve/veya stent (perkutan koroner girişim)
3. Aorto-koroner by-pass greftleme (ACBG)
4. Akut koroner sendrom
5. Organik kalp hastalığı (kalp yetersizliği, kapak hastalığı)
6. Kalp pili ve otomatik defibrilatörü olanlar (pacemaker, ICD)
7. İmmun sistem hastalığı ya da malignitesi olanlar
8. Metabolik hastalığı olanlar (hipo veya hipertiroidi)

3.2. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışma grubunda bulunan bütün bireylerden 8-12 saatlik açlıktan sonra sabahları alınan venöz kan örnekleri, 2000 g ve +4°C'de 10 dakika süreyle santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Analiz yapılincaya kadar da -80°C derin dondurucuda serumları ayrılarak saklandı.

3.3. Antropometrik Ölçümlerin Yapılması

Çalışmaya katılan bireylerin boy uzunluğu (cm) belirlenirken 'Nanbaskül' boy ölçerli mekanik tartı kullanılmıştır. Ölçüm vücut dik pozisyondaki iken çıplak ayakla, ayaklar yere düz halde basmış halde ve dizler gergin bir şekilde yapılır. Bireylerin vücut ağırlığı (kg) ise aç karnına 100 g hassasiyetinde ve olabildiğince ince kıyafetlerle ölçülür. Deney grubundaki bireylerin BKI değerlerinin 30'un üzerinde olmasına önem verildi.

Bel çevresi, kişi ayakta dururken, iliak kemiği çıkıntısı ile son kaburga kemiğinin ortasından mezura ile ölçüldü.

3.4. Kan Analizlerinin Yapılması

Serum ADAMTS-1 ve ADAMTS-9 seviyelerinin ölçümü ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) test kiti kullanılarak 'Thermo Scientific-Varioskan Flash Multimode Reader' marka ELISA okuyucu ile sonuçlandırıldı. ELISA tekniği, antijen-antikor ilişkisini, antikora bağlanmış enzim aktivitesini araştırma temeline dayanır. Enzimle işaretlenmiş olan antijen ya da antikorun serbest antijen ya da antikorla tepkimeye girmesi sonucunda oluşan antijen-antikor kompleksinin enzime spesifik bir substrat varlığında ortaya konulması prensibine uygulanır.

3.4.1. Serum ADAMTS-1 Düzeyinin Ölçümü

Serum ADAMTS-1 ölçümü için YEHUA Biological Technology ELISA kit (Katalog No: YHB0061Hu) kullanıldı. Ölçüm 'Çift Antikor Sandviç ELISA' yöntemi esas alınarak yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce örnekler -80°C'den

çıkartılıp oda ısısına çözünerek gelmesi sağlandı. Çalışma üretici firmanın vermiş olduğu kit prospektüsünde belirtilen şekilde yapıldı. Genel olarak ELISA yöntemi, şu şekilde uygulandı:

1. İlk olarak 96 kuyucuklu, ölçmek istediğimiz proteine karşı antikorla kaplı olan mikrolatellere (hazır kit - ELISA kiti) serum örnekleri eklendi. Burada amaç serum örneklerimizde bulunan ölçmek istediğimiz antijenin, kitimizde bulunan antikorlara bağlanmasını sağlamaktır. Standartlarda belirtilen miktarda, belli kuyucuklara eklendi. Daha sonra 60 dakika 37°C'de inkübasyona tabi tutuldu.
2. Inkübasyon sonrasında mikrolate içerisindeki sıvı dökülür ve hemen kurumasını önlemek için Streptavidin - HRP (Horseradish Peroxidase) belirtilen miktarda eklendi ve inkübasyona tabi tutuldu. Böylelikle ikinci antikorun antijene bağlanması sağlandı.
3. Inkübasyon bittikten sonra özgül olmayan bağlamaları önlemek için yıkama yapıldı.
4. Daha sonra substrat A ve B TMB (tetramethylbenzidine) eklendi. ADAMTS miktarı ile doğru orantılı olarak renk oluşumu (mavi) gözlemlendi.
5. Son işlem, stop solüsyonunun eklenmesiyle daha önce oluşan mavi renk sarı renge dönüştü.
6. 450 nm dalga boyunda absorbans ölçümü yapıldı. Elde edilen absorbans değerleri daha önceden hazırlanmış standartlara karşılık gelen absorbans değerlerine göre çizilen ADAMTS-1 standart eğrisine göre konsantrasyon hesaplanmasında kullanıldı.

Serum ADAMTS-1 düzeyleri "ng/ml" olarak verildi.

3.4.2. Serum ADAMTS-9 Düzeyinin Ölçümü

Serum ADAMTS-9 ölçümünde de YEHUA Biological Technology ELISA kiti (Katalog No: YHB3532Hu) kullanıldı. Bu ölçüm de "Çift Antikor Sandviç ELISA" esaslarına dayanarak yapıldı. Bu yöntem de ADAMTS-1 prospektisinde belirtilen protokole benzer şekilde uygulandı. ELISA kitindeki 96'lık kuyucuklara standart, serum ve kontrol serumları eklenip antijen-antikor kompleksi oluşur. Aynı aşamalardan sonra üzerine işaretli diğer antikor eklenir. İşaretli antikor üzerine

substrat eklenerek enzimle reaksiyona girmesi sağlanır. Renk oluşumu gözlenir ve sonrasında ELISA okuyucuda absorbanslar kaydedilir. Serum ADAMTS-9 düzeyleri ‘ng/ml’ olarak verilmiştir.

3.5. Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmadaki elde edilen verilerin analizi, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20.0 istatistik paket programıyla yapıldı. Verilerin tanımlanmasında sayı, ortalama ve yüzde değerleri kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini incelemek için “Kolmogorov-Smirnov” testi kullanıldı. İki den fazla grup farkının önemi “Kruskal-Wallis” non-parametrik varyans analizi ile değerlendirildi. Daha sonra ikiden fazla grup arasında istatistiksel fark saptandığı için “Mann-Whitney U” testi uygulandı. Değişkenler arasında ilişkinin anlamlılığı ise “Spearman Korelasyon” testi ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ düzeyi anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Bireylerin Yaş ve Antropometrik Ölçüm Değerleri

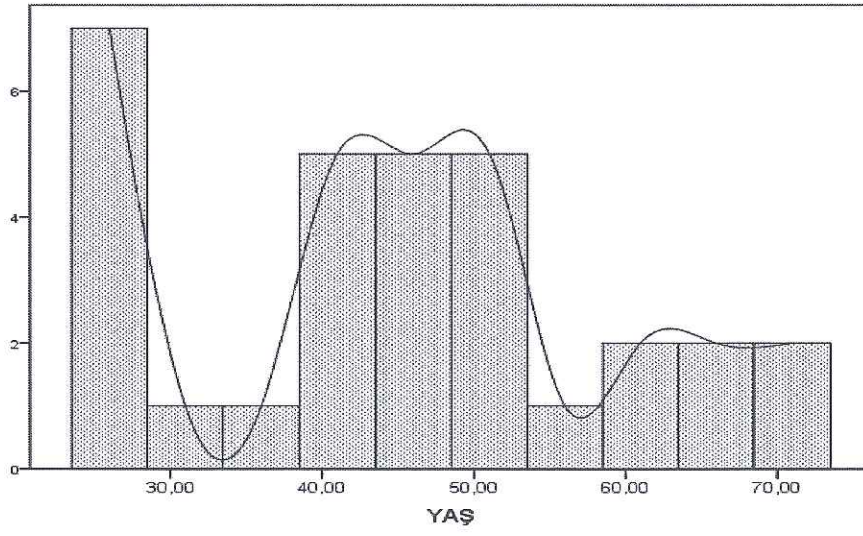
DM tanısı almış 10, MetS tanısı almış 10 ve ideal vücut ağırlığına sahip olup DM ve MetS tanısı olmayan kontrol grubu için de 11 olmak üzere, toplam 31 kadın birey üzerinde yapılan bu çalışmada, bireylerin yaş ve antropometrik ölçüm değerleri, Tablo 4.1.'de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin ortalama yaşları $45,10 \pm 13,60$ yıl, ortalama vücut ağırlıkları $87,14 \pm 22,23$ kg, ortalama BKİ (kg/m^2) değerleri $34,60 \pm 10,21$, ortalama bel çevresi genişlikleri $101,35 \pm 23,90$ cm olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Çalışmaya Katılan Bireylerin Yaş ve Antropometrik Ölçüm Değerleri (Ortalama \pm SD).

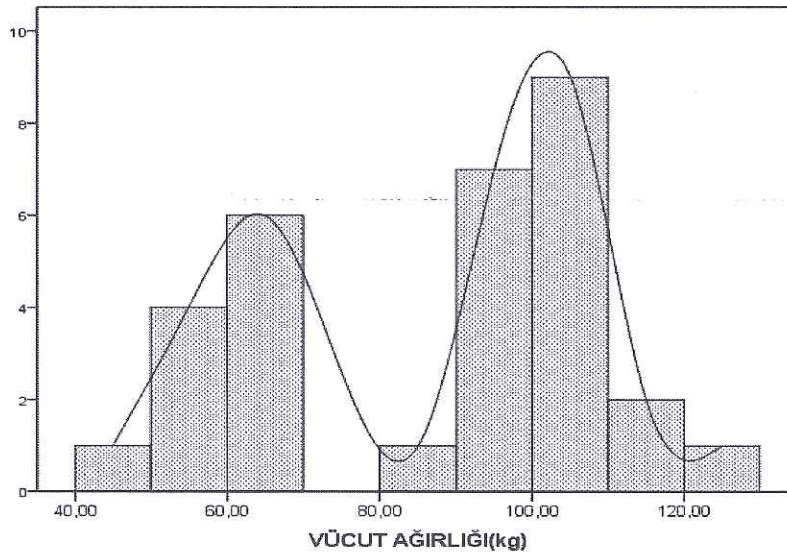
	n	Ortalama	\pm SD	Minimum	Maksimum
Yaş (yıl)	31	45,10	13,60	26	71
Vücut ağırlığı (kg)	31	87,14	22,23	47	129
BKİ (kg/m^2)	31	34,60	10,21	19,56	55,11
Bel çevresi (cm)	31	101,35	23,90	63	141

4.2. Bireylerin Yaş ve Vücut Ağırlığı Dağılımları

Çalışmaya katılan 31 bireyin yaş ve vücut ağırlıkları dağılımları, Kolmogorov-Smirnov Testi'ne göre değerlendirilmiştir. Yaş dağılımı normal dağılım gösterirken ($p>0,05$), vücut ağırlıkları dağılımı ise normal dağılıma uymamaktadır ($p<0,05$). (Şekil 4.1. ve Şekil 4.2.).



Şekil 4.1. Çalışmaya Katılan Bireylerin Yaş Dağılımları (Kolmogorov-Smirnov Testi, $p>0.05$).

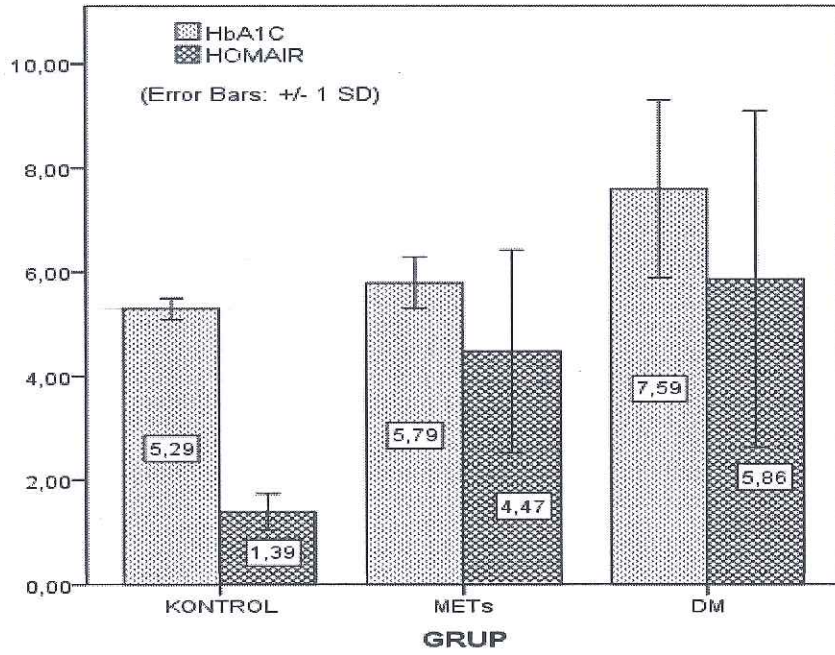


Şekil 4.2. Çalışmaya Katılan Bireylerin Vücut Ağırlığı Dağılımları (Kolmogorov-Smirnov Testi, $p<0.05$).

4.3. Çalışma Gruplarının Ortalama HbA1c ve HOMA-IR Değerleri

Kontrol grubunun (n:11), MetS grubunun (n:10) ve DM grubunun (n:10) ortalama HbA1c ve HOMA-IR değerleri Şekil 4.3.'te gösterilmiştir. Kontrol, MetS ve DM gruplarının ortalama HbA1c değerleri sırasıyla $5,29 \pm 0,21$ ng/ml; $5,79 \pm 0,5$ ng/ml; $7,59 \pm 1,71$ ng/ml olarak saptanmıştır. Ortalama HbA1c değerlerine göre kontrol grubu ile MetS grubu arasında ($p<0,05$), kontrol grubu ile DM grubu arasında ($p<0,01$) ve MetS grubu ile DM grubu arasında ($p<0,05$) istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur.

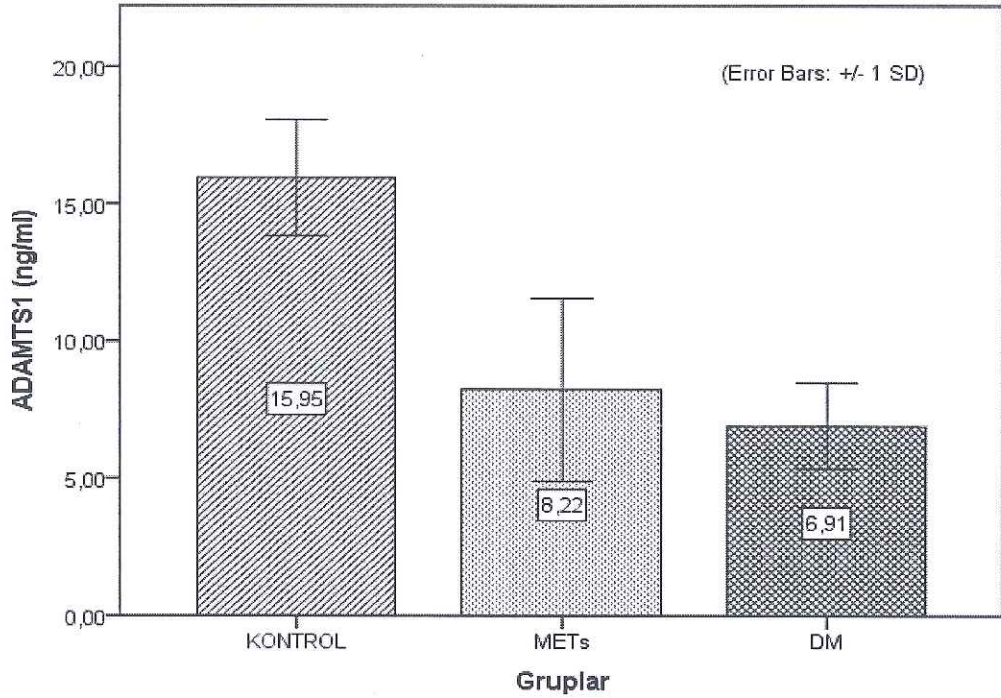
Ayrıca kontrol, MetS ve DM gruplarının ortalama HOMA-IR değerleri sırasıyla $1,39 \pm 0,35$ ng/ml; $4,47 \pm 1,95$ ng/ml; $5,86 \pm 3,23$ ng/ml olarak saptanmıştır. Ortalama HOMA-IR değerlerine göre kontrol grubu ile MetS grubu arasında ($p<0,05$) ve kontrol grubu ile DM grubu arasında ($p<0,05$) istatistiksel anlamlı fark bulunurken, MetS grubu ile DM grubu arasında ($p>0,05$) istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.



Şekil 4.3. Çalışma Gruplarının Ortalama HbA1c ve HOMA-IR Değerleri.

4.4. Çalışma Gruplarının Ortalama ADAMTS-1 Değerleri

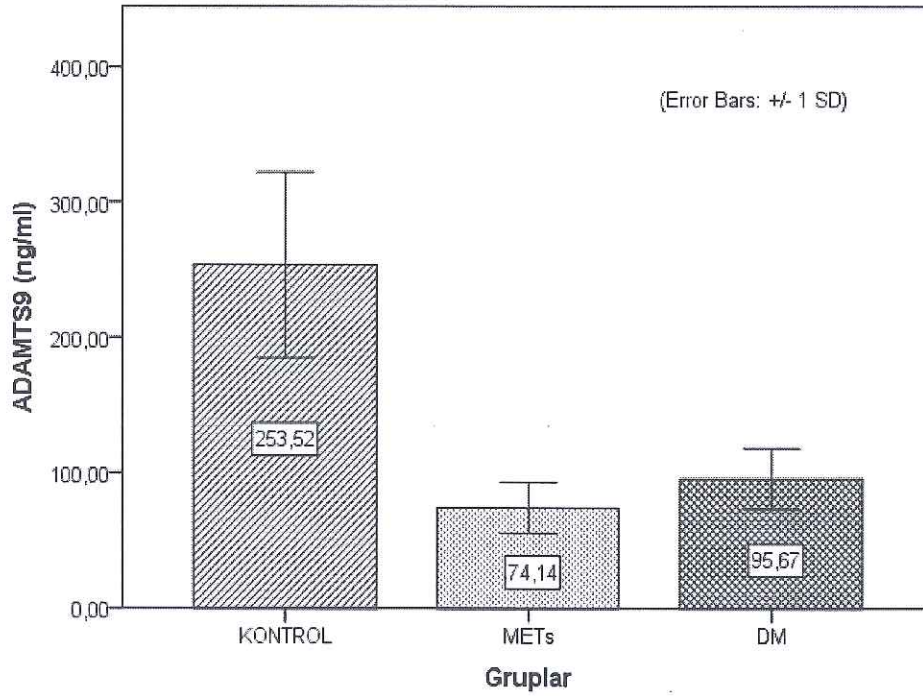
Kontrol, MetS ve DM grubunun ortalama ADAMTS-1 (ng/ml) değerleri, Şekil 4.4.'te gösterilmiştir. Kontrol, MetS ve DM gruplarının ortalama ADAMTS-1 (ng/ml) değerleri; sırasıyla $15,95 \pm 2,11$ ng/ml; $8,22 \pm 3,33$ ng/ml; $6,91 \pm 1,56$ ng/ml olarak saptanmıştır. Ortalama ADAMTS-1 değerlerine bakıldığında; kontrol grubu ile MetS grubu arasında ($p < 0,01$) ve kontrol grubu ile DM grubu arasında ($p < 0,01$) istatistiksel anlamlı fark bulunurken, MetS grubu ile DM grubu arasında ($p > 0,05$) istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (Şekil 4.4.).



Şekil 4.4. Çalışma Gruplarının Ortalama ADAMTS-1 Değerleri.

4.5. Çalışma Gruplarının Ortalama ADAMTS-9 Değerleri

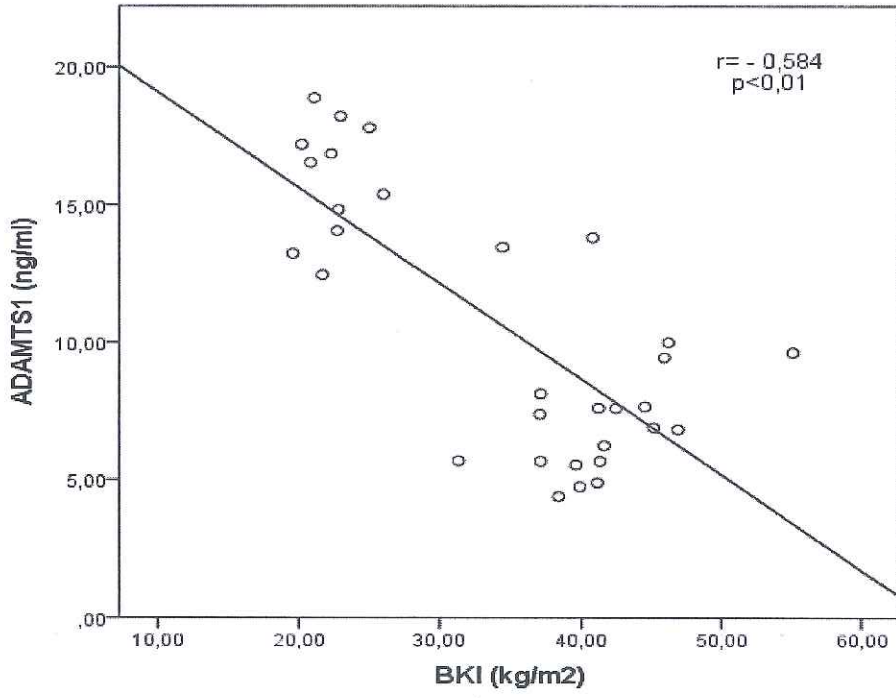
Kontrol, MetS ve DM grubunun ortalama ADAMTS-9 (ng/ml) değerleri, Şekil 4.5.'te gösterilmiştir. Kontrol, MetS ve DM gruplarının ortalama ADAMTS-9 (ng/ml) değerleri; sırasıyla $253,52 \pm 68,59$ ng/ml; $74,14 \pm 18,79$ ng/ml; $95,67 \pm 22,25$ ng/ml olarak saptanmıştır. Ortalama ADAMTS-9 değerlerine bakıldığında kontrol grubu ile MetS grubu arasında ($p < 0,01$), kontrol grubu ile DM grubu arasında ($p < 0,01$) ve MetS grubu ile DM grubu arasında ($p < 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmiştir.



Şekil 4.5. Çalışma Gruplarının Ortalama ADAMTS-9 Değerleri.

4.6. BKİ ile ADAMTS-1 Değerleri Arasındaki İlişki

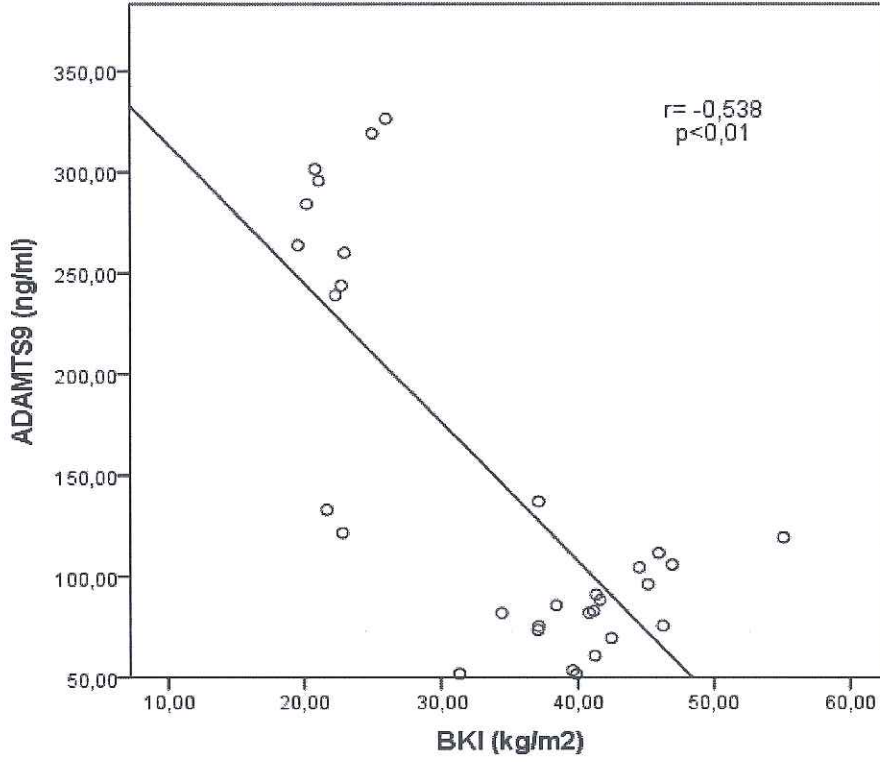
Spearman Korelasyon Analizi'ne göre; BKİ (kg/m^2) ile ADAMTS-1 (ng/ml) ölçümleri arasında (Şekil 4.6.), istatistiksel açıdan anlamlı ve negatif korelasyon bulunmuştur ($r = 0.584$; $p < 0.01$).



Şekil 4.6. BKİ ile ADAMTS-1 Değerleri Arasındaki İlişki.

4.7. BKİ ile ADAMTS-9 Değerleri Arasındaki İlişki

Spearman Korelasyon Analizi'ne göre; BKİ (kg/m^2) ile ADAMTS-9 (ng/ml) ölçümleri arasında (Şekil 4.7.) istatistiksel açıdan anlamlı ve negatif korelasyon bulunmuştur ($r = 0.538$; $p < 0.01$).



Şekil 4.7. BKİ ile ADAMTS-9 Değerleri Arasındaki İlişki.

4.8. Antropometrik Ölçümler ve Biyokimyasal Parametreler

Çalışma gruplarının ortalama vücut ağırlığı (kg), BKİ (kg/m^2), bel çevresi (cm), glukoz (mg/dl), kolesterol (mg/dl), LDL (mg/dl), HDL (mg/dl), TG (mg/dl), HbA1c, HOMA-IR, ADAMTS-1 (ng/ml) ve ADAMTS-9 (ng/ml) değerleri, Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Kontrol grubu ile hem MetS, hem de DM grubu ayrı ayrı karşılaştırıldığında; her iki karşılaştırmada da ortalama glukoz (mg/dl), kolesterol (mg/dl), LDL (mg/dl), TG (mg/dl), HbA1c ve HOMA-IR değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p < 0,05$), sadece ortalama HDL (mg/dl) değeri açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Diğer yandan, MetS ile DM grupları, aynı parametreler bakımından

karşılaştırıldığında, sadece ortalama ADAMTS-9 (ng/ml), glukoz (mg/dl) ve HbA1c değerleri istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.2. Çalışma gruplarının antropometrik ölçüm ve biyokimyasal ölçüm sonuçları (Ortalama \pm SD).

	Kontrol (n:11)		METs (n:10)		DM (n:10)	
	Ortalama	\pm SD	Ortalama	\pm SD	Ortalama	\pm SD
Vücut ağırlığı (kg)	60	7,25	97,95	7,80	106,18	9,71
BKİ (kg/m²)	22,30	1,96	39,93	4,71	42,79	5,47
Bel çevresi (cm)	72	6,56	114,70	8,23	120,30	11,83
Glukoz (mg/dl)	89,82	6,00	104,6	15,15	153,30	48,66
Kolesterol (mg/dl)	157,64	13,58	201,20	28,28	195,10	22,73
LDL (mg/dl)	91,11	14,39	123,28	28,76	108,96	12,47
HDL (mg/dl)	52,55	9,95	50,80	11,60	56,20	17,30
TG (mg/dl)	70,27	22,07	135,60	50,76	149,70	50,50
Hb A1c	5,29	0,21	5,79	0,50	7,59	1,71
HOMA-IR	1,39	0,35	4,47	1,95	5,86	3,23
ADAMTS-1 (ng/ml)	15,95	2,11	8,22	3,33	6,91	1,56
ADAMTS-9 (ng/ml)	253,52	68,59	74,14	18,79	95,67	22,25

5. TARTIŞMA

Günümüzde MetS, temelinde IR'nin bulunduğu abdominal obezite, hipertansiyon, HDL-K düşüklüğü, TG yüksekliği ile karakterize olmuş metabolik bir düzensizliktir (Alberti ve ark., 2009; Eckel ve ark., 2010). Bu özellikteki bireyler, makrovasküler hastalıklar için yüksek risk grubuna dahildir (American Diabetes Association, 2007). Genel olarak, anormal glukoz toleransına (IGT veya diyabet) sahip bir bireyde, en az bir ya da daha fazla diğer KVH risk bileşenleri de bulunur. Bu kümelenme; Sendrom X, İnsülin Direnci Sendromu ya da MetS olarak adlandırılır.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve İngiltere'de her 4 kişiden birine MetS tanısı konulmuştur. ABD'de, ATPIII tanı kriterlerine göre MetS sıklığı; 20-29 yaş grubunda %6.7, 50-59 yaş grubunda %30 ve 60-69 yaş grubunda ise %43 olarak belirtilmiştir (Alberti ve ark., 2006). Bir diğer araştırma olan NHANESIII sonuçlarına göre; ABD'de yaklaşık olarak 47 milyon bireyde MetS olduğu ve bunun da popülasyonun ortalama olarak %24'ünü oluşturduğu tespit edilmiştir (Grundy, 2007).

Ülkemizde MetS prevalansı ile ilgili ilk çalışma, TEKHARF tarafından 1997/1998 yıllarında yapılmış ve ATPIII kriterleri baz alınarak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaya göre MetS sıklığı; 30 yaş üzerindeki erkeklerde %27, kadınlarda %38.6 olarak belirlenmiştir (Onat ve ark., 2002).

DSÖ'nün çalışmasına göre; normal glukoz toleransına sahip bireylerin %10'unda, glukoz intoleranslı bireyler %50 civarında, ayrıca T2DM'lu hastaların %80'inde MetS görüldüğü belirtilmiştir (Alberti ve Zimmet, 1998).

Bizim ülkemizde, Satman ve arkadaşlarının, 2013 yılında yaptığı TURDEP çalışmasının verilerine göre; DM prevalansı, 1998 yılında %7.2 (TURDEP-I) iken, 2010 yılında yaklaşık olarak 2 kat artış göstererek %13.7'ye (TURDEP-II) ulaştığı açıklanmıştır. Bu çalışmaya göre; 40-44 yaş grubunu kapsayan insanların %10'u diyabetiktir. Yaptığımız çalışmada da diyabeti olan hastalarda yaş ortalaması literatüre benzer şekilde $45,10 \pm 13,60$ olarak bulunmuştur.

TEMĐ tarafından, 2009 yılında yayımlanan ‘Metabolik Sendrom Kılavuzu’na göre; MetS görülme sıklığı ülkemizde genel olarak %34.9; kadınlarda %40.1 ve erkeklerde %25.2 olarak değerlendirilmiştir. MetS prevalansı yaşla birlikte artarak 20-29 yaş grubunda %6.7, 60-90 yaş grubunda %43.5’e yükselmektedir (Arslan, 2006).

Bizim alışmamızda, sendromun daha sık görüldüğü yaş ortalaması (45,10 ± 13,60) nın aralığının içindedir. MetS’lu hastalarda, yaş ilerledikçe sendromun diğer komponentlerinin de daha sık görülmesi ihtimali vardır.

MetS için birçok uzman gruplar tarafından tanı kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterleri; toplumlarası genetik farklılıklar, yaşam tarzı, beslenme biçimi, fiziksel faaliyetler, nüfus ve cinsiyet ayrımı belirlemektedir (Alberti ve ark., 2009). MetS; gelişmekte olan ve gelişmiş toplum halklarında yaşlanma, şişmanlama, sedanter hayatın ağırlık kazanması sonucu, prevalansının artması yüzünden gittikçe dikkat çekmektedir. DSÖ ve TEMĐ kriterlerinde temel alınan IR, prediyabet, diyabet olsa da günümüzde halen yaygın olarak kullanılan ATPIII ve IDF kriterlerinde MetS’un temel komponenti, abdominal obezite üzerinde durulmaktadır. Hem obezite tanısında kullanılan, hem de DSÖ, AACE ve TEMĐ tarafından önerilen tanı kriterleri arasında yer alan BKİ, MetS için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. BKİ >30 kg/m² olanlar ‘obez’ olarak değerlendirilmiştir (WHO, 2000).

Çalışmamızda hasta seçimi yaparken TEMĐ tarafından IR kriterini içeren DSÖ kriterleri ile IR kriterlerini içermeyen NCEP-ATP III kriterlerinin sentezinden oluşan yeni bir MetS kriterleri dikkate alınmıştır. Buna göre; zorunlu kriterlerimiz arasında IR, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet vardır. Hipertansiyon (Kan basıncı>130/85 mmHg veya antihipertansif ilaç almak), dislipidemi (TG düzeyi >150 mg/dl veya HDL kadınlarda <50 mg/dl erkeklerde <40 mg/dl) ve abdominal obeziteden de (BKİ >30 kg/m² veya bel çevresi kadınlarda >80 cm, erkeklerde >94 cm) en az ikisinin bulunması şartı belirtilmiştir (Gelmez ve ark., 2012).

Yadav ve arkadaşlarının, 2016 yılında yaptığı bir çalışmada; MetS’lu hastalar ve MetS’lu olmayan hastalar karşılaştırıldığında; ortalama glukoz (mg/dl), kolesterol (mg/dl), LDL (mg/dl), TG (mg/dl), HbA1c ve HOMA-IR değerleri istatistiksel

olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Yalnızca ortalama HDL (mg/dl) değeri açısından, MetS geliştiren hastalarda anlamlı fark bulunamamıştır. Bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerde de kontrol grubu ve MetS hastalarını karşılaştırdığımızda; bu literatüre paralel sonuçları olduğunu ve HDL-K değerinin anlamlı bir farka sahip olmadığını görmekteyiz. Aynı literatüre göre; MetS gelişen hastalar ile MetS olmayan katılımcılar karşılaştırıldığında; MetS hastalarının bel çevresi, BKİ, açlık kan şekeri, kan basıncı, LDL kolesterol, TG ve HOMA-IR değerlerinin belirgin olarak daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Yaptığımız çalışmada, elimizdeki sonuçlara göre, bizim parametrelerimizin değerlerinin de daha açık bir şekilde yüksek olduğunu tespit edildi.

ECM'nin rol aldığı proteolitik yıkımında, proteaz aktivitesine sahip çok sayıda molekül vardır. Bu moleküller, domain yapılarına göre protein ailesi olarak gruplandırılır. ADAM ailesi, protein grubuyla ilişkili olarak yeni bir protein grubu varlığı olduğu, Kuno ve arkadaşları tarafından 1997 yılında keşfedilmiştir. Kuno ve arkadaşlarının ilk olarak farelere enjekte ettikleri hücre hattıyla kaşeksik kolon kanseri modeli oluşturup daha sonra bu türdeki etken genleri belirlemişlerdir. Yaptıkları bu çalışmada, ADAM protein ailesine çok benzeyen TSP1 motifleri taşıyan ve inflammasyonla ilişkili olan yeni bir protein klonladıktan sonra ADAMTS adını vermişlerdir. ADAM aile üyeleri, hücre membranında yer alırken ADAMTS ailesi üyeleri ECM'e salgılanırlar; ayrıca ADAMTS'ler; ADAM ailesi üyelerinin sahip olduğu tüm domainleri içerirken kendilerine özgü TSP1 motiflerini de içererek ADAM ailesi üyelerinden ayrılırlar (Kuno ve ark., 1997). ECM'in birçok hastalıkla ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Bunlar içerisinde en çok dikkat çeken de ADAMTS'lerdir.

ADAMTS-1, ailenin keşfedilen ilk üyesi olduğundan, onunla ilgili daha fazla çalışma yapılmıştır. Vázquez ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı bir çalışmada; ADAMTS-1, VEGF'ünün uyardığı anjiyogenezi inhibe edip, fibroblast büyüme faktörü 2'nin etkilediği vaskülarizasyonu baskıladığından ailenin anti-anjiyogenetik üyesi olarak tanımlanmıştır. Bir diğer çalışmada ise ADAMTS-8'in de aynı özellikte olduğu ve ikisinin de anti-anjiyogenetik ajanlar olduğu bildirilmiş ve aktivitelerine TS motiflerinin aracılık ettiği düşünülmüştür.

ADAMTS-1 proteinin anti-anjiyogenetik etkisiyle beraber, agrekanaz etkisine sahip olduğu da birçok araştırmacı tarafından ortaya konulmuştur. Aynı zamanda, agrekanın yanı sıra versikanı da parçaladığı bilinmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, ADAMTS-1'in ECM üzerindeki etkisinin folikül üretmek, versikanı degrade edici etkisinin de ovulasyonu gerçekleştirmek için gerekli olduğu gösterilmiştir (Sandy ve ark., 2001).

ADAMTS-9, hücre yüzeyi ve/veya ECM ile lokalize olan memeli metalloproteazlardan salgılanan, ADAMTS proteaz ailesi üyelerinden biridir (Du ve ark., 2013). ADAMTS-9; ECM'in yeniden şekillenmesi, hücre göçü, öncü proteinlerin olgunlaşması ve anjiyogenezis inhibisyonunda yer alır. ADAMTS-9; hücre dışı ve hücre yüzeyinde yerleşerek, agrekan ve versikan gibi proteoglikanların proteolizinde görev alır (Garup ve ark., 2008).

Birçok çalışma sonucunda; *in vivo* ortamda tümör baskılayıcı gen olduğu varsayılarak, belli kanserlerde önemli rol oynadığı savunulmuştur. Aynı zamanda ADAMTS-9'un özofagusda tümör baskılayıcı ve nazofaringeal kanserde de fonksiyonel tamamlayıcı rolü olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda, yaygın-genom ile ilişkili yapılan meta analizler ve yaygın-skala replikasyonunda saptanmış olan ADAMTS-9, T2DM'un yeni bir odak noktası olarak tanımlanmıştır (Apte, 2009; Tortorella ve ark., 2009).

Demircan ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yapılan araştırmada; ilk olarak insan kondrosit hücresinde ADAMTS-9 geninin sitokinlerle uyarıldığı saptanmıştır (Demircan ve ark., 2005). Aynı araştırmacılar, başka bir çalışmada ise ADAMTS-9'un T2DM'a yatkınlık gösterdiğini ifade etmişlerdir (Demircan ve ark., 2009). Bir başka çalışmada; gestasyonel diyabetin, ECM'de bulunan proteoglikanların ve ADAMTS'lerin yapı, fonksiyon ve ifadelerindeki değişikliklerin, farklı derecelerde fetal ve maternal komplikasyonlar ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. ADAMTS protezlar ve proteoglikanlar, embriyonik gelişim evresinden başlayarak birçok dokuda ifade edilmektedir (Özler ve Demircan, 2014).

Bir çalışmaya göre; fetal zarların ADAMTS-9 seviyesindeki azalma dekorin, biglikan ve perlekan ifadesindeki artış, IR'ni artırır ve buna bağlı olarak da

gestasyonel diyabetin patofizyolojisinde rol oynar (Grarup ve ark., 2008). Bizim çalışmamızda; ADAMTS-9 değerinin kontrol grubuna göre, DM ve MetS hastalarında daha az ortaya çıkması bu çalışmayı destekler niteliktedir. Dolayısıyla proteoglikan miktarındaki azalma ve ADAMTS-9 seviyesindeki artış, DM ve MetS gelişimini azaltabilir.

MetS'da damar sertliği gelişmesinden dolayı, damarlardaki ECM'in bozulmasıyla beraber ADAMTS protein aktivitelerinde azalma meydana getirerek bu hastalıkların patofizyolojilerinde rol oynayabilecekleri düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda, ADAMTS-1 ve ADAMTS-9'un gerek diyabetli hastalarda, gerek MetS'lu hastalarda düşük seviyede bulunduğunu ortaya koyduk. Bunun nedeninin, diyabetli hastalarda damar duvarlarının daha çok hasara uğramasının sonucunda, bu damarlarda bulunan ECM'nin yapısının da buna bağlı olarak bozulmasından kaynaklı olduğunu tespit ettik. Sonuç olarak, ECM'de bu enzimlerin düşük olması, hastalığın patofizyolojisi ile uyumludur.

Bu bilgiler doğrultusunda, şimdiye kadar DM ve MetS gibi kronik hastalıklarda ADAMTS'lerin rolleri ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Dolayısıyla bizim çalışmamız, bu hastalıklarda bir ilk teşkil etmektedir.

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre; ADAMTS-1 değerinin kontrol, MetS ve DM gruplarının ortalama ADAMTS-1 (ng/ml) değerleri sırasıyla; $15,95 \pm 2,11$; $8,22 \pm 3,33$; $6,91 \pm 1,56$ olarak saptanmıştır. Ortalama ADAMTS-1 değerlerine baktığımızda; kontrol grubu ile MetS grubu arasında ($p < 0,01$) ve kontrol grubu ile DM grubu arasında ($p < 0,01$) istatistiksel anlamda düşük bulunurken, MetS grubu ile DM grubu arasında ($p > 0,05$) istatistiksel anlamda bir fark bulunmamıştır. ADAMTS-9 değerinin kontrol, MetS ve DM gruplarının ortalama ADAMTS-9 (ng/ml) değerleri sırasıyla $253,52 \pm 68,59$; $74,14 \pm 18,79$; $95,67 \pm 22,25$ olarak saptanmıştır. Ortalama ADAMTS-9 değerlerine bakıldığında; kontrol grubu ile MetS grubu arasında ($p < 0,01$), kontrol grubu ile DM grubu arasında ($p < 0,01$) ve MetS grubu ile DM grubu arasında ($p < 0,05$) istatistiksel olarak azalma tespit edildi.

Grarup ve arkadaşları (2008) tarafından, gestasyonel DM ve ECM arasındaki etkileşimi göstermek amacıyla 5 Avrupa ülkesinde yapılan çalışmaya göre; 'Hiperinsülinemik Glisemik Klamp Testi' ile insülin duyarlılığı, 849 T2DM hastası

annenin diyabetli olmayan yenidoğanlarının 596'sında yükselmiştir. Bir ADAMTS-9 gen varyantı (rs4607103), bu hastalarda T2DM ile periferik dokularda azalmış olan insülin duyarlılığı ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışma da bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Ho ve arkadaşları (2013); insülin direnciyle ilgili olarak yaklaşık 40 gen bölgesinin pankreatik hücre fonksiyonu yerine, normal gelişimsel homeostazi gen regülasyonu ve ifadesiyle etkilendiğini öne sürmüşlerdir. Yaptıkları çalışmaya göre; yağdan zengin diyetle beslenen ve insülin direnci artan farelerde, ADAMTS-9 miktarında azalma gözlenmiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, bizim sonuçlarımızla uyumludur.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre, MetS ve diyabetin etkilediği organların ECM'leri zarar gördükleri için ADAMTS'lerin aktivitesinde bir azalma tespit edilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonucuna göre; ortalama ADAMTS-1 düzeylerini kontrol grubu ve DM'li hasta grubu arasında karşılaştırdığımızda, anlamlı bir azalma görülmüştür. Aynı şekilde, yine kontrol grubu ile MetS'lu hasta grubunu da karşılaştırdığımızda, anlamlı bir azalma olduğu bulunmuştur. ADAMTS-1 düzeylerinde, hasta grupları ve kontrol grubu arasında anlamlı bir düşüş gözlenirken, iki hasta grubu (DM ve MetS) arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir.

ADAMTS-9 değerinde de kontrol ve hasta grupları (MetS-DM) arasında anlamlı bir azalma gözlenirken, aynı zamanda iki hasta grubu (DM ve MetS) arasında önemli derecede anlamlı bir fark gözlenmiştir.

MetS ile beraber gelişen aterosklerozun olumsuz etkilerden biri, damarlardaki ECM'in bozulması olduğundan, bu durumla ilişkili olarak ADAMTS proteinlerinin aktivitelerinde azalmalar tespit ettik. ADAMTS-1 ve ADAMTS-9 miktarları; hem DM'li hasta grubunda, hem de MetS'li hasta grubunda istatistiksel anlamda azalmalar gösterdi.

DM ve MetS'nin ayırıcı tanısında, ADAMTS'lerin biyokimyasal belirteç olarak kullanılma potansiyelleri bulunmakla beraber, bu konunun daha ayrıntılı olarak araştırılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

Abate N. Obesity and Cardiovascular Disease: Pathogenetic role of the metabolic syndrome and therapeutic implications. *J Diabetes Complications*, 2000, 14(3):154-174.

Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of *Diabetes mellitus* and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of *Diabetes mellitus* provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 1998, 15(7):539-553.

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - A new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*, 2006, 23 (5):469-480.

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National American Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 2009, 120 (16):1640-1645.

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of *Diabetes mellitus*. *Diabetes Care*, 2007, 30(1):42-47.

American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of *Diabetes mellitus*. *Diabetes Care*, 2010, 33(1):62-69.

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of *Diabetes mellitus*. *Diabetes Care*, 2011, 34(1):66-69.

Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: Estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med*, 1997, 14(Suppl 5):S1-S85.

Arslan M. Metabolik Sendrom: Tanımı, patogenezi, tanı kriterleri ve bileşenleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2006, 2(3):1-7.

Apte SS. A disintegrin-like and metalloprotease (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motifs: The ADAMTS family. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, 36(6):981-985.

Apte SS. A disintegrin-like and metalloprotease (reprolysin-type) with thrombospondin type 1 motif (ADAMTS) superfamily: Functions and mechanisms. *J Biol Chem*, 2009, 284 (46):31493-31497.

Bakris GL. Optimal Management of Hypertension and Obesity in the Metabolic Syndrome. *ACCESS Medical Group Department of Continuing Medical Education Arlington Heights, Illinois*, 2001:45-67.

Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dunstan DW, Cameron AJ, Dwyer T, Taylor HR, Tonkin AM, Wong TY, McNeil J, Shaw JE. Risk of cardiovascular and all-cause mortality individuals with *Diabetes mellitus*, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *The Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab)*, 2007, 116(2):151-157.

Başkal N. Lipid Metabolizması Bozuklukları. *İçinde: Klinik Endokrinoloji*. Erdoğan G. (Çeviri Editörü). ANTIP A.Ş. Yayıncılık, 2003, 355-365.

Baykal Y. Dislipidemi, *Türkiye Klinikleri, J Med Sci*, 18:360-368.

Björntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Medica Scand Suppl*, 1988, (723):121-134.

Champe P, Harvey R. Diyetle alınan lipidlerin metabolizması. *İçinde: Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E. Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden: Biyokimya*. 2.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1997, 330-340.

Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. *Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden: Biyokimya*. 3.baskı, İstanbul, 2007, Nobel Tıp Kitabevi, 2007, 305-310.

Chang YC, Chuang LM. The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes: From molecular mechanism to clinical implication. *Am J Transl Res*, 2010, 2(3):316-331.

Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes. *J Am College Nutr*, 1998, 17(2):109-115.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report, *JAMA*, 2003, 289(19):2560-2572.

Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP, Elisaf M. Prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Angiology*, 2004, 55(6):589-612.

DeFronzo R.A, Ferrannini E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 1991, 14(3):173-194.

Demircan K, Hirohata S, Nishida K, Hatipoğlu OM, Oohashi T, Yonezawa T, Apte SS, Ninomiya Y. ADAMTS-9 is synergistically induced by interleukin-1 β and tumor necrosis factor α in OUMS-27 chondrosarcoma cells and in human chondrocytes. *Arthritis & Rheumatism*, 2005, 52(5):1451-1460.

Demircan K, Gunduz E, Gunduz M, Beder LB, Hirohata S, Nagatsuka H, Cengiz B, Cilek MZ, Yamanaka N, Shimizu K, Ninomiya Y. Increased mRNA expression of ADAMTS metalloproteinases in metastatic foci of head and neck cancer. *Head & Neck*, 2009, 31(6):793-801.

Du W, Wang S, Zhou Q, Li X, Chu J, Chang Z, Tao Q, Fank J, NG E, Sung JYY, Yu J. ADAMTS-9 is a functional tumor suppressor through inhibiting AKT/mTOR pathway and associated with poor survival in gastric cancer. *Oncogene*, 2013, 32(28):3319-3328.

Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The Metabolic Syndrome. *Lancet*, 2010, 375:181-183.

Eren İ, Erdi Ö, Çivi İ. Tip II *Diabetes mellitus* hastalarında yaşam kalitesi ve komplikasyonların yaşam kalitesine etkisi. *Klinik Psikiyatri*, 2004, 7(1):85-94.

Ergüder G. Kontrollü ve Kontrolsüz Tip 2 Diyabet Hastalarında LDL'nin Oksidasyona Direncinin Araştırılması, Uzmanlık Tezi. Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 2004, s.75.

Flörke RR, Schnaith K, Passlack W, Wichert M, Kuehn L, Fabry M, Federwisch M, Reinauer H. Hormone-triggered conformational changes within the insulin-receptor ectodomain: Requirement for transmembrane anchors. *Biochem J*, 2001, 360(Pt 1):189-198.

Gallagher EJ, Leroith D, Karnieli E. Insulin resistance in obesity as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Mt Sinai J Med*, 2010, 77: 511-523.

Gelmez MY, Kasapoğlu P, Adaş ÇU, Tahralı İ, Gazioğlu SB, Çevik A, Deniz G. Metabolik Sendromda Deneysel Hayvan Modelleri - Experimental Animal Models in Metabolic Syndrome. *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 2012, 2(4):15-21.

Goldman L, Ausiello D. *Goldman's Cecil Medicine*. Saunders Elsevier Philadelphia, 2012, Cilt.702, p.24.

Greenberg RA, Sacks DB. Screening for diabetes: Is it warranted? *Clin Chim Acta*, 2002, 315(1):61-69.

Group NDD. Classification and diagnosis of *Diabetes mellitus* and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*, 1979, 28(12):1039-1057.

Grarup N, Andersen G, Krarup NT. Association testing of novel type 2 diabetes risk alleles in the JAZF1, CDC123/CAMK1D, TSPAN8, THADA, ADAMTS9 and NOTCH2 loci with insulin release, insulin sensitivity, and obesity in a population-based sample of 4.516 glucose-tolerant middle-aged Danes. *Diabetes*, 2008, 57(9):2534-2540.

Grundý SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 2004, 109(3):433-438.

Grundý SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute scientific statement. *Curr Opin Cardiol*, 2006, 21(1):1-6.

Grundý SM. Metabolic Syndrome: A multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol & Metabol*, 2007, 92(2):399-404.

Harvey F. *Lippincott Biyokimya*. 5.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2014, 337-349.

Hatipoglu OF, Hirohata S, Cilek MZ, Ogawa H, Miyoshi T, Obika M, Demircan K, Shinohata R, Kusachi S, Ninomiya Y. ADAMTS1 is a unique hypoxic early response gene expressed by endothelial cells. *J Biol Chem*, 2009, 284(24):16325-16333.

Howard BV, Howard J. Diyabette Lipid Bozukluklarının Patofizyolojisi ve Tedavisi. *İçinde: Genetics of Tip 2 Diabetes*. Bahçeci M, Özmen G. (Çeviri Editörleri). *Joslin's Diabetes Mellitus*, İstanbul Tıp Kitabevi, 2008, 33:563-584.

Ho MM, Yoganathan P, Chu KY, Karunakaran S, Johnson JD, Clee SM. Diabetes genes identified by genome-wide association studies are regulated in mice by nutritional factors in metabolically relevant tissues and by glucose concentrations in islets. *BMC Genet*, 2013, (14):10. doi: 10.1186/1471-2156-14-10.

Hsueh WA, Lyon CJ, Quimnones MJ. Insulin resistance and the endothelium. *Am J Med*, 2004, 117:109-117.

Huisman THJ. The structure and function of normal and abnormal hemoglobins. *Br Clin Haematol*, 1993, 6:1-30.

Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2001, 24(4):683-689.

İşıldak M, Güven GS, Gürlek, A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2004, 35:96-99.

Jones GC, Riley GP. ADAMTS proteinases: A multi-domain, multi-functional family with roles in extracellular matrix turnover and arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7(4):160-169. doi: 10.1186/ar1783.

Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*, 2000, 106(4):473-481.

Kaplan NM. The deadly quartet: Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med*, 1989, 149(7):1514-1520.

Kaushal GP, Shah SV. The new kids on the block: ADAMTSs, potentially multifunctional metalloproteinases of the ADAM family. *J Clin Invest*, 2000, 105(10):1335-1337.

Koo B-H, Coe DM, Dixon LJ, Somerville RPT, Nelson CM, Wang LW, Young ME, Lindner DJ, Apte SS. ADAMTS9 is a cell-autonomously acting, anti-angiogenic metalloprotease expressed by microvascular endothelial cells. *Am J Pathol*, 2010, 176(3):1494-1504.

Krishnamurti U, Steffes MW. Glycohemoglobin: A primary predictor of the development or reversal of complications of *Diabetes mellitus*. *Clin Chem*, 2001, 47(7):1157-1165.

Kuno K, Kanada N, Nakashima E, Fujuki F, Ichimura F, Matsushima K. Molecular cloning of a gene encoding a new type of metalloproteinase-disintegrin family protein with thrombospondin motifs as an inflammation associated gene. *J Biol Chem*, 1997, 272(1):556-562.

Leroith D. Pathophysiology of the Metabolic Syndrome: Implications for the cardiometabolic risks associated with type 2 diabetes. *Am J Med Sci*, 2012, 343:13-16.

Liu C-J. The role of ADAMTS-7 and ADAMTS-12 in the pathogenesis of arthritis. *Nature Clin Practice Rheum*, 2009, 5(1):38-45.

Londo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th Edition, The McGraw-Hill Companies, 2012.

Lustman PJ, Amado H, Wetzel RD. Depression in diabetics: A critical appraisal. *Comprehensive Psychiatry*, 1983, 24(1):65-74.

Lung HL, Lo PH, Xie D, Apte SS, Cheung AK, Cheng Y, Law EW, Chua D, Zeng YX, Tsao SW, Stanbridge EJ, Lung ML. Characterization of a novel epigenetically-silenced, growth-suppressive gene, ADAMTS-9, and its association with lymph node metastases in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer*, 2008, 123(2):401-408.

Luque A, Carpizo DR, Iruela-Arispe ML. ADAMTS1/METH1 inhibits endothelial cell proliferation by direct binding and sequestration of VEGF165. *J Biol Chem*, 2003, 278(26):23656-23665.

Maraschin J.d.F, Murussi N, Witter V, Silveiro SP. *Diabetes mellitus* classification. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2010, 95(2):40-46.

Masharani U, Karam J, German M. Pancreatic hormones and *Diabetes mellitus*. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. 8th ed., New York, NY:McGraw Hill, 2007, 661-647.

Matthews RT, Gary SC, Zerillo C, Pratta M, Solomon K, Arner EC, Hockfield S. Brain-enriched hyaluronan binding (BEHAB)/brevican cleavage in a glioma cell line is mediated by a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs (ADAMTS) family member. *J Biol Chem*, 2000, 275 (30):22695-22703.

McGilvery RW. Biochemistry a Functional Approach, 2nd ed., McGilvery, WB Saunders Company, Philadelphia, 1979, 21-25.

Miles RR, Sluka JP, Halladay DL, Santerre RF, Hale LV, Bloem L, Thirunavukkarasu K, Galvin RJ, Hock JM, Onyia J. ADAMTS-1: A cellular disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs is a target for parathyroid hormone in bone. *Endocrinol*, 2000, 141(12):4533-4542.

Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M. Moleküler mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clin Chim Acta*, 2007, 375(1-2):20-35.

Murray R, Bender D, Botham K, Kennelly P, Rodwell V, Weil P. Biosynthesis of fatty acids. In: Harper's Illustrated Biochemistry. 24th ed., Appleton & Lange, Stanford, CT, 1996, 216-223.

Nelson D, Cox M. Protein Metabolism. In: Lehninger Principles of Biochemistry. 4th ed., New York, WH Freeman and Company, 2004, 28,1066.

Nelson D, Cox M. Signal transduction. In: Lehninger Principles of Biochemistry. 3.baskı, 2010, 13.

Nicholson AC, Malik S-B, Logsdon Jr JM, Van Meir EG. Functional evolution of ADAMTS genes: evidence from analyses of phylogeny and gene organization. *BMC Evolutionary Biol*, 2005, 5(1):11.

Noyan A. *Yaşam ve Hekimlikte Fizyoloji*. 8.baskı. Meteksan Yayınevi, Ankara, 1993.

Oğuz A. Metabolik Sendrom. *Klinik Psikiyatri Bülteni*, 2008, 18(2):57-61.

Olgun N, Yalın H, Demir HG. Diyabetle mücadelede diyabet risklerinin belirlenmesi ve tanılama. *Turkish Family Physician*, 2011, 2(2):36-44.

Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Keleş İ, Erer B, Uysal Ö. Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 2001, 29 (5):274-285.

Onat A, Ceyhan K, Başar Ö, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: Major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels - A prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis*, 2002, 165(2):285-292.

Orten JM, Ncuhaus OW. Human Biochemistry. Mosby Company, Orten, Newhaus, St.Louis. 1975, 442-445.

Özgen AG. Metabolik Sendrom ve Dislipidemi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2006, 2(3):43-54.

Özler S, Demircan K. The investigation of the role of proteoglycans and ADAMTS levels in fetal membranes in physiopathological process of gestational diabetes. *Med Hypotheses*, 2014, doi: 10.1016/j.mehy.2014.06.020.

Pan C, Shang S, Kirch W, Thoenes M. Burden of diabetes in the adult Chinese population: A systematic literature review and future projections. *Int J Gen Med*, 2010, 3:173-179.

Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The Metabolic Syndrome: Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*, 2003, 163(4):427-436.

Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, DiPietro L, Cline GW, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction in the elderly: Possible role in insulin resistance. *Science*, 2003, 300(5622):1140-1142.

Porter S, Clark LM, Kevorkian L, Edwards D. The ADAMTS metalloproteinases. *Biochem J*, 2005, 386(1):15-27.

Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988, 37(12):1595-1607.

Reaven GM. Metabolic syndrome pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation*, 2002, 106(3):286-288.

Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension and cardiovascular disease. *J Clin Endocrin & Metabol*, 2003, 88(6):2399-2403.

Reaven GM. Strom T. *İçinde: Tip 2 Diyabet, Sorular ve Cevaplar*. Satman I. (Çeviri Editörü), Merit Publishing International, 2003.

Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of *Diabetes mellitus*. *Diabetes Care*, 1997, 20(7):1183-1197.

Salman S, Salman F, Gedik S, Baştar İ, Yılmaz Y, Özel Çiftçi S, Karşıdağ K, Dinççağ N, Satman İ, Yılmaz MT. Comparison of diabetes and impaired glucose metabolism diagnosis according to World Health Organisation and American Diabetes Association Diagnostic Criteria. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 2001, 21(1):63-68.

Salter RC, Ashlin TG, Kwan APL, Ramji DP. ADAMTS proteases: Key roles in atherosclerosis? *J Mol Med*, 2010, 88(12):1203-11.

Sandy JD, Westling J, Kenagy RD, Iruela-Arispe ML, Verscharen C, Rodriguez-Mazaneque JC, Zimmermann DR, Lemire JM, Fischer JW, Wight TN, Clowes AW. Versican V1 proteolysis in human aorta *in vivo* occurs at the Glu441-Ala442 bond, a site that is cleaved by recombinant ADAMTS-1 and ADAMTS-4. *J Biol Chem*, 2001, 276(16):13372-13378.

Satman I. *Diabetes mellitus*'un epidemiyolojisi. *İçinde: Her Yönüyle Diabetes Mellitus*, Yenigün M, Altuntaş Y. 2.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2001, 69.

Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççağ N, Karsidağ K, Kalaça S, Ozcan C, King H. 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.

Satman İ. *Diabetes Mellitus*. İç Hastalıkları. Nobel & Güneş Tıp Kitabevi, İstanbul, 2005.

Satman I. Türkiye diyabet, hipertansiyon, obezite ve endokrinolojik hastalıklar prevalans projesi-II (TURDEP-II), Bursa sonuçları, 2011, 6, 24-29.

Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J, TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and riskfactors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*, 2013, 28(29):169-180.

Serhat I, Güler S. Metabolik Sendrom Bileşenlerinin Klinik Önemi. *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology Special Topics*, 2011, 4(3):41-47.

Schinner SW, Bornstein SR. Molecular mechanism of insulin resistance. *Diabet Med*, 2005, 22:674-82.

Scott CL. Diagnosis, prevention, and intervention for the metabolic syndrome. *The Am J Cardiol*, 2003, 92(1):35-42.

Shaw J, Zimmet P. Epidemiology of type 2 diabetes, an increasing problem, also in dialysis units. In: Mogensen CE. *Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes*. London, Science Press, 2000.

Shindo T, Kurihara H, Kuno K, Yokoyama H, Wada T, Kurihara Y, Imai T, Wang Y, Ogata M, Nishimatsu H, Moriyama N, Ohhashi Y, Morita H, Ishikawa T, Nagai R, Yazaki Y, Matsushima K. ADAMTS-1: A metalloproteinase-disintegrin essential for normal growth, fertility and organ morphology and function. *J Clin Invest*, 2000, 105(10):1345-1352.

Soltész G, Patterson C, Dahlquist G. Diabetes in the young: A global perspective. IDF Diabetes Atlas. Brussels: International Diabetes Federation, 2009.

Somerville RPT, Longpre J-M, Jungers KA, Engle JM, Ross M, Evanko SP, Wight TN, Leduc R, Apte SS. Characterization of ADAMTS-9 and ADAMTS-20 as a distinct ADAMTS subfamily related to *Caenorhabditis elegans* GON-1. *J Biol Chem*, 2003, 278(11): 9503-9513.

Stanton H, Melrose J, Little CB, Fosang AJ. Proteoglycan degradation by the ADAMTS family of proteinases. *Biochim Biophys Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 2011, 1812(12):1616-1629.

Sunay FB, Aydoğan Türkoğlu S, Köçkar F. ADAMTS Ailesi ve anti-anjiogenetik ADAMTS1. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2012, 38(1):49-56.

Tang BL. ADAMTS: A novel family of extracellular matrix proteases. *Int J Biochem & Cell Biol*, 2001, 33(1):33-44.

Tanvir A, Nadim H. Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health. *Clin Intervent in Aging*, 2010, 5:207-216.

TEMĐ (Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği). Metabolik Sendrom Kılavuzu. *Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım (BABYT)*, Kızılay, Ankara, 2009.

Thande N, Rosenson RS. Vascular biomarkers in the metabolic syndrome. *Expert Rev Mol Diagn*, 2009, 9(3):209-15.

Tortorella, MD, Malfait F, Barve RA, Shieh HS, Malfait AM. A review of the ADAMTS family, pharmaceutical targets of the future. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(20):2359-2374.

Türkoğlu, S, Gülcü Bulmuş F, Parmaksız A, Özkan Y, Gürsu F. Metabolik sendromlu hastalarda paraoksonaz ve arilesteraz aktivite düzeyleri. *Fırat Tıp Dergisi*, 2008, 13(2):110-115.

Uğural A. Metabolik sendromlu yetişkin bireylerde ağırlık kaybının metabolik sendrom kriterlerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2006, s.5-8.

Ulukaya E. Serum Lipidleri ve Lipoproteinler. *İçinde: Ulukaya E. (Çeviri Editörü). Klinik Biyokimya*, Nobel & Güneş Tıp Kitabevi Ltd. Şti, 1998, 2:21-44.

Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr*, 1956, 4:20-34.

Vázquez F, Hastings G, Ortega MA, Lane TF, Oikemus S, Lombardo M, Iruela-Arispe ML. METH-1, a human ortholog of ADAMTS-1 and METH-2 are members of a new family of proteins with angio-inhibitory activity. *J Biol Chem*, 1999, 274(33):23349-23357.

Van den Oever, I.A, Raterman HG, Nurmohamed MT, Simsek S. Endothelial dysfunction, inflammation and apoptosis in *Diabetes mellitus*. *Med Inflamm*, 2010, 2010:792393.

Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez JM, Gutierrez C, Simon I, Soler J, Richart C. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin and proinflammatory cytokines: Relationships in obesity. *Obes Res*, 2004, 12(6): 962-971.

Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, Tada N. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. *Nutr J*, 2008, 7(10): doi: 10.1186/1475-2891-7-10.

Yadav D, Choi E, Ahn SV, Baik SK, Cho YZ, Koh SB, Huh JY, Chang Y, Sung K-C, Kim JY. Incremental predictive value of serum AST-to-ALT ratio for incident Metabolic Syndrome: The ARIRANG Study. *PLoS One*, 2016, 11(8):doi: 10.1371/journal.pone.0161304.

Yenigün M. *Diabetes Mellitus'ta Yağlar ve Damar Sertliği. İçinde: Diabetes Mellitus*. Nobel Tıp Kitabevi, 1995, 354-387.

Yenigün M, Altuntaş Y. *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*, 2.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2001, 51-67.

Yılmaz C, Özgen, G. *Diabetes mellitus ve lipid metabolizması bozuklukları. İçinde: İmamoğlu G, Ersoy Ö. (Çeviri Editörleri). Diabetes Mellitus*, 2.baskı, Deomed Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2009, 13:220-236.

Yokoyama H, Wada T, Koboyashi K, Kuno K, Kurihara H, Shindo T, Matsushima K. A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs (ADAMTS)-1 null mutant mice develop renal lesions mimicking obstructive nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17(9):39-41.

Zhu S, Wang Z, Shen W, Heysmfield SB, Heshka S. Percentage body fat ranges associated with metabolic syndrome risk: results based on the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Am J Clin Nutr*, 2003, 78(2):228-235.

Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 2001, 414 (6865):782-787.

Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The Metabolic Syndrome: A global public health problem and a new definition. *J Atherosclerosis and Thrombosis*, 2005, 12 (6):295-300.

Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*, 2004, 27(6):1487-1495.

WHO Consultation. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 2000, 894:1-253.

EK-1. ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ DENEY GRUBU GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ DENEY GRUBU GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın Gönüllü,

Gönüllü olarak katıldığımız "Metabolik Sendrom'da ADAMTS-1 için Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi" bir araştırmaya çalışmaktayız.

Yapılacak araştırma, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıklar Polikliniğine başvuran yaşları 25-65 arasında değişen, deney grubunda DM ve MEK, tanımlı olmayan 30 bireyin, kontrol grubunda ise sağlıklı 30 bireyin katılımıyla gerçekleştirilecektir. Araştırmaya katılan bireylere çalışma hakkında sözlü bilgi verildikten sonra, çalışmaya katılmalarına razı olduklarını gösteren 'gönüllü katılım onam belgesi' verilerek olur formu alınacaktır. Daha sonra kan örnekleri alınıp, epizyotomik ölçümleri yapılarak kaydedilecektir. Biyokimyasal analizler ise Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapılacaktır.

Çalışmaya katılmamız tamamen sizin isteğinize bağlıdır. İstedikçe zaman çalışmadan ayrılmaya hakkınız vardır.

Araştırmacılar, Etik Kurul, Bakanlık ve diğer sağlık otoriteleri direkt olarak sizin hiçbir kaydırmamıza ulaşabilmeye yetkilidir. Bu formu imzalayarak bu erişime izin vermiş olacağız.

Kimliğiniz ve kimliğinizi ortaya çıkartacak tıbbi kayıtlarımız gizli tutulacaktır.

Araştırma konusunda ilgili ve araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya yasal temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir.

Araştırma hakkında veya araştırmaya ilgili herhangi bir açığa çıkma olayı hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için temasa geçebileceğiniz kişiler ve/veya araştırmacı ile bunlara günün 24 saatinde erişebileceği telefon numaraları aşağıdadır.

Yrd. Doç. Dr. Ayta Yıldız Savaş : 0 505 255 53 92
Araştırmanın 1 yıl sürmesi öngörülmektedir.
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 60 olarak belirlenmiştir.

Gönüllülerden herhangi bir doku örneği istenmeyecektir.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Buna yukarıda konuyu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşamada adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekeceği veya gerektiririz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmadıkça kendi irademle katılmayı kabul ediyorum.
Tarih:

Gönüllü ad yazılacak ve imza

Araştırmacı ad yazılacak ve imza

EK-2. ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ KONTROL GRUBU GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ KONTROL GRUBU GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın Gönüllü;

Gönüllü olarak katıldığımız "Metabolik Sendrom'da ADAMTS Üzeri Biyokimyasal Parametrelerle İlişki" niç araştırma çalışmasıdır.

Yapılacak araştırma, Bahçeşehir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıklar Polikliniğine başvuran yaşları 25-65 arasında değişen, deney grubunda DM ve METa tanısı koyulmuş 30 bireyin, kontrol grubunda ise sağlıklı 30 bireyin katılımıyla gerçekleştirilecektir. Araştırmaya katılan bireylere çalışmaya haklarında sözlü bilgi verildikten sonra, çalışmaya katılmalarına razı olduklarını gösteren 'gönüllü katılım onam belgesi' verilerek olur formu alınacaktır. Daha sonra kan örnekleri alınıp, biyokimyasal ölçümleri yapılarak kaydedilecektir. Biyokimyasal analizler ise Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Laboratuvarı'nda yapılacaktır.

Çalışmaya katılmamanız tamamen sizin işinize bağlıdır. İstediğiniz zaman çalışmadan ayrılma hakkınız vardır.

Araştırmacılar, Etik Kurul, Bakanlık ve diğer sağlık otoriteleri direkt olarak sizin kişisel kayıtlarınıza ulaşabilmekte yetkilidir. Bu formu imzalayarak bu erişime izin vermiş olacaksınız.

Kimliğiniz ve kişisel bilgilerinizi ortaya çıkartarak ıbbi kayıtlarınız gizli tutulacaktır.

Araştırma konusuyla ilgili ya da çalışmaya katılmaya devam etme isteğinizi etahleyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya yasal temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir.

Araştırma hakkında veya araştırma ile ilgili herhangi bir soru ya da olay hakkında daha fazla bilgi temin edilebilmesi için temasa geçebileceğiniz kişiler ve/veya araştırmacı ile bunlara ilişkin 24 saat içinde erişilebileceği telefon numaraları aşağıdadır.

Uzm. Doç. Dr. Ayta Yıldız Savaş : 0 505 265 53 92

Araştırmamız 1 yıl sürmesi öngörülmektedir.

Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 60 olarak belirlenmiştir.

Gönüllülerden herhangi bir doküman istenmeyecektir.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formumuzdaki tüm açıklamaları okudum. Buna, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşamada adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekebilir veya gerekebilir olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir bedel ve zorlama olmaksızın kendi irademle katılmayı kabul ediyorum.


Tarih:

Gönüllü adıyla ve imza

Araştırmacı adıyla ve imza

EK-3. ETİK KURUL RAPORU

Etik Yürütme Sayısı: 17/11/2018-E-15007



T.C.
TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı: 16/11/2018-E-15
Konu: Etik Kurul Kararı Formu

Sayın Yrd. Doç. Dr. Ayta Yılmaz SAVAS

"Metabolik Sendrom'da ADAMT'lerin Biyokimyasal Parametrelerle İlgili" başlıklı çalışma hakkında Etik Kurulumuzun bilimsel ve etik yönleri olgunlaşmış görüş, etik kurur formunda belirlenmiştir.
Bilgilerinize rica ederim.

e-İmzalıdır
Doç. Dr. Fuat EREK
Başkan

Ek Karar Formu (1 adet)

16.11.2018
[Signature]

Formun Baskı ve Yayımlanma Tarihi: 15/01/2018
Formun Baskı ve Yayımlanma Yeri: Ankara, Türkiye
Formun Baskı ve Yayımlanma Sayısı: 1000

EK-3. ETİK KURUL RAPORU (Devamı)

BALIKESİR UNIVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU						
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	BALIKESİR UNIV. TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU				
	AÇIK ADRESİ	Çağrı Yolu, Çarşı, Uşak yolu üzeri, 10145 BALIKESİR				
	TELEFON	0266 612 14 61/1122				
	FAKS	0266 612 14 59				
	E-POSTA	etik.kurulu@ogrul.balikesir.edu.tr				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Metabolik Sendrom'da ADAMTS'nin Biyokimyasal Parametrelerine İlişkisi				
BASURU BİLGİLERİ	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Ayla Yıldız SAYAŞ				
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları Anabilim Dalı				
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi				
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	<input checked="" type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2016/111	Tarih: 16/11/2016				
	Yukarıda belirtilen yerlere başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın bilimsel gereği, amaç, yöntemi ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın yapılmasına başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel olarak bilimselliğine ilişkin konulara ilişkin etik kurul işlemlerinin tamamlanması şartıyla karar verilmiştir. Klinik Araştırmalar Hakkında Yürürlükte bulunan yurtdışı araştırmalar yönetmeliğine göre Türkiye İç ve Tıp Fakültesi Kurumu'nun izni alınması gerekmektedir.					
Değerlendirilen	Uzmanlık Alanı	Kararına	Çiğdem	Araştırma ile İlgili	Kararın +	İmza
Doç. Dr. Fırat ERİL	Çocuk Hastalıkları	Bilimsel Değerlendirilmiştir	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Özgür ERKEN	Fizyoloji	Bilimsel Değerlendirilmiştir	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Cahit SOĞUTLUOĞLU	İç Hastalıkları	Bilimsel Değerlendirilmiştir	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. İzzet SUNAY	Endokrin ve Göz Hastalıkları	Bilimsel Değerlendirilmiştir	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ediz AKSOZ	İç Hastalıkları	Bilimsel Değerlendirilmiştir	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mehmet ÇALISKAN	İç Hastalıkları	Bilimsel Değerlendirilmiştir	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Av. Mustafa Tugay MİRİÇİ	İç Hastalıkları	Bilimsel Değerlendirilmiştir	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mustafa Kemal ÖZGÜR	İç Hastalıkları	Bilimsel Değerlendirilmiştir	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mustafa Kemal ÖZGÜR	İç Hastalıkları	Bilimsel Değerlendirilmiştir	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

EK-4. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	: Semiramis DOĞAN
Doğum tarihi	: 30.10.1991
Doğum yeri	: Mersin
Medeni hali	: Bekar
Uyruğu	: T.C.
Adres	: Balıkesir Üniversitesi (BAUN), Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çağış Yerleşkesi 10145 Altıeylül / Balıkesir
Tel	: 0 544 936 69 73
E-mail	: semiramisdogan13@gmail.com
EĞİTİM BİLGİLERİ	
Lise	: 19 Mayıs Süper Lisesi (Y.D.A.L.) (2008)
Lisans	: Harran Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü (2009-2013)
Yüksek lisans	: Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı (2014-devam ediyor)
YABANCI DİL BİLGİSİ	
İngilizce	: 47.5 (YDS, 2016)