



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA
POSTPRANDİYAL LİPEMİ İLE ERİTROSİT
MEMBRAN KOLESTEROL DÜZEYİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Tuğba MAZLUM ŞEN

DOKTORA TEZİ

Prof. Dr. Asım ÖREM

TRABZON – 2017



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA
POSTPRANDİYAL LİPEMİ İLE ERİTROSİT
MEMBRAN KOLESTEROL DÜZEYİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Tuğba MAZLUM ŞEN

DOKTORA TEZİ

Prof. Dr. Asım ÖREM

TRABZON – 2017

ONAY

Bu Tez Doktora Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur.

Prof. Dr. Süleyman Caner KARAHAN

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Tuğba MAZLUM ŞEN'in hazırladığı "Metabolik Sendromlu Hastalarda Postprandiyal Lipemi ile Eritrosit Membran Kolesterol Düzeyi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi" başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman Prof. Dr. Asım ÖREM

Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Asım ÖREM

Prof. Dr. Birgül KURAL

Prof. Dr. İlknur TOSUN

Prof. Dr. Adnan YILMAZ

Doç. Dr. Hüseyin Avni UYDU

Tarih: 23 /11 /2017

Bu tez KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/....../.... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali Osman KILIÇ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

31 /10 /2017

Tuğba MAZLUM ŞEN

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitim sürecimde üzerimde büyük emeği olan, bilimsel, akademik ve insani açıdan her daim örnek aldığım, tez çalışmamın gerçekleşmesinde bilgi ve tecrübeleriyle her zaman bana yol gösterici olan, değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Asım ÖREM'e,

Bilimsel ve akademik her anlamda imkanlarını, bilgi ve deneyimlerini her zaman benimle paylaşan, hiçbir zaman beni geri çevirmeyen KTÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Birgül KURAL ve Yrd. Doç. Dr. Fulya BALABAN YÜCESAN'a,

Çalışmama katılacak gönüllü bireyleri oluşturmamda yardımlarını esirgemeyen ve kardiyolojik yönden bilgilerini benimle paylaşan KTÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi değerli hocam sayın Prof. Dr. Cihan ÖREM'e,

Lisansüstü eğitimim boyunca her bakımdan bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım çok değerli hocalarım; emekli öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Eşref Edip KEHA, Prof. Dr. Orhan DEĞER, Prof. Dr. Süleyman Caner KARAHAN, Prof. Dr. Yüksel ALİYAZICIOĞLU, Prof. Dr. Ahmet ALVER, Doç. Dr. Ahmet MENTEŞE ve aramızdan ayrılan, her zaman saygı ve sevgiyle andığım değerli hocam Prof. Dr. Ekin ÖNDER'e, tez savunmama katılan bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşıp, laboratuvarlarının imkanlarını kullanmam konusunda da sonsuz destekleri olan değerli hocalarım Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Doç. Dr. Hüseyin Avni UYDU ve Prof. Dr. Adnan YILMAZ'a

Çalışmaya katılan gönüllülerden kan alma konusunda yardımları olan KTÜ Tıp Fakültesi Kan Alma Bölümü hemşirelerine ve gönüllü bireyleri bulmam konusunda yardımları olan KTÜ Tıp Fakültesi Koroner Yoğun Bakım Bölümü hemşiresi Uğurşen Hanım'a

Eğitim-öğretim hayatım boyunca pek çok anı biriktirdiğim, desteklerini hiç eksik etmeyen, başta Arş. Gör. Serap ÖZER YAMAN ve Arş. Gör. Kübra AKBULUT ÇAKIROĞLU olmak üzere Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli çalışma arkadaşlarıma ve anabilim dalımızın tüm doktora ve yüksek lisans öğrencilerine, çalışma aşamalarımda yanımda olan, emekleri için sonsuz teşekkürü bir borç bildiğim

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Arş.
Gör. Esra PINARBAŞ'a,

Bu tez çalışmasını gerçekleştirirken maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, daima yanımda olan sevgili aileme ve çalışmaya katılacak gönüllüleri oluşturmam konusunda da bana yardımcı olan kardeşim Samet Sefa MAZLUM'a ve tüm sevdiklerime,

Her zaman bana destek olan, her türlü fedakârlığı gösteren ve akademik yolumda da bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan eşim Yrd. Doç. Dr. Mustafa ŞEN'e ve hayatımdaki en değerli manevi desteğim oğlum Mustafa Berat ŞEN'e teşekkür ederim.

Arş. Gör. Tuğba MAZLUM ŞEN

Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nin
TDK-147-2014 nolu projesi tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL ve ONAY	
BEYAN	
TEŞEKKÜR	
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Kardiyovasküler Hastalıklar	6
4.1.1. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Ateroskleroz Gelişimi	6
4.1.2. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Kolesterol	8
4.2. Postprandiyal Lipemi	9
4.3. Oral Trigliserid Tolerans Testi	11
4.4. Metabolik Sendrom	12
4.4.1. Metabolik Sendrom Prevalansı	12
4.4.2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	13
4.5. Eritrositlerin Yapısı ve Fonksiyonu	18
4.6. Eritrosit Membran Yapısı	19
4.6.1. Eritrosit Membran Kolesterolü	21
4.6.2. Eritrosit Membran Kolesterolü ve Aterosklerozla İlişkisi	21
4.7. Postprandiyal Lipemi, Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler Hastalıklar	23
5. GEREÇ ve YÖNTEM	25
5. 1. Gereçler	25
5.1.1. Kullanılan Cihaz, Alet ve Malzemeler	25
5.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	26
5.2. Yöntem	26
5.2.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	26
5.2.2. Antropometrik Ölçümlerin Yapılması	28

5.2.3. Biyokimyasal Parametrelerin Seviyelerinin Belirlenmesi	28
5.2.4. Oral Trigliserid Tolerans Testinin Uygulanması	29
5.2.5. Eritrosit Membran Kolesterol Düzeylerinin Belirlenmesi	30
5.2.5.1. Eritrosit Membranlarının Elde Edilmesi	30
5.2.5.2. Eritrosit Membranlarından Lipid Ekstraktlarının Elde Edilmesi	31
5.2.5.3. Lipid Ekstraktlarında Kolesterol Tayini Yapılması	31
5.2.5.4. Eritrosit Membranı Protein Düzeyinin Belirlenmesi	32
5.3. İstatistiksel Analizler	35
6. BULGULAR	36
6.1. Sağlıklı Kontrol ve Metabolik Sendrom Gruplarının Karşılaştırılması	36
6.2. Metabolik Sendrom Altgruplarının Karşılaştırılması	38
6.4. Çalışma Gruplarında Metabolik Sendrom ve Bağımsız Değişkenlerin Lojistik Regresyon Analizleri	41
7. TARTIŞMA ve SONUÇ	43
8. ÖNERİLER	52
9. KAYNAKLAR	53
10. EKLER	65
10.1. Ek 2. Gönüllü Bilgi Formu Örneği	65
10.2. Ek 3. Onam Formu Örneği	66
11. ETİK KURUL ONAYI	68
12. ÖZGEÇMİŞ	69

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. Obezite Tanısı İçin Kullanılan Popülasyonlara Özgü Bel Çevresi Değerleri	15
Tablo 2. Çalışmada Kullanılan Cihazlar ve Laboratuvar Malzemeleri	25
Tablo 3. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddelerin Özellikleri ve Satın Alındıkları Firmalar	26
Tablo 4. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	27
Tablo 5. Protein Tayini (Lowry) Deney Basamakları	33
Tablo 6. Çalışma Gruplarına Ait Antropometrik Değerler	36
Tablo 7. Çalışma Gruplarına Ait Biyokimyasal Parametrelerin Seviyeleri	37
Tablo 8. MetS Grubu KAH (-) ve KAH (+) Altgruplarının Demografik Verileri	38
Tablo 9. MetS Grubunda KAH (-) ve KAH (+) Altgruplarına Ait Antropometrik Değerler	39
Tablo 10. MetS Grubunda KAH (-) ve KAH (+) Altgruplarına Ait Biyokimyasal Parametrelerin Seviyeleri	40
Tablo 11. MetS ve Bağımsız Değişkenler Arasındaki Lojistik Regresyon Analizi	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
Şekil 1.	Aterosklerotik Lezyonların Gelişim Evreleri	7
Şekil 2.	Metabolik Sendromun Periferik Dokulardaki İnsülin Direnciyle İlişkisi	16
Şekil 3.	Diyabet Durumunda Hipertansiyon Gelişmesinin Öne Sürülen Patofizyolojik Mekanizması	17
Şekil 5.	Eritrosit Membran Bileşenleri	20
Şekil 6.	Eritrositlerin Aterosklerotik Plak İlerlemesi ve Stabilitesine Katkı Mekanizmaları	23
Şekil 7.	Kalıntı Lipoproteinler ve Köpük Hücre Oluşumu	24
Şekil 8.	Kolesterol Standart Grafiği	32
Şekil 9.	Protein Standart Grafiği	34
Şekil 10.	Kontrol ve MetS Gruplarının EMK Düzeyleri	37
Şekil 11.	MetS Grubunda KAH (-) ve KAH (+) Altgruplarının EMK Düzeyleri	41

KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltmalar

AHA	Amerikan Kalp Birliği
Apo AI	Apolipoprotein AI
Apo B	Apolipoprotein B
CETP	Kolesterol Ester Transfer Protein
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
EAA	Eğri Altındaki Alan
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HOMA-IR	İnsülin Direncinin Homeostaz Model Değerlendirilmesi
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
Lp (a)	Lipoprotein a
LPL	Lipoprotein Lipaz
MetS	Metabolik Sendrom
NCEP ATP III	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III
OR	Odds Ratio (Göreceli Olasılıklar Oranı)
OTTT	Oral Trigliserid Tolerans Testi
OxLDL	Okside Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
PPL	Postprandiyal Lipemi
RES	Retikulo Endotelyal Sistem
SDS	Sodyum Dodesil Sülfat
SKB	Sistolik Kan Basıncı
sdLDL	Küçük Yoğun Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
ŞM	Şilomikron
TEKHARF	Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TG	Trigliserid
TK	Total Kolesterol
TURDEP	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması

VKİ	Vücut Kütle İndeksi
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
WHO	Dünya Sağlık Örgütü



1. ÖZET

Metabolik Sendromlu Hastalarda Postprandiyal Lipemi İle Eritrosit Membran Kolesterol Düzeyi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Postprandiyal lipemi kavramı yağlı bir öğün sonrasında lipidlerin sindirim ve emilim süreçlerini içeren dönemde meydana gelen metabolik olayları tanımlamaktadır. Postprandiyal dönemde artan aterojenik lipoproteinler ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Eritrosit membranında bulunan serbest kolesterolün aterosklerotik plak gelişiminde ve plağın stabilitesi üzerinde önemli etkileri olduğu düşünülmektedir. Metabolik sendrom (MetS), klinik olarak artmış plazma açlık trigliserid (TG) ve glukoz, azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesteol (HDL - K) seviyeleri, hipertansiyon ve abdominal obezite ile karakterizedir. Postprandiyal hiperlipidemi ve eritrosit membran kolesterol (EMK) içeriğinin kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ile ilişkisini gösteren literatür çalışmaları mevcuttur. Ancak, MetS'li bireylerde postprandiyal lipemi ile EMK içeriği arasındaki ilişki birarada değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada, MetS'li bireylerde postprandiyal lipemi ile EMK düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanlandı. Çalışma grubu, yaşları 25 ile 68 arasında değişen 27 sağlıklı ve 48 MetS'li toplam 75 erkek bireyle oluşturuldu. Bu bireylere oral trigliserid tolerans testi (OTTT) uygulandı ve bireylerin açlık ve OTTT sonrası 4. saatteki TG seviyeleri kullanılarak Eğri Altındaki Alan (EAA) değerleri hesaplandı. OTTT cevabı belirlenen iki grubun antropometrik, lipid ve EMK değerleri karşılaştırıldı. MetS'li bireylerde sağlıklı bireylere göre; TK, TG, EAA, LDL - K ve EMK değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksekken, HDL - K değeri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0.05$).

Sonuç olarak, postprandiyal lipeminin MetS'li bireylerde ateroskleroz riski açısından etkisi incelenerek, artan EMK düzeylerinin aterosklerotik yönden bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Eritrosit Membranı, Kardiyovasküler Hastalıklar, Kolesterol, Metabolik Sendrom, Postprandiyal Lipemi

2. SUMMARY

Investigation of Relationship Between Postprandial Lipemia and Erythrocyte Membrane Cholesterol Level in Patients with Metabolic Syndrome

A series of the metabolic events that occur following the digestion and absorption of lipids after a fatty meal has been defined as postprandial lipemia. Increased atherogenic lipoproteins play an important role in the development of atherosclerosis in the postprandial period. Free cholesterol in the erythrocyte membrane is thought to affect atherosclerotic plaque development and stability. Metabolic syndrome (MetS) is clinically characterized by high plasma fasting triglyceride (TG), glucose, low high density lipoprotein cholesterol (HDL - C) levels, hypertension and abdominal obesity. Literature studies showed that the relationship between of postprandial hyperlipidemia and erythrocyte membrane cholesterol (EMC) content to cardiovascular disease (CVD). However, the relationship between postprandial lipemia and EMC content has not been evaluated in individuals with MetS. This study was aimed to investigate the relationship between EMC and postprandial lipemia in individuals with MetS. In study group were included 27 healthy and 48 MetS subjects (male age range of 25 - 68 years, total 75). Oral triglyceride tolerance test (OTTT) were applied them and area under curves (AUC) were calculated by using TG levels at the fasting state and at 4th hours after OTTT. The anthropometric, lipid and EMC values of the two groups were compared in the OTTT response. TC, TG, AUC, LDL - C and EMC values of subjects with MetS were significantly higher than of subjects with healthy, while HDL - C value was significantly lower ($p < 0.05$).

In conclusion, the effect of postprandial lipemia was investigated on the risk for atherosclerosis in individuals with MetS, may be considered as an independent risk factor for atherosclerotic disease by increasing EMC levels.

Key Words: Cardiovascular Disease, Cholesterol, Erythrocyte Membrane, Metabolic Syndrome, Postprandial Lipemia

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünyada yaygın olarak ölümlere sebep olmakta ve en önemli sağlık problemi olarak görülmektedir. Koroner arter hastalığı (KAH), periferik arter hastalığı, inme ve kalp krizi gibi kalbin damarsal yapısını ilgilendiren ve aterosklerotik zemin üzerinde meydana gelen benzer patogeneze sahip hastalıklar KVH olarak tanımlanmaktadır (1, 2). Aterosklerozun KVH'nın en büyük sebebi olduğu, hiperlipidemi; özellikle serum kolesterol yüksekliği, immün sistemdeki dengesizlikler ve oksidatif modifikasyonlarla yakın ilişkili olduğu yapılan birçok çalışma ile belirtilmiştir (3, 4). Yaşamın daha ilk on yılında başlayabilen ateroskleroz, 40 yaşından sonra yaygın olarak görülen patolojik bir süreçtir. Aterosklerotik plakların arterlerdeki gelişimi pek çok sinyal tipleri ve yolaklarını içermektedir (5). Aterosklerotik lezyon oluşumu, yağlı çizgilenme ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir (6). Aterosklerozun erken evrelerinde belirti gözlenmediği için, ateroskleroza neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi ve tedavi edilmesi asemptomatik kişilerde KVH'nın önlenmesi açısından gereklidir (7).

Plazma lipid ve lipoprotein ölçümlerinin beklenen normal aralıkların dışında olması şeklinde ifade edilen dislipidemi, ateroskleroz gelişiminde önemli yeri olan faktörlerden biridir (8). Postprandial lipemi yani tokluk TG düzeylerinin aterosklerozla ilişkili olacağı düşüncesi ilk olarak 1979 yılında Donald Zilversmit tarafından öne sürülmüştür (9). Bu düşünce öne sürüldükten sonra çalışmalar TG'ce zengin lipoproteinler ve bu lipoproteinlerin aterosklerozdaki rolleri üzerinde artmıştır. Böylece, aterosklerotik risk faktörlerinden bir diğerinin de postprandiyal lipemi durumu olduğu belirlenmiştir.

Postprandiyal Lipemi kavramı yağlı bir öğün sonrasında lipidlerin sindirim ve emilim süreçlerini kapsayan dönemde gerçekleşen metabolik olaylar ile tanımlanmaktadır. Bu kavram, ince bağırsakta lipidlerin sindirimi ve emilimi, ince bağırsak ve karaciğerde lipidlerin sentez ve sekresyonu, lipoproteinlerin dolaşımdan uzaklaştırılması gibi birçok metabolik süreci barındırmaktadır (10). Yemek sonrasında bireylerin TG düzeylerinin 8 - 12 saat sonunda açlık seviyesine ulaştığı ve toplumumuzda gün içinde en az üç öğün tüketildiği göz önüne alındığında günün yaklaşık 16 - 18 saat gibi bir zaman diliminin postprandiyal TG düzeylerinde geçirildiği

ifade edilmektedir (10). Postprandiyal lipemik cevap, tüketilen besinlerin içeriğine göre değişiklik gösterirken, bireylerin sahip oldukları genetik ve fizyolojik faktörlere göre de farklılık görülmektedir (9, 10). Postprandiyal lipemik cevaplar bireyleri KVH yönünden değerlendirirken önem kazanmaktadır.

Eritrosit membranı diğer memeli hücrelerinin membran yapısına benzer şekilde lipid ikili tabakadır ve basit plazma membranı olarak kabul edilebilir. Eritrosit membran bileşimi %52 protein, %40 lipid ve %8 karbohidrat (glikoprotein) dan meydana gelmektedir (11). Fosfolipidler, glikolipidler ve kolesterol biyolojik membranların en önemli lipid bileşenleridir (12). Eritrosit membranları diğer hücrelerden yaklaşık olarak 1.5 - 2 kat daha fazla kolesterol içermektedir ve bu durum eritrositlerin ağırlıklarının yaklaşık olarak %40'ının lipidlerden oluştuğunu göstermektedir. Membran kolesterolünün büyük çoğunluğu serbest haldedir (13). Membranda lipid ikili tabakanın iç ve dış yönleri arasında kolesterol serbestçe hareket edebilmekte ve bu özelliği ile membran akışkanlığını arttırmaktadır (14). Membranlarındaki yüksek miktardaki serbest kolesterol sebebiyle eritrositlerin ateroskleroz ile ilişkisi incelenmektedir.

KAH riski açısından aterosklerotik lezyon gelişimi sırasında serbest kolesterol birikimi plak oluşumuna katkıda bulunan önemli bir faktördür (15, 16) ve aterosklerotik plaktaki serbest kolesterolün ana kaynağının eritrosit membranı olduğu düşünülmektedir. (13, 17, 18). Aterosklerotik plak içerisinde gerçekleşecek olan mikro hemorajiler sonucu eritrosit membranındaki kolesterol (EMK) içeriği aterosklerotik plağın kolesterol yükünü artırabilir. Çekirdek mikroçevresi ve makrofaj aktivitesindeki bozuluktan dolayı nekrotik eritrosit hücreleri plak çekirdeğinin büyüklüğünü ve kompozisyonunu etkileyebilmektedir (15, 19). İlerlemiş aterosklerotik plaklar ve eritrosit membranındaki yüksek total kolesterol seviyeleri KAH'da plak gelişimine katkı sağlamaktadır.

1988' de Reaven ve ark. metabolik bozuklukların altında yatan insülin direnciyle bağlantılı özellikle hipertansiyon, dislipidemi, tip 2 diyabet ve diğer anormalliklerle ilişkili yetişkinlerdeki aterosklerotik KVH riskinin arttığını öne sürmüşler ve bu durumu metabolik sendrom (MetS) olarak tanımlamışlardır (20). Bu tanımlamadan sonra MetS'li bireylerle ilgili çeşitli organizasyonlar tarafından da (NCEP-ATP III, IDF, WHO) MetS'nin klinik izleme parametrelerinin belirlenmesinde insülin direncinin;

aterojenik, protrombik ve proinflamatuvar profil ile ilişkili olarak anahtar rol oynadığı ve bu sebeple de "Metabolik Sendrom", "Sendrom X" ya da "İnsülin Direnç Sendromu" gibi isimler aldığı belirtilmiştir. MetS, klinik olarak anormal açlık TG, düşük HDL-K seviyeleri, artmış insülin direnci, hipertansiyon ve abdominal obezite ile karakterizedir. NCEP-ATP III kriterlerine göre MetS teşhisi için bu beş kriterden en az üç tanesinin olması uygun görülmüştür (21).

Eritrositlerin, aterosklerotik plak oluşumu ve KVH ile ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda; postprandiyal TG düzeyleri ile KAH arasında ilişki kurulmuş ve KVH açısından en büyük riskin tokluk TG düzeylerinin en yüksek olduğu kişilerde bulunduğu ortaya konulmuştur (10, 21). Ayrıca, EMK seviyelerindeki artışın KAH ile ilişkili olduğu ve EMK içeriğinin plak stabilitesi için bir belirteç olarak düşünülebileceği, KAH'ın EMK ve postprandiyal lipemi ile ilişkisi ayrı ayrı kurulmuş ve literatürde belirtilmiştir (13, 22, 23). Ancak, yaptığımız literatür taramaları sonucunda halen, MetS'li bireylerde postprandiyal lipemi ile EMK arasındaki ilişkiyi gösteren bir vaka - kontrol çalışması bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, yüksek TG değerlerine sahip postprandiyal lipemisi olan MetS'li bireyler ateroskleroz gelişme riski yönüyle ele alınmış ve bu bireylerde oluşabilecek aterom plakları içerisindeki hemorajiler sonucu eritrositlerinin içeriğindeki kolesterol miktarının aterom plak içerisine dağılmasıyla birlikte, kolesterolün eritrosit membranından ölçülerek EMK değerinin ateroskleroz için risk faktörü olarak yer alabileceği düşünülmüş ve bu amaçla; MetS'li bireylerin EMK değerleri sağlıklı bireylerle karşılaştırılarak MetS'li bireylerde postprandiyal lipemi ile EMK arasında ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

KVH kavramı genel bir ifade olmakla birlikte; KAH kalp krizi gibi kalbin damarsal yapısını ilgilendiren ve aterosklerotik zemin üzerinde meydana gelen benzer patogeneze sahip hastalıkları tanımlamaktadır (1, 2).

KVH, dünyada kadın ve erkekler arasında ölüm ve hastalıkların en önde gelen sebebidir. WHO istatistiklerine göre 2008 yılında yaklaşık 17.3 milyon kişi KVH nedeniyle ölmüştür. Bu kişilerin yaklaşık 7.3 milyonu KAH ve 6.2 milyonu da inme nedeniyle yaşamlarını yitirmiştir (3).

KAH görülme sıklığı ile ilgili 1990 yılında başlayıp 2007 yılındaki taramalarla güncellenen; ülkemizde yapılan en önemli çalışmalardan biri "TEKHARF"dir. Bu çalışmayla Türkiye’ de 30 yaş üzerindeki 3.1 milyon kişide KAH olduğu tespit edilmiştir (4).

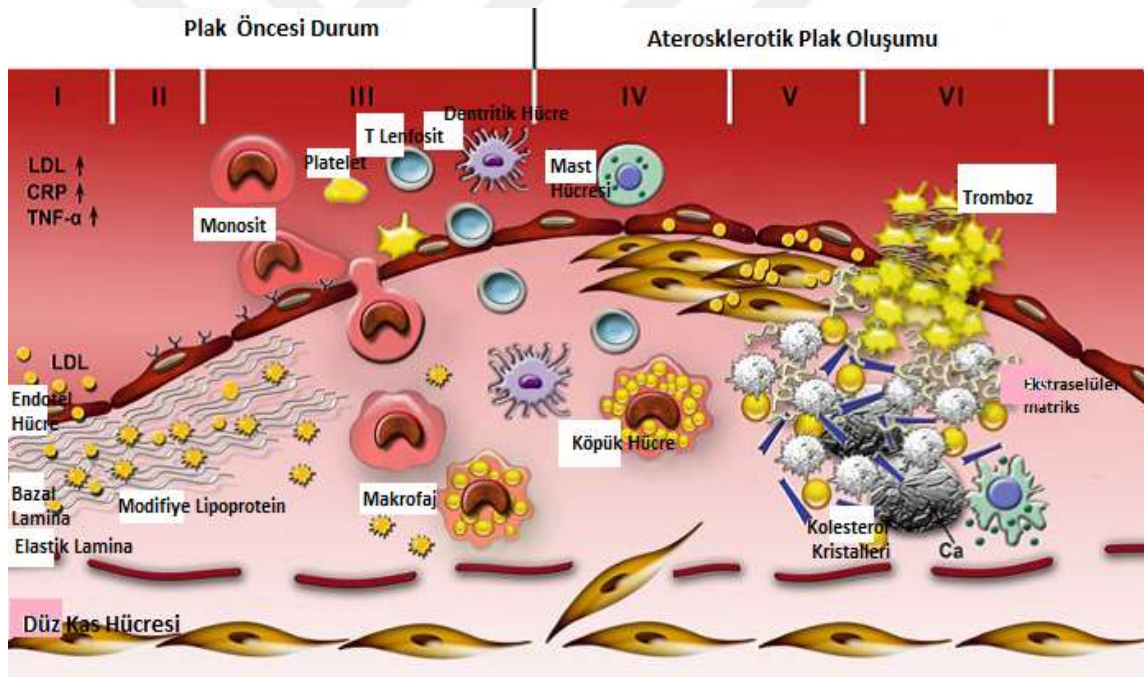
4.1.1. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Ateroskleroz Gelişimi

Koroner arterlerin subendotelial alanda ilerleyen aterom plağına bağlı gelişen kısmi veya tam tıkanıklığı takip eden enfarktüs ve buna bağlı ölümlerin ana sebebi olarak ateroskleroz görülmektedir (25, 26). Ateroskleroz kelime olarak arterlerin sertleşmesi anlamına gelmektedir. Orta arterlerden büyük arterlere kadar intima tabakasında fibro kapsülde yağ katmanı birikimi ile tanımlanan kronik, inflamatuvar bir hastalıktır (27, 28). İnflamasyon aterosklerozun esas bileşenlerinden biridir ve hastalığın tüm aşamalarında rol oynadığı düşünülmektedir (29). Aterosklerotik plakların arterlerdeki gelişimi pek çok sinyal tipleri ve yollarını içermektedir (5).

Aterosklerotik lezyon oluşumu; endotel disfonksiyonu ve yağlı çizgilenme ile ilişkilidir. Lezyon oluşumunda bozulmuş nitrik oksit (NO) üretimi ve endotelial disfonksiyonu artmış oksidatif stres ve bunlara bağlı olarak adezyon moleküllerin sentezi ve inflamasyon monositlerin subendotelial alana geçişiyle devam etmektedir (6). Endotelial tabakaya bu geçiş sırasında; monositler okside lipidleri yakalayabilen makrofajlara dönüşür. Okside lipidleri genellikle okside olmuş düşük yoğunluklu lipoproteinler (OxLDL) oluşturur (5).

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun bir erken belirteci olarak görülmekte ve endotel disfonksiyonu ile ilgili çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Bir endotel aktivasyon belirteci olmakla birlikte, aterogenezin başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunup, beklenmeyen kardiyovasküler olayların önbelirteci olarak düşünülmektedir (29).

Normal bir arter; intima, media ve adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır. En iç tabaka olan intima, tek katlı endotel hücreleriyle internal elastik lamina arasında kalan bölge olup, aterosklerozun ana geliştiği bölgedir. Ortadaki tabaka media tabakasıdır ve karmaşık bir ekstraselüler matrikse gömülü halde bulunan düz kas hücrelerini barındırır. En dış tabaka olan adventisya da ise mast hücreleri, sinir uçları ve vaso vasorumlar bulunmaktadır (30). Şekil 1’de aterosklerotik lezyonların gelişim evreleri gösterilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Aterosklerotik Lezyonların Gelişim Evreleri (Simionescu'dan, 30)

Makrofajların intimada OxLDL'yi fagosit etmesiyle birlikte köpük hücresi oluşmaktadır. Köpük hücre yağlı çizgilenme olarak belirtilen intima altında aterosklerozun ilk oluşumunu ifade eden; daha 10 yaşındayken bile oluşmaya başlayan bir form olarak gözlemlenebilmektedir (5). İlerlemiş plak kolesterol kristalleri ve mikro damarlar da içerir. Plak kapsülünün yırtılıp kan koagülasyon bileşenlerinin buraya

gelmesine sebep olur ve trombüsün damar lümenine doğru uzamasını sağlar. Böylece kan akışı kesilir ya da tam olarak engellenmiş olur (7).

Aterosklerozun erken evrelerinde belirti gözlenmediği için, ateroskleroza neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi ve tedavi edilmesi asemptomatik kişilerde KVVH'nın önlenmesi açısından gereklidir. Ateroskleroz için başlıca risk faktörleri, dislipidemi (31), diyabet (31, 32), obezite (32, 33), hipertansiyon (33), genetik yatkınlık, bakteriyel-viral enfeksiyonlar, oksidatif stres (31, 33) ve sigara kullanımı (34) dır.

4.1.2. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Kolesterol

Hiperkolesterolemi aterosklerozun ve dolayısıyla KVVH'nın ana sebeplerinden biri olarak belirtilmektedir. Hiperkolesterolemisi olan bireylerde KAH gelişimi ve KAH sonucu ölümlerin fazla olduğu ifade edilmektedir (35). Ayrıca, KVVH için dislipidemi güçlü bir düzeltilebilir risk faktörüdür. KVVH endotel hasarına ve fiziksel vasomotor aktivitesi kaybına sebep olmaktadır. Hiperkolesterolemi, kanda yüksek kolesterolün olması ve kanda özellikle LDL - K seviyesinde ki artış ile belirtilen bir durumdur. Dislipidemi terimi ise; plazma lipid ve lipoprotein ölçümlerinin beklenen referans aralıkların dışında olmasını ifade ederken (36), aterojenik dislipidemi, kanda yüksek TG, düşük HDL - K ve yüksek LDL - K seviyelerinin bulunması ile karakterizedir (23). KVVH'nın görülme sıklığı MetS, insülin direnci, tip 2 diyabet ve obezite bulunan bireylerde artmaktadır (32). LDL, VLDL kalıntıları ve ŞM kalıntıları, sdLDL, Lp (a) ve OxLDL proaterojenik; HDL ise antiaterojenik lipoproteinlerdir. Bu aterojenik lipoproteinler dislipidemi durumunda risk faktörleri olarak göz önünde bulundurulmalıdır (35).

TG seviyesindeki artış ile birlikte gözlemlenen aterosklerotik ilişkili hastalıkların başında diyabetli ve MetS'li bireyler yer almaktadır. Bu hastalarda TG'den zengin aterojenik lipoproteinlerden özellikle şilomikron kalıntıları ve VLDL kalıntıları dolaşımında artmaktadır (37, 38). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, serum TG seviyesindeki artışın inme ile ilişkili olabileceğini ileri sürmektedir. Yine de inmenin TG ile ilişkili patogenezi tam olarak bilinmemektedir (39).

4.2. Postprandiyal Lipemi

Toplumdaki yemek yeme sıklığı göz önünde bulundurulduğunda, bireyler günün yaklaşık 18 saat gibi büyük bir kısmını tokluk halinde geçirmektedir. Yağlı bir öğün sonrasında lipidlerin sindirim ve emilim süreçlerini kapsayan dönemde meydana gelen metabolik olaylar "Postprandiyal Lipemi" kavramı ile tanımlanmaktadır. Bu kavram, ince bağırsakta lipidlerin sindirimi ve emilimi, ince bağırsak ve karaciğerde lipidlerin sentez ve sekresyonu, lipoproteinlerin dolaşımdan uzaklaştırılması gibi birçok metabolik süreci barındırmaktadır. Özellikle, TG'den zengin lipoproteinlerin metabolik süreci postprandiyal lipeminin belirlenmesinde önemlidir. Postprandiyal lipemik cevap, tüketilen besinlerin içeriğine göre değişiklik gösterirken, bireyler arasında da önemli farklılıklar göstermektedir. Genetik ve fizyolojik faktörler bunda önemli rol oynamaktadır (40).

Postprandiyal lipemi bir başka ifade ile tokluk TG düzeylerinin aterosklerozla ilişkili olacağı düşüncesi ilk olarak 1979 yılında Donald Zilversmit tarafından ortaya atılmıştır (41). Bu düşünce ortaya atıldıktan sonra çalışmalar TG'den zengin lipoproteinler ve bunların aterosklerozdaki rolleri üzerinde artmıştır. TG'den zengin lipoproteinler aynı zamanda kalıntı lipoproteinler olarak da adlandırılmaktadır (40).

Bağırsaktaki ŞM seviyesi yemek sonrasında artmaktadır ve büyük bir kısmı lenfatik sistem ile kan dolaşımına geçmektedir. Dolayısıyla ŞM'lar ve ŞM kalıntıları postprandiyal lipemideki esas lipoproteinlerdir (42). Postprandiyal yüksek ŞM düzeyi ve uzamış metabolizma sonucu artan ŞM kalıntılarının aterogeneze neden olabileceği düşüncesi yaygındır.

Genel bir uygulama olarak, serum lipid ve lipoprotein seviyeleri, bir gecelik açlığı (12 saat) takiben sabah ölçülmektedir. Bu ölçüm, lipid ve lipoproteinler için tüm günün en düşük seviyesidir. Bu düşük seviyelerin ölçümleri tüm günü yansıtmazken aterojeniteye etki yönünden hatalı yorumlar yapılmasına da sebep olabilmektedir.

Açlık ve tokluk TG seviyeleri, son yenen yemeğin içeriğine ve aç kalma süresine göre büyük oranda değişkenlik göstermektedir. O'Keefe ve Bell, bazı çalışmalarda hipertrigliserideminin kardiyak olaylar için artmış risk olduğunu önermektedir. "The Physicians' Health Study" ve "The Multiple Risk Factor Intervention Trial Study"

çalışmaları artmış postprandiya TG seviyeleri tek başına miyokardiyal infarkt oranını 100 mg/dL'de %40 arttırdığını belirtmektedir (43).

Yağdan zengin bir yemekten sonra 3 - 4 saatte en yüksek seviyesine ulaşan postprandiya TG değerlerinin, açlıkta ölçülen TG değerlerine kıyasla daha doğru bilgi vereceği öne sürülmektedir. Birçok araştırmacı da postprandiya dislipidemi ve aterosklerotik hastalıklar, özellikle de KAH arasındaki ilişkiyi göstermiştir (37).

Postprandiya lipemi ile ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen ve klinik sonuçlarını ortaya koyan 4 büyük prospektif çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların her birinde tokluk TG düzeyleri ile KVH arasında kuvvetli bir ilişki olduğu, KVH açısından en büyük riskin, tokluk TG düzeylerinin en yüksek olduğu kişilerde bulunduğu ortaya konulmuştur (40).

"Norwegian Counties Study" ardı ardına yapılan Norveç eyaletlerini kapsayan üç kardiyovasküler araştırmayı içeren prospektif çalışmadır. Çalışma, 1974 - 2007 yılları arasında, yaşları ortalama 20 ile 50 arasında olan 42 600 kadın ve 43 661 erkek olmak üzere toplam 86 261 kişinin katılımıyla gerçekleşmiştir. Çalışmada, tokluk TG seviyelerinde 1 mmol/L artış olmasıyla KVH, iskemik kalp hastalıkları ve inmeden kaynaklanan ölüm riskleri Framingham KVH risk skoruna göre karşılaştırılmıştır. Kadın ve erkeklerde, tokluk TG düzeylerinin KAH görülme riski ile pozitif ilişkili olduğu, KAH'dan ölüm riskinin kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (44). 26 kohort çalışmasından oluşan "Asia Pacific Cohort Studies Collaboration Study" adlı araştırmada ise tokluk TG konsantrasyonlarının, açlık TG konsantrasyonlarına göre vasküler olay sıklığında ve lipid düşürücü tedavinin kullanımında elde edilen sonuçların klinik açıdan daha güçlü bir gösterge olabileceği bulunmuştur (45).

Jackson KG "The Women's Health", "The Copenhagen City Heart" ve "Norwegian Counties" çalışmalarını ele alarak lipid ve lipid olmayan (inflamasyon, hemostazis ve vasküler fonksiyon) risk faktörleriyle postprandiya TG ve KVH arasındaki ilişkiyi göstermeye çalışmıştır. "Copenhagen City Heart Study" prospektif çalışmasında çok değişkenli analiz sonrası açlık TG seviyelerinin her iki cinsten gelişebilecek vasküler olaylar için önemli bir belirleyiciliği olduğu bulunmuştur. Alt grup incelemelerinde ise bu etkilerin kadınlarda ki belirginliği ifade edilmiş ve

"Copenhagen" bulgularında, en yüksek riskin, en yüksek postprandiyal TG düzeyi olan kişiler arasında olduğu belirtilmiştir (40, 46).

4.3. Oral Trigliserid Tolerans Testi (OTTT)

Genel olarak, TG de dahil serum lipid ve lipoprotein parametreleri, bir gecelik açlık sonrasında sabah saatlerinde ölçülmektedir. Bu ölçüm, TG açısından tüm günün en düşük seviyesidir. Klinik açıdan değerlendirildiğinde açlık durumunda ölçüm yapılması postprandiyal dönemde TG değerlerindeki değişkenliği en aza indirmeye çalışmaktadır. Çünkü postprandiyal dönemde TG seviyeleri genetik yatkınlık, metabolik özellikler ve ölçümün yapıldığı saate göre farklılıklar göstermektedir. Ayrıca, LDL - K hesaplaması sırasında önce direkt ölçüm metodu olan Friedewald formülü kullanıldığı için TG değerleri önem kazanmaktadır. Bu formülde TG değerleri de kullanılır ve 400 mg/dL'nin üzerinde olduğunda doğru sonuçları yansıtmamaktadır (47).

Aç ve tok durumdaki TG değerlerindeki değişim son yenmiş olan yemeğin içeriğine göre değişmektedir. Ayrıca, aç kalma süresi de bu durumda etkilidir. Yapılan çalışmalarla postprandiyal TG değerinin öneminin belirlenmesi ile birlikte postprandiyal dönemde herhangi bir zaman diliminde kan örneklerinin alınarak TG seviyelerinin ölçülmesinin kişiler arasındaki metabolizma farklılığından ötürü tüm metabolizmayı yansıtmayacağı fikri ortaya çıkmış ve klinik uygulamalarda kullanım için standart bir trigliserid tolerans testinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulduğunun altı çizilmiştir (40). Bu amaçla Oral Trigliserid Tolerans Testi (OTTT) diğer bir ifade ile yağ yükleme testi geliştirilmiştir (48).

Geliştirilen OTTT' de postprandiyal lipemiyi doğru yansıtabilmek için içeriğinde yaklaşık %60 - 65 yağ bulunan test yiyeceği hazırlanmakta ve kişilerin bu yiyeceği tüketmeleri sağlanmaktadır. Açlık ve yağ yüklemeyi takip eden 4. saatte alınan venöz kan ile OTTT'de ki TG seviyeleri belirlenmektedir. Belirlenen TG değerlerinin zamana karşı grafiği çizilerek, eğri altındaki alan (EAA) hesaplanmaktadır. Bu değerlerin belirlenmesiyle standart yağlı bir diyetle göre yaklaşık olarak 4 saatlik bir metabolik cevap elde edilmeye çalışılır. Böylece tek bir ölçümden kaynaklanabilecek hatalar en aza indirilmiş olmaktadır. Klinik uygulamalarda kullanım için standart bir OTTT oluşturulabilmesi amacıyla çalışmalar yapılmaktadır (22, 48 - 50).

4.4. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom ilk olarak 1960'lı yıllarda fark edilmeye başlanmış ve o yıllarda oluşma nedeni sadece insülin direncine bağlanmıştır (50). 1988' de Reaven ve ark. (52) metabolik bozuklukların altında yatan, insülin direnciyle bağlantılı özellikle hipertansiyon, dislipidemi ve tip 2 diyabet ile ilişkili, yetişkinlerdeki KVVH riskinin arttığını öne sürmüş ve bu durumu metabolik sendrom (MetS) olarak tanımlamışlardır. Bu tanımlamadan sonra, MetS'nin klinik izleme parametrelerinin belirlenmesinde insülin direncinin; aterojenik ve proinflatuar profil ile ilişkili olarak anahtar rol oynayabileceği ve bu sebeple de "Sendrom X" ve "İnsülin Direnç Sendromu" gibi isimler de alabileceği belirtilmiştir (53- 55).

Günümüzde ise MetS birbirleriyle ilişkili biyokimyasal, fizyolojik, klinik ve metabolik faktörlerin gruplaşmasıyla ifade edilmeye çalışılmaktadır. Halen KAH; tip 2 diyabet ve diğer hastalıkların riskini arttırabileceği düşünülmekte ve bu kardiyometabolik faktörler kümesinin abdominal obezite, insülin direnci, aterojenik dislipidemi, protrombotik ve proinflatuar durumu içerdiği belirtilmektedir (55). Çok etkenli bir patogeneze sahip MetS'nin altında yatan başlıca iki etken olarak abdominal obezite ve insülin direnci görülmektedir. Ayrıca, yüksek kalorili beslenmenin MetS'nin ilerlemesini hızlandırdığı belirtilmektedir (54). Yaşlanma, sedanter yaşam (fiziksel inaktivite), genetik yatkınlık ve diyabete dair aile öyküsü bulunması da MetS bileşenlerinin görülme sıklığını arttırmaktadır (55, 56).

İnsülin direnci terimi 1922'de insülinin tedaviye girmesi ile bazı hastalarda hiperglisemiye düzeltmek için aşırı doz insülinin gerektiği durumda kullanılmaya başlanmıştır. İlk kez Himsworth ve Carr isimli araştırmacılar 1936 yılında obez diyabetiklerde eksojen insüline yetersiz glisemik cevapla kendini gösteren bu durumu tanımlamak için "İnsülin Duyarsızlığı" terimini kullanmışlardır. Bu terim insülin direnci ile eş anlamlı kabul edilmektedir (57).

4.4.1. Metabolik Sendrom Prevalansı

MetS dünyada ve ülkemizde prevalansı giderek artan, özellikle oluşturduğu vasküler hastalıklar nedeni ile morbidite ve mortalitede önemli etkileri olan bir endokrin sistem hastalığı olarak görülmektedir (55).

Özel yaklaşımlar dikkate alınmazsa, genel kabul edilen yargı dünya genelinde MetS görülme sıklığının %10 - 84 arasında değişebileceğidir (58). Ayrıca batı toplumunda yetişkinlerin yaklaşık %20'sinin MetS olduğu bildirilmektedir (59). Ulaşılan bu oranlara etki eden faktörler arasında özellikle etnik yapı, şehir ya da kırsal çevrede bulunma, yaş, cinsiyet ve popülasyon oranı sayılmaktadır (55, 58). En yaygın olarak kabul edilen ve klinik olarak kullanılan MetS tanımlaması WHO, NCEP ATP III ve IDF tarafından öngörülmüştür. Bu üç organizasyon tarafından belirlenen tanımlamalar birbirlerinden farklı sadece küçük detaylar içermektedir ve MetS prevalansı ile ilgili dünya genelinde spesifik ülkeler, etnik kökenler ve cinsiyet açısından doğru değerlendirmeyi sağlamaktadır. Tanımlarda yer alan küçük detayların dışında tüm organizasyonların kabul ettiği genel kanı MetS prevalansı artışının vücut kütle indeksi (VKİ) ve yaş ile ilişkili olduğu yönündedir (59).

Ülkemizde MetS prevalansı ile ilgili ilk araştırma TEKHARF çalışmasının 1997/98 taraması esas alınarak ve ATP III kriterleri uygulanarak gerçekleştirilmiştir. TEKHARF kohortunun ATP III ve TEKHARF tanımlı MetS'nin, yeni gelişen diyabet ve KAH'a ilişkin öngöründe bulunma amacıyla değerlerin karşılaştırıldığı prospektif popülasyona dayalı çalışma sonucunda; TEKHARF tanımlı MetS prevalanslı çalışma başlangıcında erkeklerde %41.4, kadınlarda %39.7 olarak bulunmuştur (60). 2009 yılında yayınlanan "Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu Metabolik Sendrom Kılavuzu"na göre de MetS prevalansı Türkiye'de erişkinlerde yaklaşık %22 olarak bildirilmektedir. MetS bulunma oranının yaş ilerledikçe arttığı ve yirmili yaşlarda %6.7 iken, 60 yaş ve üzerinde yaklaşık %43.5 oranına ulaşabildiği ifade edilmektedir. TEKHARF çalışmasında ifade edildiğine göre; 2000 yılı itibarıyla Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide MetS mevcuttur ve KAH gelişen bireylerin yaklaşık %53'ü aynı zamanda MetS'lidir (61). TEKHARF çalışmasının 2012 kohortu taramasına ilişkin MetS prevalansında da bölgelerdeki ve son on yıldaki değişimler incelenmiş ve MetS prevalansı erkeklerde %45.1 olarak saptanmıştır (62).

4.4.2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

MetS'nin ilk kez tanımlanması ile farklı tanı kriterleri belirlenmeye çalışılmıştır. Farklı tanımlar yaygın özellikleri paylaşırsa da, bazı faktörler değişkendir (55, 63).

WHO tanımında ana olarak insülin direncine odaklanarak 1998 yılında MetS'yi; diyabet, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı veya insülin direnciyle birlikte hipertansiyon ($>160/90$ mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak), dislipidemi (TG düzeyi > 150 mg/dL veya HDL-K düzeyi erkekte < 35 mg/dL, kadında < 39 mg/dL), abdominal obezite ($VKİ > 30$ kg/m² veya BÇ/KÇ ölçüsü erkekte > 0.90 , kadında > 0.85) ve mikroalbuminüri (idrarda albumin atılımı $30 - 300$ mg/gün veya albumin/kreatinin oranı > 30 mg/gün) den en az ikisinin olması olarak tanımlamıştır (56, 61).

Klinik ve epidemiyolojik uygulanmasının kolay olması amacıyla, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı 2001 yılında ölçüm ve laboratuvar sonuçlarının hekimler tarafından oldukça yaygın olarak kullanılabileceği bel çevresi (BÇ) ölçüsü, TG, HDL-K, kan basıncı (sistolik ve diyastolik) ve glukoz değerlerinden oluşan 5 maddelik tanı kriterlerini ortaya koymuş ve 2004 yılında verdiği bilgilerde güncellemeler yapmıştır (53, 55). Buna göre; MetS teşhisi için aşağıda belirtilen beş kriterden en az üçünün bulunması gerekmektedir (61).

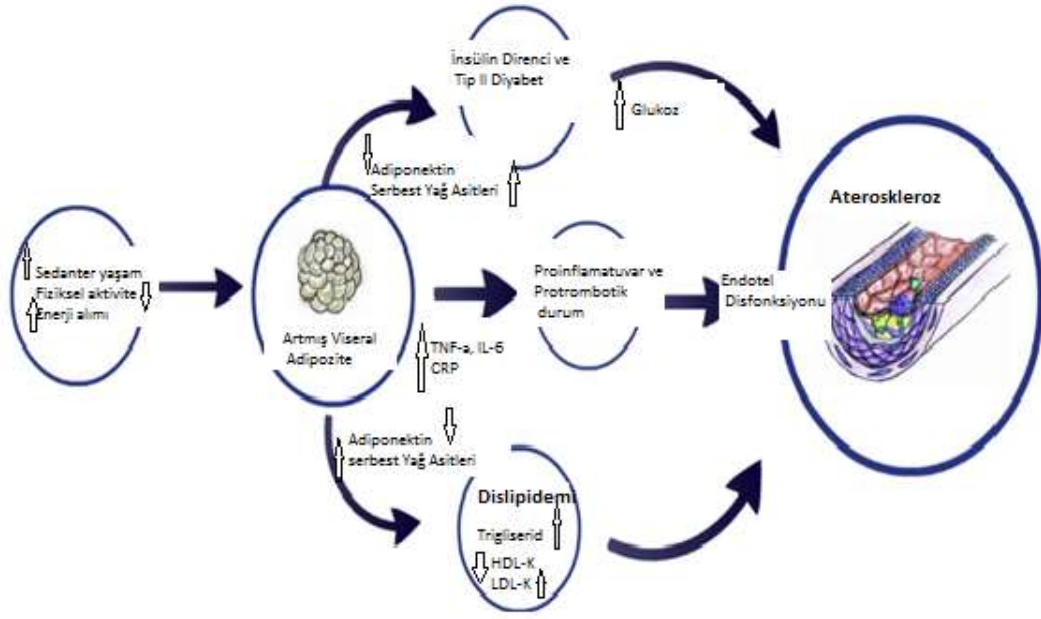
- Abdominal obezite (BÇ: erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm)
- Hipertrigliseridemi (TG ≥ 150 mg/dL)
- Düşük HDL - K (erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL)
- Hipertansiyon (kan basıncı ölçümü $\geq 130/85$ mmHg)
- Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dL)

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2006 yılında kendine özgü MetS tanı kriterlerini belirtirken MetS gelişiminde anahtar faktör olan abdominal obezitenin altını çizmiş ve bu faktörün tanı kriterleri arasında bulunmasının zorunlu olduğunu belirtmiştir (59, 64). Bu durum klinikçilere MetS'yi nasıl tanımlayacakları hakkında yönlendirse de bu sendromun en tartışılan bileşeni olmuştur (63). Abdominal obezitenin tanımlanması sırasında, eşik değerinin belirlenmesi diğer metabolik risk faktörleriyle ilişkili olduğu için karışıktır ve bu eşik değerinin belirlenmesinde KAH ve tip 2 diyabetin tahmin edilebilir değerlerinin etnik gruplar arasında farklılık göstermesi de etkilidir (61) (Tablo 1).

Tablo 1. Obezite Tanısı İçin Kullanılan Popülasyonlara Özgü Bel Çevresi Değerleri

Bel Çevresi (cm)		
Toplum/etnik grup	Erkek	Kadın
ABD	≥ 102	≥ 88
Avrupa	≥ 94	≥ 80
Güney Asya ve Çin	≥ 90	≥ 80
Japonya	≥ 85	≥ 90
Türkiye	≥ 100	≥ 90
Orta ve Güney Amerika	Topluma özgü veriler yoksa Güney Asya kesim noktaları önerilir.	
Sahra Afrikası	Topluma özgü veriler yoksa Avrupa kesim noktaları önerilir.	
Doğu Akdeniz ve Orta Doğu (Arap Toplumlari)	Topluma özgü veriler yoksa Avrupa kesim noktaları önerilir.	

BÇ ya da BÇ/KÇ ölçüsünün artmış olduğu obezite tipi, santral (viseral ya da abdominal) obezite olarak adlandırılmaktadır. Santral obezite, KVH açısından önemli bir risk faktörüdür. WHO'ya göre kadınlarda bel çevresi 88 cm ve üzeri, erkeklerde ise 102 cm ve üzeri değerler santral obezite varlığını göstermektedir (55). MetS'nin olası patolojik faktörleri arasında abdominal obezite ve insülin direncinin rolü olduğu konusunda güçlü bir fikir birliği bulunmaktadır. Genetik ve çevresel faktörlerin etkileri azımsanmayacak kadar önemlidir. Ayrıca şekil 2'de gelişim süreci anlatılmaya çalışıldığı gibi; glukoz ve serbest yağ asitleri anormal lipid profili, hipertansiyon ve inflamatuvar durumda vasküler endotelial disfonksiyona yol açabilirler (54, 55) (Şekil 2).



Şekil 2. Metabolik Sendromun Periferik Dokulardaki İnsülin Direnci İle İlişkisi (Luna-Luna'dan, 55)

Türkiye’de MetS tanı kriterleri arasında insülin direncinin de bulunması gerektiğini Metabolik Sendrom Çalışma Grubu vurgulamıştır. Buna göre; 2009 yılında; insülin direncini de içeren 1999 yılı WHO tanı kriterleriyle, insülin direncini içermeyen ancak daha sıkı metabolik eşik değerler belirlemeye çalışan 2001 NCEP ATP III tanı kriterlerinden oluşturulan yeni bir tanı kılavuzu önerilmektedir (54, 61). Bu kılavuza göre; Türk toplumunda abdominal obezite değerine göre MetS teşhisi için bulunması gereken kriterler aşağıda belirtilmektedir. Bunlar;

Aşağıdakilerden en az biri,

- Diyabet veya
- Bozulmuş glukoz toleransı veya
- İnsülin direnci

Aşağıdakilerden en az ikisi,

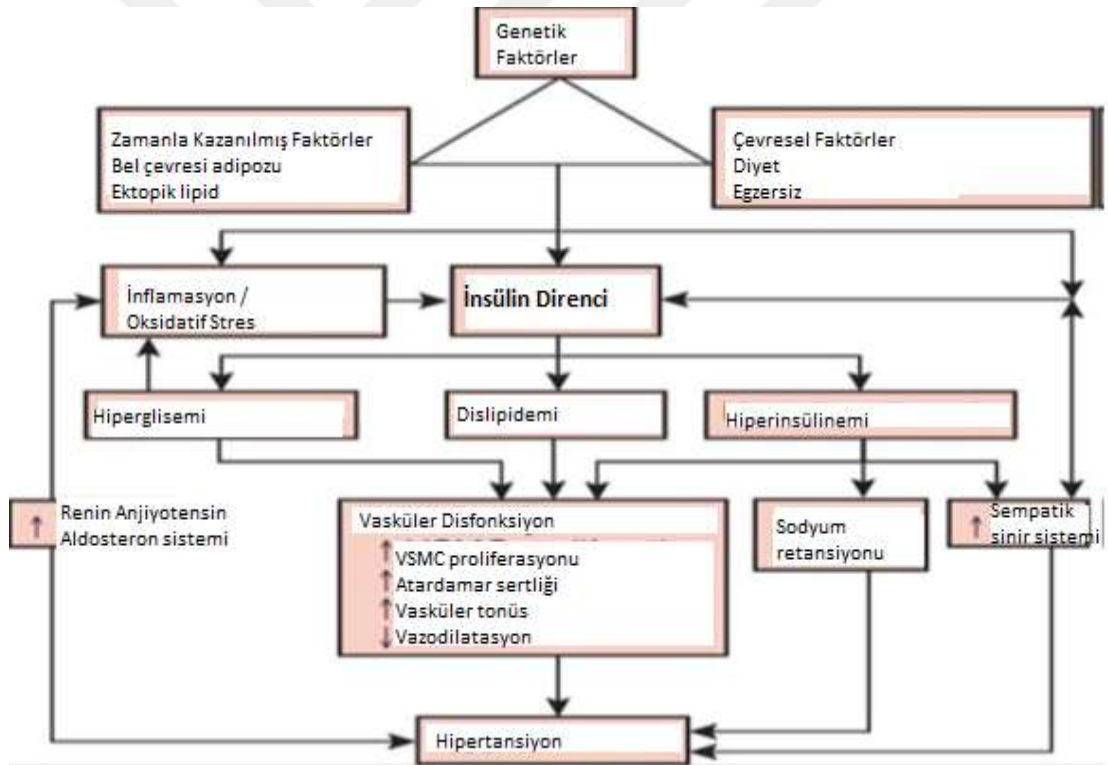
- Hipertansiyon (Sistolik kan basıncı > 130, diyastolik kan basıncı > 85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (TG düzeyi > 150 mg/dL veya HDL-K düzeyi erkekte < 40 mg/dL, kadında < 50 mg/dL)

- Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/ m² veya BÇ: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm)

Obezite MetS'nin merkezinde yer almasına karşılık, tüm obez kişilerde MetS ve insülin direnci yoktur. Ayrıca; normal kilolu kişilerde de insülin direnci olabilmektedir (65, 66). İnsülin direncini değerlendirmede birçok yöntem kullanılabilir. Epidemiyolojik çalışmalarda sık olarak Homeostasis Model Assessment (HOMA - IR), insülin duyarlılık indeksleri (QUICKI, Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) kullanılmaktadır (65). HOMA değeri sağlıklı bireylerde < 2.7 olmalıdır. > 2.7 değerler değişik derecelerde insülin direncini yansıtmaktadır.

HOMA değeri aşağıdaki formüle göre hesaplanmaktadır (67).

[HOMA= Açlık İnsülini (µu/ml) x Açlık Plazma Glukozu (mg/dl) / 405]



Şekil 3. Diyabet Durumunda Hipertansiyon Gelişmesinin Öne Sürülen Patofizyolojik Mekanizması (Mugo'dan, 70)

İnsülin direnci esansiyel (nedeni bilinmeyen) hipertansiyonun altında yatan sebep olarak görülmekte ve sempatik sinir sistemindeki (SSS) aktiviteyi arttırarak, vasküler cevabı vasokonstriksiyon yönüne kaydırarak böbrekten su ve tuz tutulumunu

uyarmasıyla sodyum tutulumuna yol açarak kan basıncı yüksekliğine neden olmaktadır (68). Santral obezitenin de kan basıncını arttırdığı bilinmektedir. Santral yağ dokusu başlangıçta SSS ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu ve aynı zamanda böbreklerin fiziki basıncı gibi çeşitli mekanizmalarla renal tubuler sodyum reabsorbsiyonunu arttırarak hipertansiyona yol açtığı düşünülmektedir (69). Mugo MN ve ark. (70) tarafından öne sürülen hipertansiyon ile ilgili patofizyolojik mekanizma ile ilişkileri yukarıdaki şekilde ifade edilmeye çalışılmıştır (Şekil 3). Diyabet, insülin direnci ve hipertansiyon; SSS, RAAS, oksidatif stres ve adipokinler gibi ortak yolları paylaşmaktadır. Bu yollar birbirleriyle ilişkili ve birbirlerinin sebepleri olan döngüleri başlatmaktadır.

4.5. Eritrositlerin Yapısı ve Fonksiyonu

Kan dokusunun bileşimi hücresel elementleri ve sıvı kısmı olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Kanın hücresel elementleri (eritrositler, lökositler, trombositler) %45'ini ve kanın sıvı kısmı (plazma veya serum) %55'ini, eritrositler ise kanın hücresel kısmının yaklaşık %99'unu oluşturmaktadır. Farklı yoğunluklara sahip olan plazma ve hücreler santrifügasyon ile birbirinden ayrılabilirler. Eritrositler, santrifügasyon sonrasında en altta kalan tabakada yer almaktadır (71).

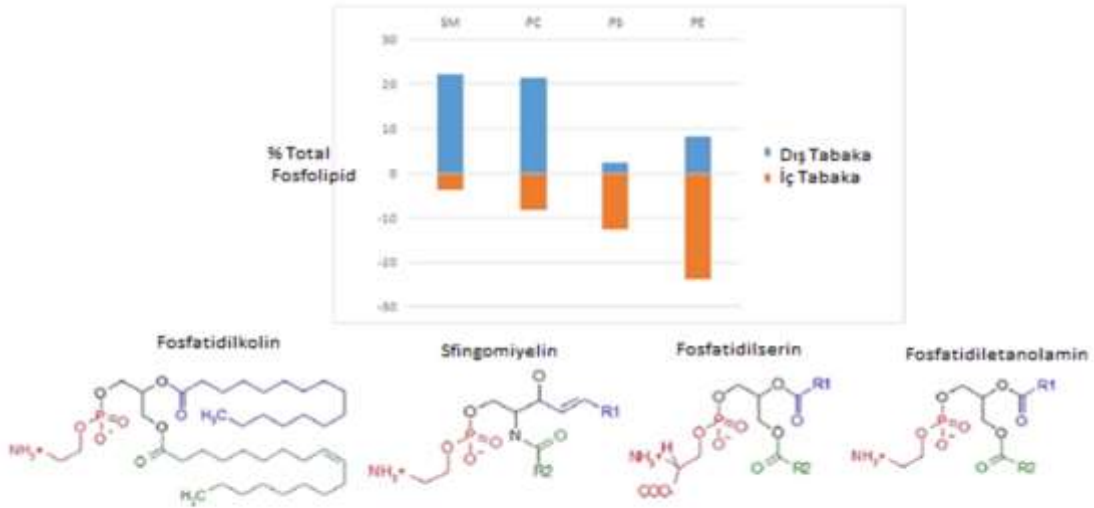
Eritrositler, boyutları 6x9x2.5 µm olan bikonkav disk şeklinde bir yapıya sahiptir. Eritrositlerin bu şekli kılcal damarlardan geçerken mekanik zarar görmesini önlemektedir (12). Eritrositler, fetal hayatın üçüncü ayından beşinci aya kadar karaciğer ve dalakta, fetal hayatın beşinci ayından sonra kemik iliğinde öncü hücrelerden üretilmektedir. Eritrositlerin yapım süreci eritropoez olarak adlandırılmakta ve yaklaşık bir hafta sürmektedir. Eritropoez, dolaşımdaki eritrosit sayısını belirli bir aralıkta tutacak şekilde düzenlenmektedir (12, 71).

Kan dolaşımına yeni giren genç eritrositler retiküler bir yapı gösterdiğinden bunlara retikülosit denilmektedir. Gelişip olgunlaştıktan sonra dolaşıma salınan eritrositlerin yaşam süreleri yaklaşık 120 gündür ve dolaşımdaki olgun eritrositler, vücutta yaşam süreleri kesin olarak saptanabilmiş birkaç hücreden biridir. Eritrositler yaşam sürelerini doldurduğunda retikülo endotelyal sistem (RES) tarafından dolaşımdan uzaklaştırılır ve hemoglobinleriyle yıkılır. Kan yapımı devamlı olduğu için, yaşlanıp dolaşımdan uzaklaştırılan eritrositlerin yerine yenileri yapılmaktadır (71, 72).

4.6. Eritrosit Membran Yapısı

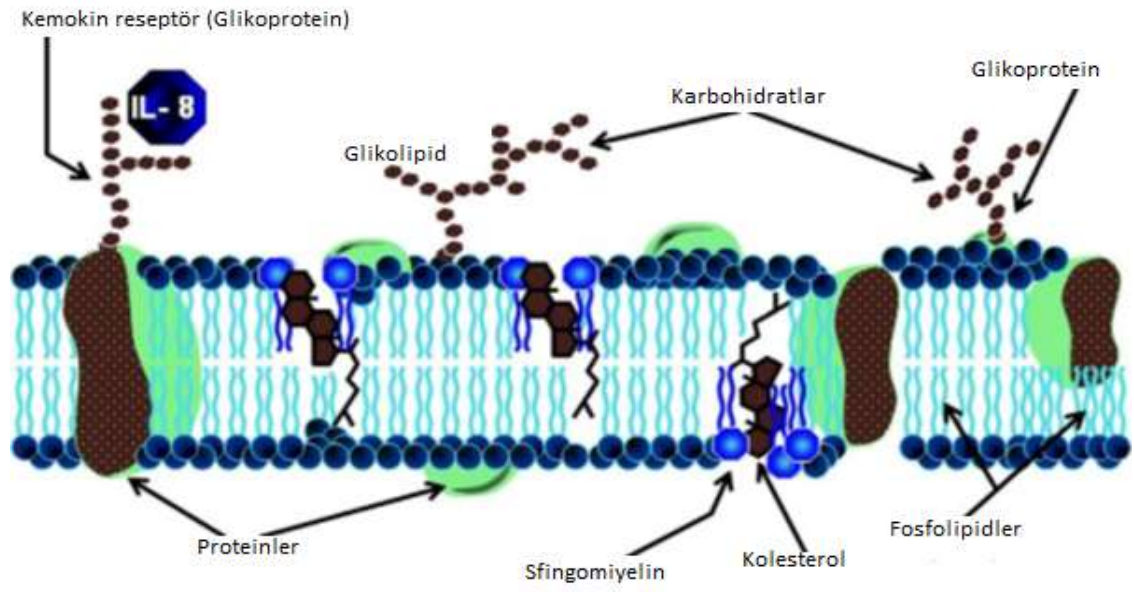
Eritrosit membranı, kimyasal olarak birbirinden farklı 100 – 150 çeşit lipid ve yaklaşık 20'ye yakın farklı proteinden meydana gelen, 100 – 600 Å kalınlığında bir yapıdır. Diğer memeli hücrelerinin membran yapısına benzer şekilde lipid ikili tabakadır ve basit plazma membranı olarak kabul edilebilir. Eritrositlerde lipid ikili tabakanın yapısı sitoskeletal ağ düzenlenmesi açısından önemlidir. (13, 72, 73). Eritrosit membranı esas olarak lipidler ve membran proteinlerinden oluşurken; membran bileşimi %52 protein, %40 lipid ve %8 karbohidrat (glikoprotein) dan meydana gelmektedir (11). Eritrositler lipoprotein reseptörlerinden ve *de novo* kolesterol sentezinden yoksun oldukları için eritrosit membranının lipid yapısı diğer hücrelerden oldukça farklıdır (13, 23).

İnsan eritrosit membranında lipidlerin yaklaşık %63 gibi büyük bir çoğunluğu fosfolipidlerden meydana gelmekte ve membranın iç ve dış yüzeyinde bu fosfolipidler asimetric olarak yer almaktadır (2). Lipid ikili tabaka yapısında sfingomiyelin (sfingolipid) ve fosfatidilkolin bulunurken, tabakanın dış yüzeyinde gliserofosfolipidler bulunmaktadır (2, 11, 72) (Şekil 4). Bu durumla ilişkili olarak KAH ve yüksek seviyede sfingomiyelin arasında bağlantı olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (74).



Şekil 4. Eritrosit Membranındaki Fosfolipidlerin Asimetrik Dağılımı (Manaargadoo Catin' den, 11)

Eritrositlerde membran akışkanlığı çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Kan plazmasının yağ asit kompozisyonu ve kolesterol içeriği özellikle membran akışkanlığı için eritrosit hücrelerinde önemlidir (14). Kolesterolün değişimi iyonik geçirgenlik, gliserol geçirgenliği, lipid organizasyonunun değişimi ve modifikasyonuna yol açmaktadır (11). Ayrıca eritrosit membranında glikolipidler membranın dış yarısında yer almakta ve kan grubu yüzey antijeni olarak bulunmaktadır (72). Şekil 5’de eritrosit membran bileşenleri gösterilmektedir (13).



Şekil 5. Eritrosit Membran Bileşenleri (Tziakas’dan, 13)

Membran proteinlerinin fonksiyonları (enzimler ve taşıyıcılar gibi) membran akışkanlığı için oldukça hassastır. Bu nedenle membran akışkanlığındaki değişme protein fonksiyonu ve protein - protein etkileşimlerinin değişimi ile ilişkilidir (14). Eritrosit membranı özel membran proteinlerine sahiptir. Bunlar: Band 3 (anyon değiştirici), akuaporin 1 (su kanalı), Glut 1 (glukoz taşıyıcısı), Kidd / Jk antijen proteini (üre taşıyıcısı), RhAG (kan grubu glikoproteini) ve Gardos kanalı / KCNN4 (Ca^{+2} bağımlı K^{+} taşıyıcısı) dır. Bu proteinler hücrenin substratlarına ve diğer hücrelere tutunma ve membran domainlerinin özelleşmiş olarak şekillenmesinde önemlidir (73, 75). Ayrıca, diğer transmembran proteinleri glikoforinler, eritrosit membran proteinlerinin %2’sini ifade etmekte ve eritrosit membranının mekaniksel özelliklerinin, şeklinin desteklenmesi ve düzenlenmesinde anahtar rol oynamaktadır (11).

4.6.1. Eritrosit Membran Kolesterolü

Eritrosit membranları diğer hücrelerden yaklaşık olarak 1.5 - 2 kat daha fazla kolesterol içermektedir. Membranda nötral lipidlerden yaklaşık %25 oranında kolesterol bulunmaktadır (11). Kolesterol, membran akışkanlığının düzenlenmesindeki anahtar rolü üstlendiği için membranların başlıca bileşenidir ve lipid ikili tabakalara uzun eksenli membran düzlemine dik olacak şekilde girer. İçerdiği hidroksil grubundan ötürü zayıf anfipatik özellik gösterir. Steroit çekirdeği ve hidrokarbon zincirini içeren kısım ise membranın hidrofobik iç yüzeyinde kolayca çözünür. Böylece, kolesterolün fosfolipidlere nispeten sahip olduğu farklı şekil membranda yağ asitleri zincirleri arasındaki düzenli etkileşimleri bozmaktadır (76). Eritrosit membran kolesterol içeriği plazma lipid bileşimi ile ilişkilidir ancak, lipoprotein alt birimleri ile olası ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır (23).

4.6.2. Eritrosit Membran Kolesterolü ve Aterosklerozla İlişkisi

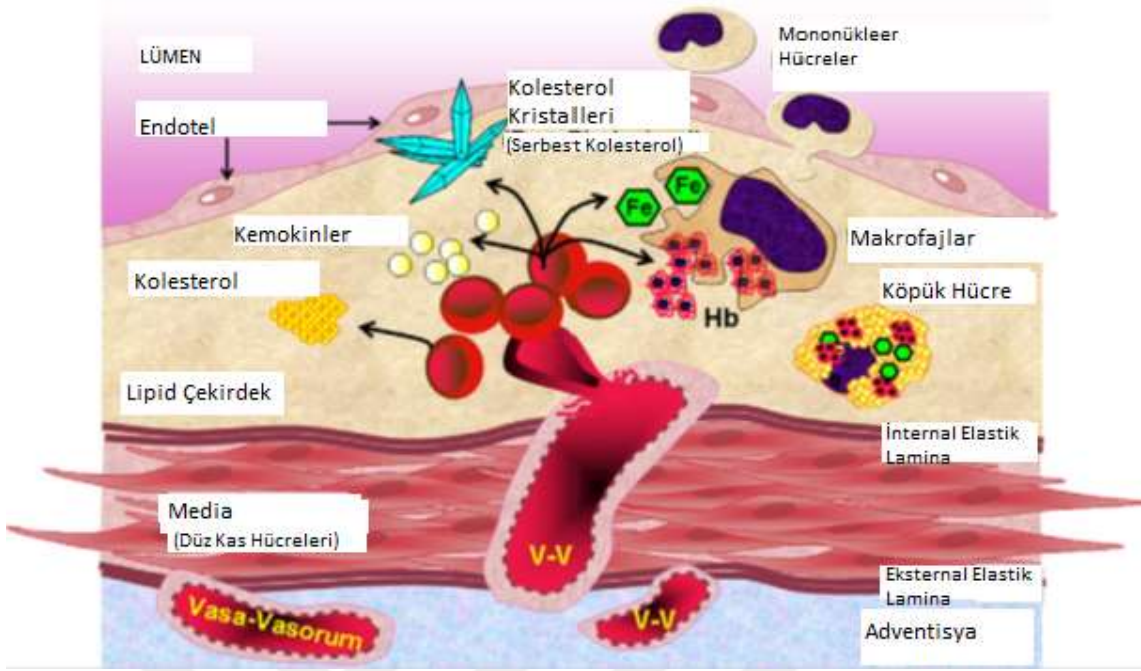
Plak makrofajları, dentritik hücreler ve aktive olmuş T ve L lenfositler, aterosklerotik lezyonlarda bulunmakta ve bunların salgı aktiviteleri, proinflamatuvar sitokin ve matriks küçültücü proteaz salınmasını içermektedir. Bu durumun plak ruptürü (yırtılma) ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (74). Yırtılma eğiliminde olan kırılğan plak büyük bir lipid çekirdeğine sahiptir. Ayrıca, yırtılabilir plak inflamatuvar süreçle karakterize ve fibröz bir başlık içermektedir. Bu durum da makrofajların ve T hücrelerinin infiltrasyonu ile ilişkili olmaktadır (13).

Neovaskülarizasyon plak içinde inflamatuvar hücrelerin iyileştirilmesinde hayati rol oynar ve plak içi hemorajiye anlamlı bir şekilde katkıda bulunur (13). Plak içi mikro hemorajiler sonucu eritrosit membranındaki kolesterol içeriği aterosklerotik plağın kolesterol yükünü arttırabilir zira; eritrosit membranları büyük miktarda kolesterol içermektedir (13, 23). Makrofaj aktivitesindeki bozukluktan dolayı nekrotik eritrosit hücreleri plak çekirdeğinin büyüklüğünü ve bileşimini etkileyebilmektedir (15, 78). Aterosklerotik lipid çekirdeği ekstraselüler lipidlerce zengindir, bu lipidler kolesterol esterleri, serbest kolesterol ve okside kolesteroldür. Apoptotik makrofajlar serbest kolesterolün kaynağı olabilmesine rağmen plakların nekrotik çekirdeğindeki serbest kolesterol, apoptotik makrofajlardan elde edilen orandan daha fazladır (13). Uydu ve ark. (23) yaptıkları çalışmada, EMK'nın aterosklerotik plakta lipidce zengin çekirdek

kısımındaki kolesterolün çoğunu meydana getirdiğini ve bu durumun KVH için dikkate alınabilecek bir biyobelirteç olabileceğini belirtmişlerdir.

Eritrositlerin nekrotik lipid çekirdeğine nasıl ulaştığıyla ilgili Tziakas ve ark. (13) tarafından öne sürülen mekanizmalar plak instabilitesi ile ilgilidir. Bu mekanizmalardan ilki, eritrositler fibröz başlığın yırtılması ve trombüs oluşumunu takiben aterosklerotik plak çekirdeğine ulaşabilir (79 - 81). Bu yırtılmalar ardından plak içinde çeşitli miktarlarda hemoraji olabilir. Bu hemorajiler plak gelişimi ve instabilitesi için önemli belirteçlerdir. İyileşen yırtık plaklar, yıllar içerisinde uzun süren bir periyotta tekrar oluşabildiği için eritrosit membranından sağlanan kolesterol miktarı önemli olmaktadır. Diğer bir mekanizma ise; plak içindeki mikro damarların yırtılmasıyla oluşan hemoraji ile eritrositler aterosklerotik plağa ulaşabilirler (13).

Eritrositler aterosklerotik lipid çekirdeğine girdiğinde, vaso vasorum ruptürü ya da plak erozyonu ile kolesterol birikir ve lipid çekirdeği genişler. Plak içinde kolesterol kristalizasyonu fibröz başlığın ruptürüne sebep olan faktörlerden biridir. Eritrositler geniş alanda interlökin - 8, monosit kemotaktik peptid - 1 gibi kemokinlerin, demir ve hemoglobinin salınmasını ve inflamatuvar süreci başlatmaktadır. Plak içindeki eritrositler ayrıca; eritrofagositozu indükleyip, makrofajları aktiveştirerek ve köpük hücre oluşumuna katkı sağlamaktadırlar (13, 82). Şekil 6'da eritrositlerin aterosklerotik plak ilerlemesine katkı sağlama mekanizmaları gösterilmektedir (Şekil 6) (13).



Şekil 6. Eritrositlerin Aterosklerotik Plak İlerlemesi ve Stabilitesine Katkı Mekanizmaları (Tziakas' dan, 13)

4.7. Postprandiyal Lipemi, Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler Hastalıklar

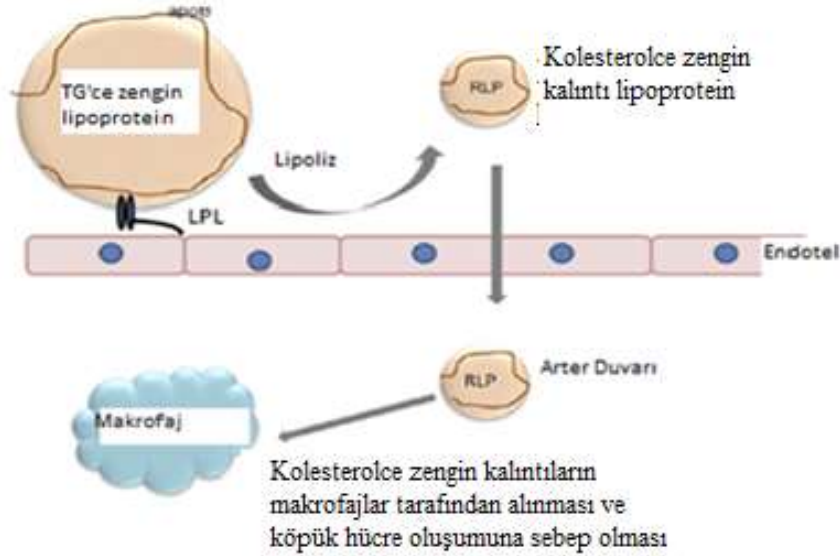
Yapılan önemli çalışmalarla LDL - K yüksekliği ve aterosklerotik KVH arasında açık bir ilişki olduğu ayrıca; LDL - K düzeyini düşürmenin bu riski azalttığı ortaya konulmuştur (24, 83). Ancak; tek başına LDL - K düzeyi yüksekliği MetS'nin bir parçası olarak kabul görmemektedir (84). MetS'de dislipidemisinin tedavisinde ilk yaklaşım aterojenik lipoproteinlerin (LDL, ŞM ve VLDL kalıntıları) seviyelerinin düşürülmesidir. Bu yaklaşım, hastalığın diğer aterojenik bileşenlerinin etkilerinin gelişmesinin önüne geçilmiş olmaktadır (85).

Dolaşımdaki TG seviyesi ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla "Kalıntı Hipotezi" ve "Lipolitik Toksin Hipotezi" olmak üzere iki hipotez 2011 yılında Goldberg ve ark. tarafından ileri sürülmüştür (86).

2012 yılında Schwartz ve Reaven, epidemiyolojik ve girişimsel çalışmaların TG'ce zengin lipoprotein seviyelerinin KVH ve vasküler inflamasyon için bir risk faktörü olabileceğini belirtmiştir. Vasküler inflamasyon için TG'ce zengin lipoproteinlerin lipolizi ile ilgili iki ana mekanizmadan bahsedilmektedir. Bu mekanizmaların ilkinde; ŞM ve VLDL'nin lipolizi ile kapillerde oldukça modifiye

TG'ce zengin lipoprotein partikülleri ayrılır ve bunlar genellikle remnant ya da remnant benzeri partiküller olarak ifade edilmektedir. İkinci olarak da; doymuş yağ asitlerinin ve okside fosfolipidlerin lipolizle salındığını ve oksidatif stres ile immün sistemi tetikleyerek inflamasyon durumunun arttığını ifade etmektedir (87).

Mc Pherson tarafından Varbo ve ark. (88) çalışması ele alındığında, TG aterojenik süreçte direkt olarak sorumlu partikül olarak kabul edilmese de TG'ce zengin lipoproteinlerin ateroskleroz açısından önemi konusunda hem fikir olduğu görülmektedir. Ayrıca; açlık durumunda remnant kolesterolün KAH riski açısından önemli bir bileşen olduğu fikri oldukça açıktır. Şekil 7'de kalıntı lipoproteinlerin köpük hücre oluşumundaki rolleri gösterilmektedir (Şekil 7) (88).



Şekil 7. Kalıntı Lipoproteinler ve Köpük Hücre Oluşumu (Mc Pherson' dan, 88)

Kalıntı lipoproteinlerin kandaki konsantrasyonu postprandiyal dönemde arttığından tokluk anındaki TG düzeylerinin ölçümü KVH riski açısından önem kazanmaktadır. Postprandiyal hipertrigliseridemili kişilerin ateroskleroza yatkınlığının temelinde, artmış ve uzamış aterojenik kalıntıların varlığı ve azalmış HDL-K düzeylerinin etkili olduğu ileri sürülmüştür (10, 47).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5. 1. Gereçler

5.1.1. Kullanılan Cihaz, Alet ve Malzemeler

Bu tez çalışmasında kullanılan cihazlar, laboratuvar aletleri ve malzemeleri üretici firmaları ile birlikte Tablo 2’de listelenmiştir.

Tablo 2. Çalışmada Kullanılan Cihazlar ve Laboratuvar Malzemeleri

Kullanılan Cihaz, Alet ve Malzeme	Üretici Firma / Model
Santrifüj	Eppendorf 5810
Soğutmalı Santrifüj	Allegra 64R Centrifuge
Klinik Kimya Oto Analizörü	Beckman Coulter AU5800 Immulate 2000 XPI
Buzdolabı (+4°C)	Beko, Ariston
Derin dondurucular (-86 °C)	Thermo Electron Corporation Farma -86 °C ULT Freezer
Hassas analitik terazi	Mettler Toledo AB204-S
Etüv (37 °C)	Heraeus
Manyetik karıştırıcı	Termal
Vortex	IKA® Vortex, Genius 3
pH-metre	Hanna Instruments, HI 9321
Çalkalayıcılı inkübatör	ShelLab/Sheldon S14-2
Çalkalayıcı/ Isı Bloğu	HLC-BioTech
Saf Su Arıtma Cihazı	Kros
Mikropleyt okuyucu	Molecular Devices Versamax
Mikropleyt yıkayıcısı	BioTek
Otomatik pipetler	Eppendorf , Isolab
Vücut Tartım Cihazı	Tanita Body Composition Analyzer TBF-300
Tost Makinası	Demirdöküm

5.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler ve üretici firmaları hakkında bilgi Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddelerin Özellikleri ve Tedarik Edilen Üretici Firmalar

Kullanılan Kimyasal Maddeler	Üretici Firma, Kodu (Saflığı)
BSA (Sığır Serum Albümini)	Sigma Aldrich, A2153 (%96)
Potasyum sodyum tartarat tetrahidrat	Merck, 0656524
Sodyum karbonat (Na ₂ CO ₃)	Merck, A846898
Sodyum hidroksit (NaOH)	Merck, 1064985000 (> %97)
Bakır-II-sülfat (CuSO ₄ . 5H ₂ O)	Merck, A506187 (%99- 100.5)
Sülfürik asit (H ₂ SO ₄)	Sigma Aldrich, 07208 (%95 - 97)
Sodyum klorür (NaCl)	Sigma Aldrich, 31434 (%99.8)
Potasyum klorür (KCl)	Sigma Aldrich, 7447-40-7
SDS	Sigma Aldrich, 151-21-3
Kloroform	Merck, (%99.8)
İzopropil alkol (2-propanol)	Sigma Aldrich, (%99.5)
Trizma®	Sigma Aldrich, T1503 (%99.9)
EDTA	Sigma Aldrich, E5134 (%99 - 101)
Folin&Ciocalteu’s Fenol Reaktifi	Merck, 1090010100
Kolesterol Oksidaz Tayin Kiti (Kolesterol reaktifi ve standardı)	Beckman Coulter, OSR6216

5.2. Yöntem

5.2.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından yürütülen TDK – 147 - 2014 numaralı ve "Metabolik Sendromlu Bireylerde Postprandiyal Lipemi ile Eritrosit Membran Kolesterol İçeriği İlişkisinin İncelenmesi" başlıklı KTÜ Bilimsel Araştırma Projesi (BAP06) ile desteklenmiştir. Etik kurul onayı KTÜ Tıp Fakültesi, Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu’ndan 07.07.2014 tarihli, 2014/ 33 - 5 nolu karar ile alınmıştır (Bkz. Etik Kurul Onayı).

Çalışma grupları, yaşları 25 - 68 arasında değişen 27 sağlıklı ve 48 MetS'li olan, gönüllü toplam 75 erkek bireyle oluşturuldu. Bu bireylerin tesbiti ve sağlanması için KTÜ Kardiyoloji AbD ile işbirliği yapıldı. Çalışma grubunu oluşturacak gönüllü bireylerin kriterlere uygunluğu ve uygun olan bireylerin çalışmaya dahil edilmesi KTÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniği'nde gerçekleştirildi. Kardiyoloji polikliniği'nde çalışmamıza katılan gönüllülere çalışma ile ilgili gereken bilgiler verildi ve bu bireylerin de gerekli bilgileri (hastalık ve aile öyküleri) alınarak kaydedildi (Bkz. Ek. 1 Gönüllü Bilgi Formu Örneği). Çalışmada yer alan gönüllülerin aydınlatılmış onamları alındı (Bkz. Ek. 2 Onam Formu Örneği). Çalışmamızda oral trigliserid tolerans testi (OTTT) KTÜ Tıbbi Biyokimya AbD'da uygulandı. OTTT'yi doğru bir şekilde uygulayanlar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamızda, sağlıklı grubu oluşturan bireyler için; akut - kronik böbrek yetmezliği, kanser, karaciğer hastalığı, sindirim - emilim bozukluğu, diyabet, hipertansiyon, düzenli ilaç kullanımı dışlama kriterleri olarak belirlendi. Bu kişiler ayrıca MetS ve KAH kriterlerini taşımamakta idi.

MetS grubuna NCEP ATP III kılavuzuna (Tablo 4) uygun ve bu kılavuzda MetS'li bireyler için belirtilen beş kriterlerden en az üçünü sağlayanlar dahil edildi. Akut - kronik böbrek yetmezliği, kanser, karaciğer hastalığı, sindirim - emilim bozukluğu dışlama kriterleri olarak belirlendi (21, 22).

Tablo 4. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (Perez-Caballero'dan, 22)

Parametre	NCEP ATP III
Gerekli Kriter Sayısı	≥ 3
1. Açlık Plazma Glukozu	100 mg/dL veya Diyabet tanısı almış olmak
2. Obezite (BÇ ölçüsü)	Erkeklerde ≥ 102 cm
3. TG	≥ 150 mg/dL
4. HDL - K	Erkeklerde < 40 mg/dL
5. Kan Basıncı Ölçümü	≥ 130/85 mmHg

MetS grubunda KAH (+) altgrubuna NCEP ATP III kılavuzuna göre beş kriterden en az üçünü bulunduran MetS'li, koroner arterlerindeki daralmanın tedavisi

amacıyla koroner baypas ameliyatı olmuş veya kalp damarlarındaki tıkanıklık sebebiyle damarın tıkanıklığını açmak üzere anjioplasti ile stent uygulanmış bireyler dahil edildi.

5.2.2. Antropometrik Ölçümlerin Yapılması

OTTT uygulaması öncesinde, çalışmamıza katılan gönüllülerin antropometrik değerlendirmeleri KTÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniği'nde sorumlu hekim tarafından; vücut tartım cihazı kullanılarak; vücut ağırlıkları (kg) ölçüldü, boy ölçümleri (m) yapıldı ve bu değerlerden yararlanılarak vücut kütle indeksleri (VKİ) kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy'un karesine bölünerek hesaplandı. Ayrıca; abdominal obeziteyi belirlemek amacıyla bel çevresi (BÇ) ölçümleri (cm) yapıldı. BÇ ölçümü, kişi ayakta dururken, mezüre kullanılarak kişilerin göbek deliği üzerinden geçecek şekilde, arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından ölçüldü (55, 61). Kalça çevresi (KÇ) büyük trokanter düzeyinden mezüre kullanılarak ölçüldü. BÇ/ KÇ ölçüsü oranları, BÇ ölçüsünün KÇ ölçüsüne bölünmesi ile cm cinsinden hesaplandı. Kan basıncı (tansiyon) ölçümleri için, ölçümü yapılacak bireye kolundaki kıyafeti omuzuna kadar sıyırması söylendi ve yanlış ölçüme yol açmamak için sıyrılan kıyafetin kolu sıkılaşmasına özen gösterildi. Tansiyon ölçümü sırasında kişi en az 5 dakika süreyle ve sırtı arkaya dayalı şekilde otururken, ölçüm yapılacak kol dirsek çukuru göğüs hizasında olacak şekilde alttan desteklendi. Bireylerin tansiyonu her iki koldan da ölçüldü ve ortalaması alınarak kan basıncı verileri elde edildi. Elde edilen veriler sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) olarak belirtilmektedir.

5.2.3. Biyokimyasal Parametrelerin Seviyelerinin Belirlenmesi

Kan alma işlemleri KTÜ Farabi Hastanesi Kan Alma Ünitesi'nde kan alma hemşireleri tarafından gerçekleştirildi. Kan alınmadan önce hasta en az 15 dakika oturtularak dinlendirildi. Kişilerin kan örnekleri antikoagülansız separatör jelli ve antikoagülan olarak EDTA içeren tüplere alındı. Alınan kan örnekleri, 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve santrifüj sonrası serum ve plazma örnekleri 1 mL'lik reaksiyon tüplerine aktarıldı. Bu örnekler biyokimyasal analizler yapılana kadar -80 °C'de muhafaza edildi.

Total kolesterol (TK), TG, HDL - K, LDL - K, apo A1, apo B, glukoz ve insülin düzeyleri 12 saatlik açlık serumunda ölçüldü. Ayrıca TG seviyeleri postprandiyal 4.

saatteki örneklerde de ölçüldü. İfade edilen parametreler KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında günlük kalite kontrollerini takiben ölçüldü. İnsülin ölçümleri için Immulite 2000 XPI ile immünokimyasal yöntemle, biyokimyasal ölçümler için Beckman Coulter AU 5800 ile enzimatik kolorimetrik yöntemle spektrofotometrik olarak ve apo A1 ve apo B konsantrasyonları da Siemens BN 2 ile nefelometrik yöntemle orijinal kitleri kullanılarak belirlendi.

5.2.4. Oral Trigliserid Tolerans Testinin (OTTT) Uygulanması

Çalışmamızda; OTTT ve uygulanmasında, Patsch ve ark. (89) ile Kolovou ve ark. (49) uygulamaları esas alınarak, toplumsal gıda tüketim çeşitleri ve tolere edebilirlikleri göz önünde tutuldu. Gönüllülere 12 saatlik açlık döneminin ardından sabah 08⁰⁰ ile 09⁰⁰ saatleri arasında KTÜ Tıbbi Biyokimya Abd'da OTTT uygulandı.

Çalışmamıza katılan gönüllülere yağlı bir besin verildi (tost ve ayran). Tost ekmeği, kaşar peyniri ve tereyağı kullanılarak tost hazırlandı. Hazırlanan tostun ayran (200 mL) eşliğinde 15 - 20 dakikada tüketilmesi sağlandı. OTTT yağlı öğünü; %24.1 karbohidrat, %60 yağ, %15.9 proteinden oluşup, yaklaşık 1000 - 1100 kcal değerinde ve 75 g yağ bulundurmakta idi.

Kan örnekleri açken ve OTTT sonrasında 4. saatte, günde 2 kez yaklaşık 6'şar mL olmak üzere antikoagülsüz seperatör jelli tüplere alındı. OTTT sonrasında 4. saatte kan örnekleri alınıncaya kadar kişilere günlük sürdürdükleri aktivitelerinde bir değişiklik yapmadan devam etmeleri, yatarak istirahat ve aşırı egzersiz durumlarından kaçınmaları öğütlenerek, sadece ihtiyaçları kadar su içmelerine müsaade edildi. Sağlıklı bireylerin katılımıyla gerçekleşen 113 klinik araştırmanın yer verildiği meta analiz değerlendirmelerine göre, OTTT uygulandıktan sonraki 4. ve 6. saatlerdeki TG seviyeleri postprandiyal lipemik cevabı yansıtmaktadır (48). Postprandiyal TG cevabın en iyi göstergesinin 4. saatteki TG konsantrasyonları olduğu daha önce yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (46, 89). Akcan B (91) postprandiyal lipemi ile ilgili sağlıklı kadın ve erkek bireylerle yaptığı doktora tez çalışmasında; kan örneklerini test sonrasında 2. 4. ve 6. saatlerde almış ve elde ettiği TG seviyelerini kullanarak hesapladığı EAA değerlerine göre, yüksek EAA değerlerine sahip erkeklerde postprandiyal 4. saatte TG seviyelerinin en yüksek seviyeye ulaştığını belirtmiştir. Perez - Caballero ve ark. (22) 185 erkek bireyle yaptıkları araştırmalarında TG

değerlerini 2. ve 4. saatlerde ölçerek değerlendirmiş ve MetS'li bireylerinde dahil olduğu grupta en yüksek TG değerini 4. saatte belirlemişlerdir. Belirtilen bu çalışmalar ile postprandiyal lipemiyi yansıtması için OTTT'yi takip eden 4. saatte kan alınması gerektiği vurgulanmakta ve tavsiye edilmektedir.

Açlık ve 4. saatlerde ölçülen TG düzeylerine göre çizilen grafikte, eğrinin altında kalan alan (EAA=AUC: Area Under Curve) değeri aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$EAA = [Açlık\ TG\ (mg/dL) + TG_{4.\ saat}\ (mg/dL)] \times 2$$

5.2.5. Eritrosit Membran Kolesterol Düzeylerinin Belirlenmesi

5.2.5.1. Eritrosit Membranlarının Elde Edilmesi

Eritrosit membran kolesterolü belirlemek için önce EDTA'lı tüplere alınan kan numunelerinde eritrosit membranları Hamaguchi H. ve Cleve H. yöntemine göre elde edildi (92). Kan numunesi, 3000 rpm'de 10 dakika santrifüjlenerek tüpün alt kısmında toplanan hücreler elde edildi. Plazma kısmı ile birlikte hücre üst kısmında biriken lökosit tabakası uzaklaştırıldıktan sonra geride kalan hücre kısmı izotonik %0.9 NaCl - 5 mM Tris (pH = 7.4) tamponu ile üç kez yıkandı. Eritrosit membran elde etmek için gerekli çözeltiler aşağıda verilmiştir. Bu aşamalarda 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj işlemi uygulandı. Böylelikle eritrosit paketleri elde edilmiş oldu. Elde edilen eritrosit paketleri; yaklaşık beş katı hacimleri kadar 10 mM Tris - 0.1 mM EDTA (pH = 7.4) tamponu ile süspansiyon haline getirildi. İlk süspansiyon 13000 rpm'de 20 dakika +4 ° C'de santrifüjlendi ve bu şekilde eritrositler hemoliz edildi. Daha sonra yine aynı tampon kullanılarak yapılan süspansiyonlar 20 000 rpm'de 10'ar dakika santrifüjlendi. Bu şekilde yaklaşık 8 - 10 kez yıkama işlemi sonucunda eritrosit membranları (ghost) elde edildi.

Kullanılan Çözeltiler:

1. % 0.9 NaCl - 5mM Tris (pH = 7.4): 9 g NaCl, 750 mL distile suda çözöldü. Bu çözöltinin üzerine 0.606 g Tris eklendi ve çözöldü. Çözöltinin pH'sı 0.5 M H₂SO₄ ile 7.4'e ayarlandı. Son hacim distile su ile 1000 mL'ye tamamlandı.

2. 10 mM Tris - 0.1 mM EDTA (pH = 7.4): 1.211 g Tris ve 0.037 g EDTA 750 mL distile suda çözüldü. Bu çözeltinin pH'sı 0.5 M H₂SO₄ ile 7.4'e ayarlandı. Daha sonra son hacim distile su ile 1000 mL'ye tamamlandı.

5.2.5.2. Eritrosit Membranlarından Lipid Ekstraktının Elde Edilmesi

Eritrosit membran lipid ekstraksiyonu modifiye Rose ve Oklander metoduyla yapıldı (93). Steril ve teflon kapaklı tüpe 0.2 mL ghost ve 1.8 mL ekstrakt çözeltisi pipetlendi. Tüpün ağzı kapatılarak 2 - 3 dakika kuvvetlice çalkalandı ve süspansiyon oda sıcaklığında çalkalayıcıda 2 saat inkübe edildi. Ardından her bir tüpe 0.28 mL KCl ilave edilerek oda sıcaklığında çalkalayıcıda 2 saat daha inkübe edildi. Inkübasyon sonrasında tüpler 20 000 g'de 20 dakika santrifüj edilerek lipidlerin bulunduğu alt faz temiz ve kuru tüplere alındı ve -20°C'de saklandı.

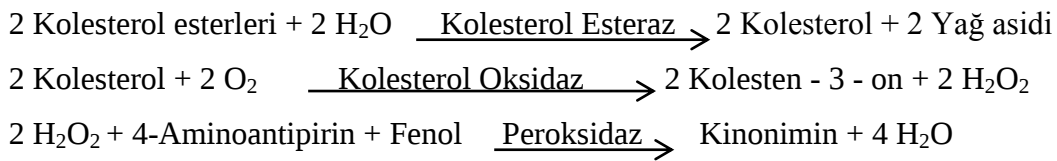
Kullanılan Çözeltiler:

1. Kloroform – İzopropil Alkol Ekstraksiyon Çözeltisi: Sırasıyla 7:11 oranında karıştırılarak istenilen miktarda hazırlandı.

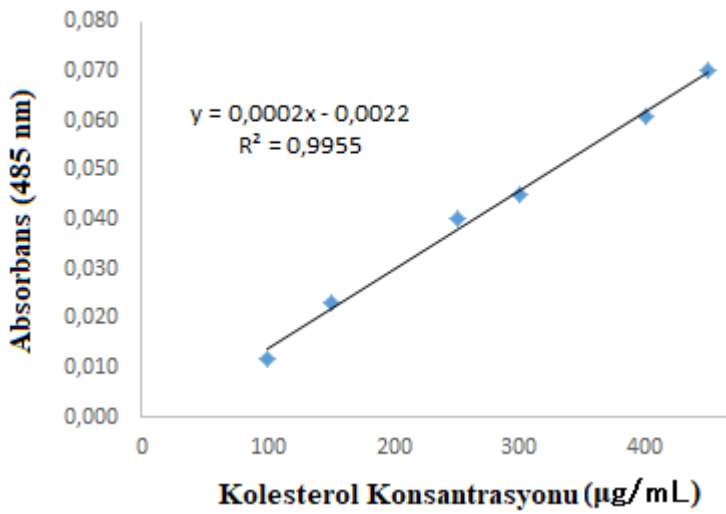
2. 0.05 M KCl Çözeltisi: 0.372 g KCl tartılarak 100 mL distile suda çözüldü.

5.2.5.3. Lipid Ekstraktlarında Kolesterol Tayini Yapılması

Elde edilen lipid ekstraktlarında kolesterol tayini kolesterol oksidaz yöntemi ile yapıldı (94). Bu yöntemle bir numunedeki kolesterol esterleri kolesterol esteraz tarafından hidrolize uğratılır. Ortamdaki ve açığa çıkan serbest kolesterol, kolesterol oksidaz tarafından kolesten - 3 - on'a okside edilir ve eş zamanlı olarak, peroksidaz mevcudiyetinde kromofor üretecek şekilde 4-aminoantipirin ve fenol ile oksidatif olarak bağlanan hidrojen peroksit (H₂O₂) açığa çıkar. H₂O₂, fenol ve 4 - aminoantipirin ile reaksiyona girerek absorbansı ölçülecek kırmızı renkli kompleksi (kinonimin boyası) oluşturur. Oluşan kırmızı kinonimin boyası, absorbanstaki bir artışla birlikte spektrofotometrik olarak ölçülmektedir.



Tayin için 0.2 mL alınan lipid ekstraktları 102.1°C’de ısı bloğunda evapore edildi. Ardından 0.2 mL kolesterol oksidaz reaktifi ilave edildi ve 37°C’de 10 dakika bekletildikten sonra rengin absorbansı 485 nm’de ölçüldü. Konsantrasyonu mg membran protein başına µg kolesterol olarak ifade etmek için kolesterol standart grafiği hazırlandı. Kolesterol standart grafiği, konsantrasyonu 1890 µg/mL olan stok kolesterol standartı kullanılarak hazırlandı. Bu stok çözeltiden 100, 150, 250, 300, 400 ve 450 µg/mL konsantrasyonlarında farklı kolesterol standartları hazırlandı (Şekil 8).



Şekil 8. Kolesterol Standart Grafiği

5.2.5.3. Eritrosit Membranı Protein Düzeyinin Belirlenmesi

Eritrosit membranlarındaki protein içeriği Lowry metoduna göre belirlendi (95). Bu metodun prensibi; proteinin ilk önce alkali ortamda bakır iyonları ile muamele edilmesine ve daha sonra Folin&Ciocolteu’s fenol reaktifinin bakır ile muamele edilmiş proteinlerde yer alan tirozin ve triptofan amino asitlerinin peptit bağlarıyla kompleks oluşturarak Cu^{+2} ’den Cu^{+1} ’e indirgenmesi esasına dayanır. Folin&Ciocolteu’s fenol reaktifinin protein ile reaksiyonu sonucu oluşan mavi rengin optik dansitesi spektrofotometrede 750 nm’de okunur.

Kullanılan çözeltiler:

1. Lowry A Çözeltisi: 20 g Na_2CO_3 260 mL, 0.4 g $CuSO_4.5H_2O$ 20 mL ve 0.2 g Na - K tartarat 20 mL distile suda çözüldükten sonra üçü karıştırıldı.

2. Lowry B Çözeltisi: 10 g SDS 100 mL distile suda çözöldü.

3. Lowry C Çözeltisi: 4 g NaOH 100 mL distile suda çözöldü.

4. Lowry Reaktifi: Lowry A, B, C çözeltileri sırasıyla 3:1:1 oranında karıştırılarak hazırlandı (Bu reaktif çalışma yapılacağı sırada taze hazırlanmalıdır).

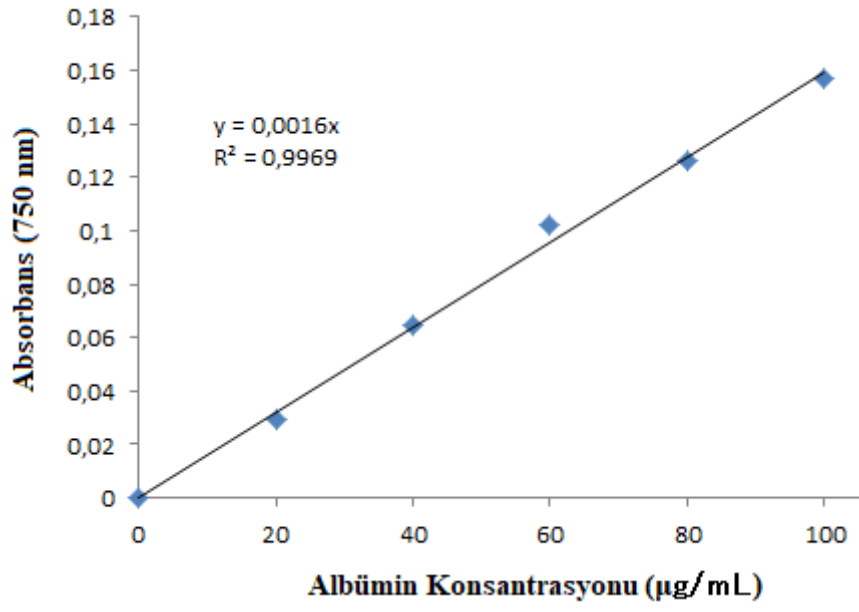
5. 0.2 N Folin-Ciocalteu Reaktifi: 2 N'lik Folin-Ciocalteu reaktifi distile su ile 10 kat seyreltilerek hazırlandı (taze hazırlanmalı ve ışıktan korunmalıdır).

6. Standartlar BSA (Sığır Serum Albümini): Standart grafiğı 20, 40, 60, 80, 100 µg/mL'lik BSA standartı kullanılarak elde edildi.

Deney basamakları tablo 5'te yer almaktadır. Ölçölen absorbans albümin standart grafiğı yardımı ile hesaplandı (Şekil 9).

Tablo 5. Protein Tayini (Lowry) Deney Basamakları

	Kör (µL)	Standart (µL)	Numune (µL)
Distile Su	100	-	-
Standart	-	100	-
Numune		--	100
Lowry Reaktifi	100	100	100
Vortekste karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi			
Folin Reaktifi	50	50	50
Vortekste karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi			
750 nm'de absorbansları okundu			



Şekil 9. Protein Standart Grafiği

5.3. İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen veriler, normal dağılıma uyan parametreler için; ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan parametreler için, %95 güven aralığında (CI %95), medyan ve çeyreklerarası aralık (IQR) (%25 - %75) [X (a-b)] olarak ifade edildi. İstatistiksel olarak verilerin normal dağılıma uygunluğu "Kolmogorov-Simirnov" ve "Shapiro - Wilk" testleri ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyanlarda ortalamalar arasındaki farkın önemliliğini analiz etmek için "Independent - Samples T" testi, normal dağılıma uymayanlarda ise "Two - Independent- Samples" testi ve grup içindeki posthoc değerlendirmelerde "Mann Whitney U" testi uygulandı. Dislipidemi, diyabet ve hipertansiyon görülme sıklığı ve bu hastalıklara bağlı ilaç kullanımı çapraz tablolar kullanılarak verildi. Gruplar arasında bu sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı yerine göre "Ki - kare" ya da "Fisher" testleri kullanılarak hesaplandı. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak incelenen parametrenin (EMK) önemini öngörmedeki bağımsız öngörücüleri lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. Model uyumu için "Hosmer - Lemeshow" testi kullanıldı. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar ve $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak yorumlandı.

6. BULGULAR

6.1. Sağlıklı Kontrol ve Metabolik Sendrom Gruplarının Karşılaştırılması

Çalışma gruplarına ait antropometrik değerler Tablo 6’da gösterilmektedir. MetS grubunda yaş, BÇ ölçüsü, BÇ/ KÇ ölçüsü, VKİ, DKB ve SKB değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 6. Çalışma Gruplarına Ait Antropometrik Değerler

Parametreler	Sağlıklı (n=27)	MetS (n=48)	p
Yaş (yıl)	40 (30 - 53)	53 (43 - 60)	0.003
BÇ (cm)	100 (91 - 105)	107 (103 - 115)	0.0001
BÇ/ KÇ ölçüsü	0.92 $\pm$ 0.06	0.96 $\pm$ 0.05	0.025*
VKİ (kg/m ²)	28.4 $\pm$ 4.43	31.3 $\pm$ 4.22	0.006*
DKB (mmHg)	125 (115 - 130)	130 (130 - 140)	0.0001
SKB (mmHg)	80 (75 - 80)	90 (80 - 100)	0.0001

p; değeri "Mann Whitney U" testine göre verilmiştir. Veriler Medyan (Çeyreklerarası aralık %25-%75) olarak ifade edilmiştir.
p* ; değeri "Independent Samples T " testine göre verilmiştir. Veriler Ortalama $\pm$ Standart Sapma olarak ifade edilmiştir.

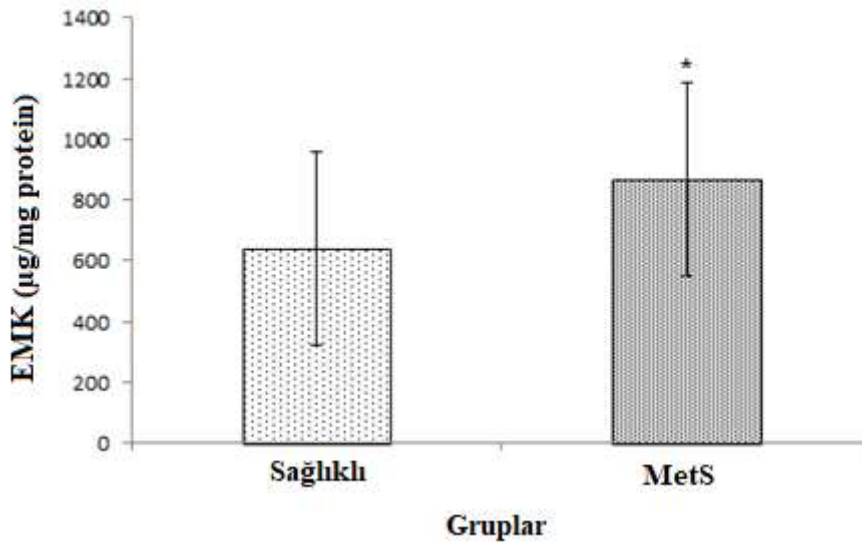
Tablo 7’de gruplar biyokimyasal parametreler yönünden karşılaştırıldı. MetS grubunun glukoz, insülin, HOMA - IR, TK, TG, LDL - K, TK/ HDL - K, LDL - K/ HDL - K, TG/ HDL - K, apo B, apoB/ apo A1 ve EAA değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, HDL - K ve apo A1 değerleri ise anlamlı düşük bulundu ($p < 0.05$).

MetS grubunda EMK değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Tablo 7 ve Şekil 10).

Tablo 7. Çalışma Gruplarına Ait Biyokimyasal Parametrelerin Seviyeleri

Parametreler	Sağlıklı (n=27)	MetS (n=48)	p
Glukoz (mg/dL)	96 (89 - 99)	108 (98 - 123)	0.0001
İnsülin (µIU/mL)	4.70 (2.00 - 9.23)	9.53 (5.84 - 14.7)	0.001
HOMA - IR	0.98 (0.47 - 1.93)	2.87 (1.49 - 4.45)	0.0001
TG (mg/dL)	99 (73 - 121)	178 (133 - 242)	0.0001
EAA (mg.sa/dL)	592 (510 - 718)	1057 (832 - 1476)	0.0001
EMK (µg/mg protein)	641 ± 319	868 ± 320	0.004*
TK (mg/dL)	187 (166 - 210)	209 (190 - 230)	0.004
LDL - K (mg/dL)	124 (97 - 137)	142 (120 - 154)	0.005
HDL - K (mg/dL)	44.4 ± 8.98	36.4 ± 7.16	0.0001*
TK/ HDL - K	4.51 (3.74 - 5.00)	5.77 (4.95 - 6.66)	0.0001
LDL - K/ HDL - K	2.87 (2.31 - 3.41)	3.81 (3.13 - 4.50)	0.0001
TG/ HDL - K	2.47 (1.48 - 2.92)	5.19 (3.22 - 7.95)	0.0001
Apo B (mg/dL)	95.1 ± 22.1	110 ± 22.7	0.006*
Apo A1 (mg/dL)	123 (111 - 133)	114 (103 - 124)	0.022
ApoB/ ApoA1	0.83 (0.60 - 0.92)	0.95 (0.84 - 1.07)	0.0001

p; değeri "Mann Whitney U" testine göre verilmiştir. Veriler Medyan (Çeyreklerarası aralık %25-%75) olarak ifade edilmiştir.
p*; değeri "Independent Samples T" testine göre verilmiştir. Veriler Ortalama ± Standart Sapma olarak ifade edilmiştir.



Şekil 10. Sağlıklı ve MetS Gruplarının EMK Düzeyleri
(* Sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı, p= 0.004)

6.2. Metabolik Sendrom Altgruplarının Karşılaştırılması

MetS grubunda KAH (-) ve KAH (+) altgruplarında bulunan bireyler MetS kriterlerinden diyabet ve hipertansiyon bulunma durumları ve kullandıkları ilaçlar yönüyle değerlendirildi ve elde edilen demografik veriler bir tablo halinde gösterildi (Tablo 8). Buna göre; KAH (-) alt grubunun %54.5'i diyabetik iken, KAH (+) alt grubunun %45.5'i diyabetik idi ($p > 0.05$). KAH (-) alt grubunun %79.3'ü, KAH (+) alt grubunun ise %20.7'si dislipidemik idi ($p > 0.05$). KAH (-) alt grubunda yer alan bireylerin %46.2'si, KAH (+) alt grubunda da bireyler %53.8'lik büyük bir oranla antihipertansif ilaç kullanmakta idi ($p < 0.01$). KAH (+) alt grubunda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ilaç kullanımı %66.7 iken ($p < 0.05$), KAH (-) alt grubunda kalsiyum kanal bloke edici ilaç kullanımı %80.0 idi ($p > 0.05$). KAH (+) alt grubundaki bireyler antitrombotik ve beta bloke edici ilaç kullanmaları açısından değerlendirildiğinde sırasıyla %100 ve %83.3'lük oranları elde edildi ($p < 0.01$).

Tablo 8. MetS Grubu KAH (-) ve KAH (+) Altgruplarının Demografik Verileri

	KAH (-) %(n)	KAH (+) %(n)	p
Risk Faktörleri			
Sigara	76.0 (19)	24.0 (6)	0.738
Dislipidemi	77.8 (21)	22.2 (6)	0.501
Diyabet	50.0 (5)	50.0 (5)	0.113
İlaç Tedavisi			
Oral Antidiyabetik	62.5 (5)	37.5 (3)	0.671
Antihipertansif	46.2 (6)	53.8 (7)	0.009
KKB	80.0 (4)	20.0 (1)	1.000
ACE İnhibitörü	33.3 (2)	66.7 (4)	0.015
BB	16.7 (1)	83.3 (5)	0.001
Antitrombotik	0.0 (0)	100.0 (8)	0.0001

Veriler yüzde olarak ifade edilmiş ve sayı olarak parantez içinde verilmiştir. p değeri; "Ki-kare testi"ne göre verilmiştir, $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. KKB: Kalsiyum Kanal Bloke Edici, ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim, BB: Beta Bloke Edici.

MetS grubunda KAH (-) ve KAH (+) altgrupları karşılaştırıldığında; KAH (+) grubunda KAH (-) grubuna göre sadece yaş değerleri anlamlı yüksekti ($p < 0.05$). BÇ

ölçümü, BÇ/ KÇ ölçüsü, VKİ, SKB ve DKB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. MetS Grubunda KAH (-) ve KAH (+) Altgruplarına Ait Antropometrik Değerler

Parametreler	KAH (-) n=(36)	KAH (+) n=(12)	p
Yaş (yıl)	48 ± 11.7	61 ± 7.08	0.001*
BÇ (cm)	107 (103 - 116)	108 (104 - 111)	0.847
BÇ/ Kalça	0.95 ± 0.05	0.98 ± 0.05	0.071*
VKİ (kg/m ²)	31.7 ± 4.50	30.1 ± 3.07	0.253*
DKB (mmHg)	130 (125 - 140)	138 (130 - 148)	0.186
SKB (mmHg)	90 (80 - 100)	90 (81 - 98)	0.749

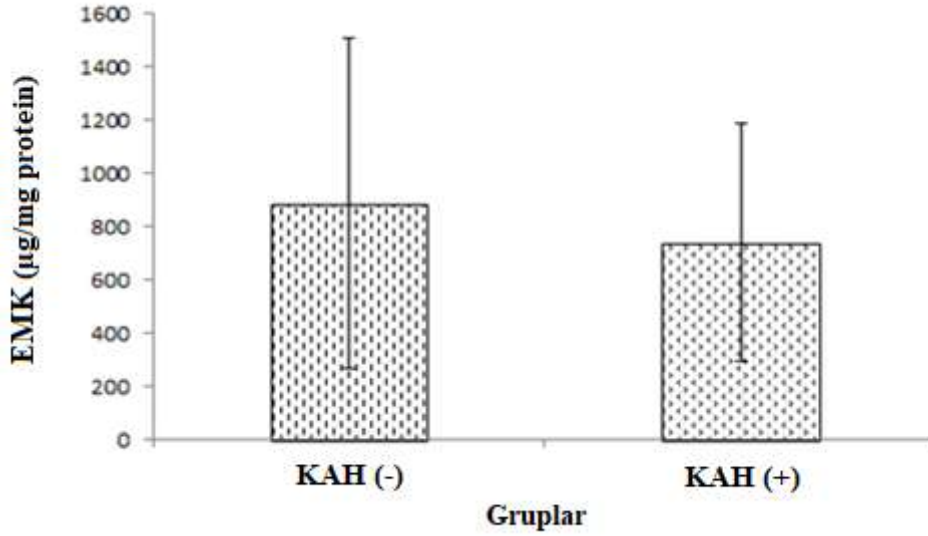
p; değeri "Mann Whitney U" testine göre verilmiştir. Veriler Medyan (Çeyreklerarası aralık %25-%75) olarak ifade edilmiştir.
p* ; değeri "Independent Samples T " testine göre verilmiştir. Veriler Ortalama ± Standart Sapma olarak ifade edilmiştir.

Tablo 10'da KAH (-) ve KAH (+) altgruplarının biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldı. Elde edilen sonuçlara göre; KAH (+) alt grubunda EAA, TK ve apo B değerleri KAH (-) alt grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p < 0.05$). Glukoz, insülin, HOMA - IR, TG, LDL - K, HDL - K, TK/ HDL - K, LDL - K/ HDL - K, TG/ HDL - K, apo A1 ve EMK düzeylerinde ise anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$). Şekil 11'de altgrupların EMK düzeyleri bar grafik şeklinde de gösterilmektedir (Tablo 10 ve Şekil 11).

Tablo 10. MetS Grubunda KAH (-) ve KAH (+) Altgruplarına Ait Biyokimyasal Parametrelerin Seviyeleri

Parametreler	KAH (-) (n=36)	KAH (+) (n=12)	p
Glukoz (mg/dL)	105 (99 - 120)	122 (98 - 159)	0.160
İnsülin (µIU/mL)	10.5 (5.84 - 16.9)	9.09 (5.21 - 12.5)	0.460
HOMA - IR	2.73 (1.49 - 4.54)	3.03 (1.41 - 3.36)	0.886
TG (mg/dL)	195 (135 - 262)	162 (98 - 216)	0.082
EAA(mg.sa/dL)	1182 (864 - 1551)	944 (666 - 1061)	0.025
EMK (µg/mg protein)	889 (621 - 1194)	743 (446 - 1048)	0.253
TK (mg/dL)	216 (195 - 240)	192 (167 - 209)	0.016
LDL - K (mg/dL)	145 (124 - 158)	130 (115 - 142)	0.089
HDL - K (mg/dL)	36 (32 - 41)	33 (29 - 42)	0.390
TK/ HDL - K	6.17 ± 1.45	5.46 ± 0.08	0.115*
LDL - K/ HDL - K	4.01 ± 1.04	3.70 ± 0.63	0.336*
TG/ HDL - K	5.19 (3.62 - 8.37)	5.32 (2.61 - 6.29)	0.248
Apo B (mg/dL)	115 ± 22.4	96.3 ± 17.7	0.011*
Apo A1 (mg/dL)	115 ± 16.2	111 ± 17.4	0.408*
ApoB/ApoA1	1.01 ± 0.25	0.87 ± 0.13	0.068*

p_i değeri "Mann Whitney U" testine göre verilmiştir. Veriler Medyan (Çeyreklerarası aralık %25-%75) olarak ifade edilmiştir.
p* ; değeri "Independent Samples T " testine göre verilmiştir. Veriler Ortalama ± Standart Sapma olarak ifade edilmiştir.



Şekil 11. MetS Grubunda KAH (-) ve KAH (+) Altgruplarının EMK Düzeyleri

6.4. Çalışma Gruplarında Metabolik Sendrom ve Bağımsız Değişkenlerin Lojistik Regresyon Analizleri

Kontrol ve MetS gruplarında MetS varlığı ile EMK ve diğer bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve bağımsız değişkenlerden EMK'nin MetS'li bireylerde KVVH riskini öngörmedeki yeri ve önemi lojistik regresyon analizi uygulanarak incelendi. Buna göre; bağımsız risk faktörü olan EMK değeri MetS'li bireylerde MetS'li olmayan bireylere kıyasla 1.003 kat daha fazladır (%95 Güven Aralığı: 1.001 - 1.006). Bir diğer bağımsız değişken olan yaş ile ilişkisi incelendiğinde, ileri yaşta olmak MetS olma riskini 1.076 kat artırmaktadır (%95 Güven Aralığı: 1.020 - 1.135). HOMA-IR ile ilişkisine bakıldığında ise HOMA-IR düzeylerinin yüksek olması MetS'li bireylerde MetS'li olmayan bireylere göre 1.542 kat daha fazla risk oluşturmaktadır (%95 Güven Aralığı: 1.016 – 2.341). Çalışma gruplarındaki MetS ve bağımsız değişkenlerin lojistik regresyon analizleri tablo 11'de gösterilmektedir (Tablo 11).

Tablo 11. MetS ve Bağımsız Değişkenler Arasındaki Lojistik Regresyon Analizi

Değişkenler	OR	%95 Güven Aralığı	p
EMK	1.003	1.001 - 1.006	0.002
Yaş	1.076	1.020 - 1.135	0.007
HOMA-IR	1.542	1.016 - 2.341	0.042

OR: Odds ratio (Göreceli Olasılıklar Oranı), p: p değeri

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Son yıllarda gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalarla, KVH oluşturan risk faktörlerinden özellikle hipertrigliseridemi önem kazanmıştır (1, 4). Koroner arteri besleyen vasa vasorum kılcal damarında meydana gelen endotelin zarar görmesi ile oluşan hemorajinin ateromatöz plak yapısına katkı sağladığı belirlenmiştir. Plak yapısındaki serbest kolesterolün hemoraji sonrasında eritrosit membranlarından kaynaklandığı ortaya konmaktadır (24, 49). Eritrosit kaynaklı serbest kolesterolün aterosklerotik plak oluşumuna katkısı ile ilgili çalışmalar oldukça artmıştır. Serbest kolesterolü ruptür olasılığı yüksek ilerlemiş plaklarda bol miktarda bulunduğu belirtilmektedir. Eritrosit membranlarının aterom plakta fazlaca birikmesinin, nekrotik çekirdeğin boyutunu ve bileşimini etkileyebileceği ifade edilmektedir (83). Mevcut literatürdeki çalışmalarla KAH'nın eritrosit membranı total kolesterolü ve postprandiyal lipemi ile ilişkisi ayrı ayrı kurulmuştur ancak; yaptığımız literatür taramaları sonucunda halen MetS'li bireylerde postprandiyal lipemi ile EMK arasındaki ilişkiyi inceleyen bir vaka-kontrol çalışması bulunmamaktadır.

Bu çalışma ile yağlı bir diyet ile oluşturulan postprandiyal lipemi düzeyleri belirlenen sağlıklı kontrol grubundaki bireyler ile bozulmuş postprandiyal lipemili MetS'li bireylerin oluşturduğu iki grubun EMK içeriklerinin incelenip, bu iki grubun postprandiyal lipemi ile EMK düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada, sağlıklı kontrol ve MetS gruplarının antropometrik bulguları karşılaştırıldığında, MetS grubunda yaş, BÇ ölçüsü, BÇ/KÇ ölçüsü, SKB, DKB ve VKİ değerleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu bulgulardan özellikle MetS kriterlerinden olan BÇ ölçüsü, DKB ve SKB ölçümlerinin kontrol grubuna göre MetS grubunda yüksek bulunması literatür ile uyumludur (47). Onat ve ark. (97) Türk ve Amerikan yetişkinlerinde MetS görülme durumunun yaş gruplarına göre dağılımını incelediği çalışmalarında; Türk erkeklerinde MetS %44'lük zirve sıklığına özellikle 40 - 49 yaş grubunda ulaştıkları belirtilmektedir. DKB ve SKB değerlerinin MetS grubunda yüksek bulunması ile ilişkili olarak santral obezite ayrıca kan basıncını da arttırmaktadır. Sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonu ve aynı zamanda böbreklerin fiziki basıncı gibi çeşitli mekanizmalarla renal tubuler sodyum

reabsorpsiyonunu arttırarak hipertansiyona yol açtığı düşünülmektedir (68). Yüksek VKİ'nin özellikle hipertansif kişilerde mikroalbuminüri ile olan ilişkisi bilinmektedir (97). Çalışmamızda, BÇ/KÇ ölçüsü ve VKİ değerlerinin de kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunması MetS'li bireylerde santral obezite ile bağlantılıdır (68).

Bu çalışma, biyokimyasal parametreler yönünden kıyaslandığında MetS grubunda, literatürle (22, 47, 98) uyumlu bir şekilde glukoz, insülin ve HOMA-IR değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Diğer taraftan lipid parametreleri yani TK, TG, LDL - K, TK/ HDL - K, LDL - K/ HDL - K, TG/ HDL - K, apo B ve apo B/ apo A1 düzeyleri anlamlı olarak yüksek iken, HDL-K ve apo A1 düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu. Benzer şekilde 14 sağlıklı, 17 hipertansiyonlu ve 33 MetS'li bireyle yapılan bir çalışmada, MetS grubunda LDL - K ve apo B değerleri anlamlı yüksek, HDL-K ve apo A1 değerleri ise anlamlı düşük olduğu belirtilmiştir (47). Chen ve ark. (99) 1 999 erkek ve 2 095 kadın ile yaptıkları araştırmada, TG/HDL - K ve apo B/apo A1 değerlerini MetS'li erkek grubunda MetS olmayan gruba göre anlamlı yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Aterojenik dislipidemi; düşük HDL-K ve artmış TG plazma lipid profilinde TK, LDL - K değerlerinde artışla karakterizedir ve aterosklerotik hastalıklarla güçlü bir ilişkisi olduğu belirtilmektedir (83). Kesitsel ve uzun süreli yapılan çalışmalarda MetS'li bireylerde KVH riskinin daha fazla olduğu da belirtilmiştir (22). Dolayısı ile MetS'li bireylerin artmış lipid profiline sahip olmaları beklenen bir durumdur. "LİPGENE" çalışması ile MetS'de insülin direnci, dislipidemi, hiperglisemi ve hipertansiyonu içeren aterosklerotik risk faktörlerinin biriktiği ve bu sendromun etiyolojisi büyük bir oranda bilinmemesine rağmen, genetik, metabolik ve çevresel faktörlerin bu sendromun gelişmesinde önemli rol oynadığı düşünüldüğü ifade edilmiştir (64). Birçok çalışmada KVH riski ile TG'ler arasındaki ilişki normolipidemik gruplara göre MetS'li, dislipidemik ve hiperkolesterolemik olan gruplarda daha yüksek bulunmuştur (23, 46). Kolovou ve ark. (49) çalışmasında, yaşları 26 - 45 arasında değişen 13 953 sağlıklı erkek bireyin açlık TG seviyeleri belirlenerek beş yıl süreyle takip edilmiş ve bireylerden yüksek TG seviyelerine sahip olanların beş yıl önceki düşük TG seviyelerine sahip grup ile karşılaştırıldığında yaklaşık 6.8 kat daha fazla koroner kalp hastalıkları riskini taşıdıkları belirtilmiştir. Uydu ve ark. (23) yaptığı çalışmada, 64 normolipidemik, 42 hiperkolesterolemik ve 42 karışık tip dislipidemik toplam 148 bireyin plazma ve eritrosit lipidleri ve plazma apolipoproteinleri

karşılaştırılmış, hiperkolesterolemik ve dislipidemik grupta yüksek TG düzeyleri tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre KVH riskinin TG düzeyleri yüksek olan gruplarda olduğu belirtilmiştir. Nakamura ve ark. (100) ATP III kriterlerine göre belirlenmiş MetS'li ve hafif derecede karotid plaklı 292 bireyin, serumda yüksek kalıntı lipoprotein seviyelerinin iskemik inmeyi tahmin edilebilirliğini inceledikleri araştırmalarında; kalıntı lipoproteinleri ≥ 5.8 mg/dL olanların TG seviyeleri kalıntı lipoproteinleri < 5.8 mg/dL olanlardan yüksek olduğu belirtilmiştir. Ayrıca MetS ile ilgili faktörler ve kalıntı lipoprotein seviyelerinin risk oranları değerlendirildiğinde TG seviyelerinin 4.7 kat daha riskli olduğu ifade edilmiştir. Buna göre, TG seviyelerindeki artış ve buna bağlı koroner kalp hastalıklarının yaşanmasındaki ilişki ortaya konulmuş olmaktadır.

Onat ve ark. (101) yetişkin Türk popülasyonunu ele aldıkları "Turkish Adult Risk Factor Study " adlı araştırmalarında; 829 yetişkin erkek birey TG seviyelerine göre dört kategoriye ayrılmış ve 3 - 4. kategorilerde (140 - 212 ve > 212 mg/dL) yer alan bireylerde koroner kalp hastalıkları riskini 1 - 2. kategorilerdekilere (< 100 ve 100 - 139 mg/dL) göre arttırdığını ve özellikle TG'den zengin lipoprotein partiküllerinin iyi bir belirteç olarak yer alabileceğini belirtmişlerdir. Yaşları 26 ile 45 arasında değişen sağlıklı erkek bireylerin oluşturduğu beş yıllık periyotta devam eden büyük kohort çalışması olan "MELANY" adlı araştırmada, açlık TG seviyeleri çalışmanın başlangıç aşamasında ve beş yıl sonrasında değerlendirilmiş ve yüksek TG seviyelerine sahip olan erkeklerin düşük TG seviyelerine sahip erkeklere göre daha fazla KVH riskine sahip oldukları belirtilmiştir (102).

Bu çalışmada MetS grubunun EMK seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Benzer olarak Vaya ve ark. (103) sağlıklı normolipidemik 33 (9 erkek - 24 kadın) ve primer hiperkolesterolemili 33 (12 erkek - 21 kadın) bireyin EMK değerlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, primer hiperkolesterolemili bireylerde sağlıklı bireylere göre EMK değerlerinde açıkça artış olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yapılan çalışmalarla, EMK'sı yüksek olan bireylerin kalp damar hastalığı riskinin EMK'sı düşük olan bireylerden daha yüksek olduğu gösterilmektedir (23, 47, 103). EMK'nın yüksek olması ateroskleroz için risk oluşturmaktadır (23). Çünkü eritrositler, membranlarındaki yüksek miktardaki serbest kolesterol içeriğinden dolayı aterosklerotik plaktaki serbest kolesterolün ana kaynaklarından biridir (15, 16). Aterosklerotik lezyon gelişimi sırasında serbest kolesterol birikimi plak oluşumuna

katkıda bulunan önemli bir faktördür (13, 17, 18). Aterosklerotik plak içerisinde gerçekleşecek olan mikro hemorajiler sonucu eritrosit membranındaki kolesterol içeriği aterosklerotik plağın kolesterol yükünü artırabilmektedir. Makrofaj aktivitesindeki bozukluktan dolayı nekrotik eritrosit hücreleri plak çekirdeğinin büyüklüğünü ve bileşimini etkileyebilmektedir (15, 77). Bu bilgilere göre, MetS'li bireylerin eritrosit membranlarındaki kolesterol seviyelerinin yüksek bulunması beklenen bir sonuçtur. Tziakas ve ark. (104) 2007 yılında ileri sürdükleri total EMK'nın akut koroner sendrom için yeni bir belirteç olacağı hipotezlerinden sonra, Eloisa Arbustini (15) yayınladığı yazısında; total EMK'nın zararsız yeni bir belirteç mi yoksa akut koroner sendrom için aktif bir rolümü olduğunu araştırmış ve total kolesterol içeriğinin geniş çapta incelenmesine rağmen EMK'nın klinik uygulamalarda konuyla ilgili yer almadığını belirtmiştir. Tziakas ve ark. (13) tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada KAH'ın klinik değerlendirmesinde, aterosklerotik plağın büyüüp parçalanması ve akut koroner sendroma sebep olmasında eritrositlerin aktif rol oynadığı ve eritrosit membranının içerdiği kolesterolün, aterom çekirdeğinin hızla gelişmesine ve aterom plağının kararsızlığına sebep olabileceği belirtilmiştir.

Yemek sonrasında bireylerin TG düzeylerinin 8 - 12 saat sonunda açlık seviyesine ulaştığı ve toplumumuzda gün içinde en az üç öğün tüketildiği göz önüne alındığında günün yaklaşık 16 - 18 saat gibi bir zaman diliminin postprandiyal TG düzeylerinde geçirildiği ifade edilmektedir. Bu sebeple, aterojenik yapısı yüksek olan postprandiyal lipemi durumuna bireyler günün büyük bir kısmında maruz kalmaktadırlar. Özellikle yüksek postprandiyal TG seviyelerine sahip olan bireylerin bu aterojenik partikül ve etkileriyle daha fazla karşı karşıya kalacakları ve etkilenecekleri belirtilmektedir (39, 42).

Bu çalışmada, yağlı bir diyet ile uygulanan OTTT'nin ardından dört saatlik zamana bağlı TG düzeylerinin değişimini gösteren EAA düzeyleri, beklenildiği üzere MetS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu.

Yağlı bir diyet sonrasındaki lipid metabolizmasının değerlendirildiği; yaşları 30'dan küçük sağlıklı, 40 - 70 arası MetS'li ve 65' den büyük sağlıklı toplam 185 erkek bireylerle yapılan araştırmada da benzer şekilde MetS'li bireylerin postprandiyal TG düzeyleri sağlıklı gruba göre yüksek bulunduğu ifade edilmektedir (22). Postprandiyal

lipemi bir başka ifade ile tokluk TG düzeyleri ve dolayısıyla TG'den zengin lipoproteinler aterosklerozla ilişkilidir (9, 10). Postprandiyal TG seviyeleri koroner aterosklerozun orantılı anjiyografik gelişimini ve karotid arter intimal kalınlığını göstermektedir. "The Physicians' Health Study" ve "The Multiple Risk Factor Intervention Trial Study" araştırmalarına göre artmış postprandiyal TG seviyeleri tek başına miyokardiyal infarkt oranını 100 mg/dL'de %40 arttırmaktadır. Yağ açısından zengin bir yemekten sonra 3 - 4 saatte en yüksek seviyesine ulaşan postprandiyal TG değerlerinin, açlıkta ölçülen TG'e kıyasla daha doğru bilgi vereceği öne sürülmektedir. Kolovou ve ark. (49) bir uzman panelindeki değerlendirmeleri ele aldıkları çalışmalarında, tokluk TG değerlerinin açlık TG değerleri yerine geçebileceği ifade edilmiştir. 26 kohort çalışmasından oluşan "Asia Pacific Cohort Studies Collaboration Study" adlı araştırmada ise tokluk TG konsantrasyonlarının, açlık TG konsantrasyonlarına göre vasküler olay sıklığında ve lipid düşürücü tedavinin kullanımında elde edilen sonuçların klinik açıdan daha güçlü bir gösterge olabileceği ifade edilmektedir (45).

Bu çalışmada, MetS grubundaki bireyler yüksek EAA değerlerine sahip olmalarının yanında, sadece MetS kriterlerinin değil diğer özelliklerin ve koroner arter geçmişi yönüyle de değerlendirilmiş ve MetS'li bireyler daha ayrıntılı bir şekilde kıyaslanabilmek için MetS grubu KAH (-) ve KAH (+) olarak iki altgruba ayrılarak incelenmiştir. Buna göre MetS grubunda KAH (-) ve KAH (+) altgrupları arasında antropometrik değerler açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Sadece yaş parametresi KAH (+) alt grubunda KAH (-) alt grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu anlamlılık, KAH (+) alt grubunu oluşturan bireylerin koroner yönden incelemeleri ve KAH (+) olarak tanımlanabilmeleri için sahip oldukları kriterler düşünüldüğünde bu beklenen bir durumdur.

Bu çalışmada MetS grubunun KAH (-) ve KAH (+) altgrupları demografik veriler yönünden de değerlendirilmiştir. Buna göre; KAH (-) alt grubunun %54.5'i diyabetik iken, KAH (+) alt grubunun %45.5'i diyabetik idi ($p > 0.05$). KAH (-) alt grubunun %79.3'ü, KAH (+) alt grubunun ise %20.7'si dislipidemik idi ($p > 0.05$). KAH (-) alt grubunda yer alan bireylerin %46.2'si, KAH (+) alt grubunda da bireyler %53.8'lik büyük bir oranla antihipertansif ilaç kullanmakta idi ($p < 0.01$). KAH (+) alt grubunda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ilaç kullanımı %66.7 iken ($p < 0.05$), KAH (-)

altgrubunda kalsiyum kanal bloke edici ilaç kullanımı %80.0 idi ($p > 0.05$). KAH (+) altgrubundaki bireyler antitrombotik ve beta bloke edici ilaç kullanmaları açısından değerlendirildiğinde sırasıyla %100 ve %83.3'lük oranları elde edildi ($p < 0.01$). Tziakas ve ark. (103) EMK değerlerinin akut koroner sendrom üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmalarında, stabil KAH grubu ile akut koroner sendrom gruplarını karşılaştırmışlar ve stabil KAH grubunda %24 diyabetik, %63 hipertansif ve %76 dislipidemik bireyin bulunduğunu ve bu bireylerin %60'ının beta bloke edici ilaç, %65'inin statin ve %80'inin antitrombotik ilaç kullandığını belirtmişlerdir. Aterosklerozun erken evrelerinde belirti gözlenmediği için, ateroskleroza neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi ve tedavi edilmesi asemptomatik kişilerde KVVH'nın önlenmesi açısından gereklidir. MetS'li bireylerde KVVH görülme sıklığının yüksek olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmektedir (105 - 107). MetS kriterleri arasında diyabet ve hipertansiyon bulunduğu için, MetS'li bireylerin büyük çoğunluğu prehipertansiyon ya da evre 1 hipertansiyon olarak kategorize edilmektedir. Yaşam tarzı değişikliği hipertansiyonlu ya da MetS'li bireylerde dönüm noktasıdır ancak; kan basıncı 140/90 mmHg değerine ulaşmış kişiler için farmakolojik tedavi uygulanmaktadır (97).

MetS grubunda biyokimyasal parametrelerden glukoz ve HOMA-IR incelendiğinde KAH (+) altgrubunda sayısal değer olarak bir artış bulunmasına rağmen, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Lipid parametrelerine bakıldığında ise, TK ve apo B verilerinde sayısal değer olarak azalan bir anlamlılık görülmektedir. Diğer lipid değerlerinde istatistiksel olarak bir anlamlılık gözlenmemiştir. Populasyon çalışmaları ile LDL - K yüksekliği ve aterosklerotik KVVH arasında açık bir ilişki olduğu ayrıca; LDL - K düzeyini düşürmenin bu riski azalttığı bilinmektedir. Ancak; tek başına LDL - K düzeyi yüksekliği MetS'nin bir parçası olarak kabul görmemektedir (82). Bu çalışmada, postprandiyal TG cevapları ve EMK düzeyleri incelendiğinde; KAH (-) ve KAH (+) altgruplarında birbirine yakın sayısal veriler elde edilmesine rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bireyler, uygulanan kardiyolojik cerrahi işlemlerin hemen ardından hastanedeki tedavileri henüz bitmeden antihiperlipidemik ilaç kullanmaya başlamaktadırlar. Ayrıca, dünya genelinde uygulanan bu işlemler sonrasında bireylerin antitrombotik ilaç kullanmaları da sık rastlanan bir durum olarak görülmektedir (106). KAH (+) altgrubundaki bireylerin lipid değerleri KAH (-) altgrubundaki bireylere göre düşük bulunmuştur. Bu durumda bulduğumuz bu sonuç

literatürle örtüşmemektedir. Fakat, eritrositlerin aterosklerotik plak ilerlemesi ve kararsızlığı ile ilgili çalışma ile kolesterolce zengin eritrosit membranlarının plağın lipid çekirdeğinde kolesterol artışına yol açtıkları belirtilmektedir (13). KAH (+) altgrubundaki bireylere uygulanan kardiyolojik cerrahi işlemler sonrasında hemen antihiperlipidemik ilaç kullanmaya başlamaları hedeflenen lipid değerlerine ulaşıldığında antihiperlipidemik ilaç kullanımının bırakılmasına rağmen hala koruyucu etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Aydınalp ve ark. (108) çalışmalarında antikolesterolemik ajan kullanımını ele almakta ve koroner cerrahi uygulanmış hastaların birincil korunma amacıyla statin türevi ilaç kullanımıyla sağlandığını belirtmektedir. Hastanın seyrine göre ikincil koruma amacıyla antihiperlipidemik ilaç kullanımının başlanılmasının da kabul gören yaklaşım olduğu belirtilmektedir (109). Buna göre çalışmamızda KAH (+) altgrubunu oluşturan bireylerin çalışma yapıldığı dönemde antihiperlipidemik ilaç kullanmamaları, hastalık tanısını aldıkları dönemdeki kullandıkları ilaçların etkilerini bertaraf etmediğini düşündürmektedir. Zira çalışmaya katılanların çoğu çalışma yapılan dönemden önce (on yıla kadar) hastalık tanısı alarak cerrahi işlemler uygulanan ve antihiperlipidemik ilaç kullanım geçmişine sahip bireylerdir. Uydu ve ark. (110)'nın hiperkolesterolemik ve karışık tip hiperlipidemik hastaların atorvastatin tedavisinin etkilerini inceledikleri çalışmasında tedavi almış gruba göre tedavi almamış grupta daha yüksek serum lipid profili ve eritrosit lipid bileşimi yüzde değişimleri elde edilmiştir.

Yapılan çalışmalara göre, plazma TK seviyelerinin artışı ile KAH arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Bu çalışmalarda ateroskleroz kronik, progresif bir hastalıktır ve arter duvarındaki aterom plağın birikmesi olarak belirtilmektedir. Yaklaşık 30 yıldır antiaterosklerotik tedaviler, 3 - hidroksi - 3 - metilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörleri bir diğer ifade ile statinler üzerinde yoğunlaşmaktadır (107).

Tziakas ve ark. (104) kronik stabil anjinalı 120 ve akut koroner sendromlu 92 erkek birey ile ele aldıkları çalışmalarında, akut koroner sendromlu bireylerin EMK değerlerinin kronik stabil anjinalı bireylerden daha yüksek olduğunu ancak, plazma TK değerinin EMK ile anlamlı bir korelasyonu bulunmadığını belirtmiştir. Jimenez ve ark. (75) ise yaptıkları çalışmada, yaşları 22 ile 86 arasında değişen KAH (+) olan 202 bireyi, > %50 KAH (+) ve < %50 KAH (+) olmak üzere iki gruba ayırarak eritrosit membranı sfingomiyelin düzeyleri ile plazma TK ve LDL - K ilişkisini incelemiş ve

aynı zamanda bu gruplarda EMK değerlerine de değinmiştir. > %50 KAH (+) olan grup ile < %50 KAH (+) olan grup arasında EMK değeri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bu çalışmada, kontrol ve MetS grupları arasında NCEP ATP III kriterlerine göre belirlenmiş MetS olup olmaması bağımlı değişkeni ile bağımsız değişkenler olarak da yaş, EMK ve HOMA - IR arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan lojistik regresyon analizi sonuçları da yer almaktadır. Buna göre; EMK düzeyinin MetS'li bireylerde MetS olmayan bireylere göre risk faktörü olarak EMK düzeyindeki artışın MetS riskini 1.003 kat artırdığı (%95 Güven Aralığı: 1.001 - 1.006, $p= 0.002$) belirlenmiştir. Bağımsız risk faktörlerinden EMK'nın KVH açısından önemi belirtilirken, MetS'li bireylerin KVH risklerinin yüksek olacağının beklenmesi sebebiyle, MetS riskini ifade eden çok büyük bir oran elde edilmemesine rağmen, ateroskleroz riski açısından EMK düzeylerine karşı yeni bir bakış açısı kazandıracığı beklenmektedir.

Sağlıklı bireyler ile bozulmuş postprandiyal lipemili MetS'li bireylerden oluşan bu iki grubun eritrosit membran kolesterol içeriklerinin incelenmesi ve değerlendirilmesinin yapıldığı bu çalışmada, postprandiyal TG ve EMK düzeyleri MetS'li bireylerde kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada, MetS'li bireylerde postprandiyal lipemi ile EMK düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi ilk kez ortaya konulmuştur. Bu durum, postprandiyal lipemisi yüksek olan, ateroskleroz gelişme riski daha fazla olan MetS'li bireylerde EMK düzeylerinin de artmış olabileceği düşüncesi ile açıklanabilmektedir.

Bu çalışmada, yüksek TG değerlerine sahip postprandiyal lipemisi olan MetS'li bireyler ateroskleroz gelişme riski yönüyle ele alınmış ve bu bireylerde oluşabilecek ateroskleroz plakları içerisindeki gelişebilecek hemorajiler sonucu eritrositlerinin içeriğindeki kolesterol miktarının ateroskleroz plak içerisine dağılmasıyla birlikte, kolesterolün eritrosit membranından ölçülerek EMK değerinin ateroskleroz için risk faktörü olarak yer alabileceği düşünülmüş ve bu amaçla; MetS'li bireylerin EMK değerleri sağlıklı bireylerle karşılaştırılarak MetS'li bireylerde postprandiyal lipemi ile EMK arasında ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Aterosklerotik kardiyovasküler risk taşıyan

MetS’li bireylerde EMK düzeylerinin yüksek olması, EMK’nın aterosklerotik risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.



8. ÖNERİLER

1. Çalışma gruplarında az sayıda gönüllü olduğu için MetS grubunda EMK düzeyleri anlamlı olsada gönüllü sayısı arttırılarak EMK değerinin önemini kanıtlayabilecek daha büyük çalışma grupları oluşturulabilir.
2. Hayvan çalışması gibi histopatolojik kesitlerin alınmasına olanak sağlayabilecek, çalışma gruplarının oluşturulmasıyla hasta grupların aterom plaklarındaki eritrosit miktarının ölçülmesi ile EMK değerinin yeri kanıtlanmış olunacaktır.
3. Bireylere uygulanan OTTT'nin zaman alıcı ve yorucu bir işlem olması, özellikle MetS grubu KAH (+) altgrubu için bireylerin gönüllü olmak istememesi sebebiyle daha fazla sayıda gönüllü ile çalışılamamış ve MetS kriterlerine göre seçilen bireylerin bu kriterlerden kaç tanesini sağladıklarına ve kardiyolojik cerrahi işlemler yönünden bir sınıflandırma yapılarak incelenememiştir. Altgrup sayısı arttırılarak çalışma gruplarında gerekli incelemeler yapılabilir.

9. KAYNAKLAR

1. Gianturco L, Bodini BD, Atzeni F, Colombo C, Stella D, Sarzi-Puttini P, Drago L, Galaverna S ve Turiel M. (2015). Cardiovascular and autoimmune diseases in females: The role of microvasculature and dysfunctional endothelium. *Atherosclerosis*. 241(1): 259 - 63.
2. Scott J (2004). Pathophysiology and biochemistry of cardiovascular disease. *Curr Opin in Genet & Dev*.14 (3): 271 - 9.
3. Appelman Y, Van Rijn BB, Monique E. Ten Haaf ME, Boersma E ve Sanne Peters SAE (2015). Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis*. 241 (1): 211 - 8.
4. Onat A, Dursunoğlu D, Bulur S, Küçükdemir Z, Kaya Z, Ordu S ve Uğur M (2008). Turkish Adult Risk Factor Survey 2007: decline in all cause and coronary mortality continues. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 36 (2): 77 - 81.
5. Douglas G ve Channon KM (2010). The pathogenesis of atherosclerosis. *Medicine*. 38 (8): 397 - 402.
6. Cobb CJ (2013). Vascular function prior to the development of overt atherosclerosis. A Thesis Submitted to The University of Manchester for The Degree of Doctor of Philosophy in The Faculty of Medical and Human Sciences School of Medicine University of Manchester.
7. Libby P, Ridker PM ve Hansson GK (2011). Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 473 (7347): 317 - 25.
8. Fodor G (2010). Primary prevention of CVD: treating dyslipidaemia. *BMJ Clin Evid*. 12: 215.
9. Zilversmit DB (1979). Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation*. 60 (3): 473 - 85.
10. Jackson KG, Poppitt SD ve Minihane AM (2012). Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: Interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants. *Atherosclerosis*. 220 (1): 22 - 33.

11. Manaargadoo-Catin M, Ali-Cherif A, Pougna JP ve Perrin C (2016). Hemolysis by surfactants - A review. *Adv Colloid Interface Sci.* 228: 1 - 16.
12. Grdl F (2015). *Tıbbi Biyokimya, Nobel Tıp Kitapevleri*, No: 15710, İstanbul. 63 -67.
13. Tziakas DN, Chalikias GK, Stakos D ve Boudoulas H (2010). The role of red Blood cells in the progression and instability of atherosclerotic plaque. *Int J Cardiol.* 25; 142 (1): 2 – 7.
14. Yıldırım S, Alver A, Yandi YE, Demir S, Senturk A, Bodur A ve Mentese A (2016). The effect of erythrocyte membranes from, diabetic and hypercholesterolemic individuals on human carbonic anhydrase II activity. *Arch Physiol Biochem.* 122 (1): 14 – 8.
15. Arbustini, E. (2007). Total erythrocyte membrane cholesterol an innocent new marker or an active player in acute coronary syndromes ? *J Am Coll Cardiol.* 29; 49 (1): 2090 – 2.
16. Yeagle PL (1985). Cholesterol and the cell membrane. *Biochim Biophys Acta.* 9; 822 (3- 4): 267 – 87.
17. Felton, CV, Crook D, Davies MJ ve Oliver MF (1997). Relation of plaque lipid composition and morphology to the stability of human aortic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 17 (7): 1337 - 45.
18. Kolodgie FD, Burke AP, Nakazawa G, Cheng Q, Xu X ve Virmani R (2007). Free cholesterol in atherosclerotic plaques: where does it come from ? *Curr Opin Lipidol.* 18 (5): 500 - 7.
19. Zhong Y, Tang H, Zeng Q, Wang X, Yi G, Meng K., Mao Y. ve Mao X (2012). Total cholesterol content of erythrocyte membranes is associated with the severity of coronary artery disease and the therapeutic effect of rosuvastatin. *Ups J Med Sci.* 117 (4): 390 – 8.
20. Reaven GM (1988). Banting lecture, Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 37(12): 1595 - 607.

21. Alberti KG, Zimmet P ve Shaw J (2006). Metabolic syndrome- a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Med.* 23 (5): 469 – 80.
22. Perez-Caballero AI, Alcala-Diaz JF, Perez-Martinez P, Garcia-Rios, A, Delgado-Casado N, Marin C, Yubero-Serrano E, Camargo A, Caballero J, Malagon MM, Tinahones FJ, Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J ve Delgado-Lista J (2013). Lipid metabolism after an oral fat test meal is affected by age-associated features of metabolic syndrome, but not by age. *Atherosclerosis.* 226 (1): 258 - 62.
23. Uydu HA, Bostan M, Atak M, Yılmaz A, Demir A, Akcan B, Sumer F, Baltas N, Karadag Z, Ugurlu Y ve Orem A (2014). Cholesterol forms and traditional lipid profile for projection of atherogenic dyslipidemia: lipoprotein subfractions and erythrocyte membrane cholesterol. *J Membr Biol.* 247 (2): 127 - 34.
24. Tziakas DN, Chalikias G, Grapsa A, Gioka T, Tentis I ve Konstantinides S (2012). Red blood cell distribution width a strong prognostic marker in cardiovascular disease is associated with cholesterol content of erythrocyte membrane. *Clin Hemorheol and microcirc.* 51 (4): 243 – 54.
25. Martin-Lorenzo M, Balluff B, Marotoa AS, Carreira RJ, Van Zeijl RJM, Gonzalez-Calero L, Cuesta FDL, Barderas MG, Lopez-Almodovar LF, Padial LR, McDonnell LA, Vivanco F ve Alvarez-Llamas G (2015). Molecular anatomy of ascending aorta in atherosclerosis by ms imaging: specific lipid and protein patterns reflect pathology. *J Proteomics.* 126: 245 – 51.
26. Sharma RK, Donekal S, Boaz D. Rosen BD, Tattersall MC, Volpe GJ, Ambale-Venkatesh B, Nasir K, Wu CO, Polak JF, Korcarz CE, Stein JH, Carr J, Watson KE, Bluemke DA ve Lima JAC (2015). Association of subclinical atherosclerosis using carotid intima-media thickness, carotid plaque and coronary calcium score with left ventricular dyssynchrony: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 239 (2): 412 - 8.
27. Wang T, Palucci D, Law K, Yanagawa B, Yam J ve Butany J (2012). Atherosclerosis: pathogenesis and pathology. *Diagnostic Histopathology.* 18 (11): 461 - 7.

28. Falk E (2006). Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 18; 47: 8.
29. Hovland A, Jonasson L, Garred P, Arne Yndestad A, Aukrust P, Lappegard KT, Espevik T ve Mollnes TE (2015). The complement system and toll-like receptors as integrated players in the pathophysiology of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 241 (2): 480 - 94.
30. Simionescu M ve Sima AV (2012). Morphology of atherosclerotic lesions, inflammation and atherosclerosis. Springer Verlag/ Wien. 19 - 37.
31. Lakoski SG, Cushman M, Siscovick DS, Blumenthal RS, Palmas W, G Burke G ve Herrington DM (2011). The relationship between inflammation, obesity and risk for hypertension in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *J Hum Hypertens.* 25 (2): 73 – 9.
32. VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, Lloyd-Jones DM, Carr JJ, Lima JA, Lewis CA, Rinella ME ve Shah SJ (2015). association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: a population-based study. *Hepatology.* 62 (3): 773 - 83.
33. Matsudaa M ve Shimomura I (2013). Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis and cancer. *Obes Res Clin Pract.* 7 (5): 330 - 41.
34. Prizment AE, Yatsuya H, Lutsey PL, Lubin JH, Woodward M, Folsom AR ve Huxley RR (2014). Smoking behavior and lung cancer in a biracial cohort the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Prev Med.* 46 (6): 624 – 32.
35. Kostis JB (2007). The importance of managing hypertension and dyslipidemia to decrease cardiovascular disease. *Cardiovasc Drugs Ther.* 21 (4): 297 - 309.
36. Fodor G (2011). Primary prevention of cvd: treating dyslipidemia, clinical evidence handbook. *Am Fam Physician.* 15; 83(10): 1207 - 8.
37. Fujioka Y ve Ishikawa Y (2009). Remnant lipoproteins as strong key particles to atherogenesis. *J Atheroscler Thromb.* 16 (3): 145 - 54.
38. Rhodes KS, Weintraub M, Marchlewicz EH, Rubenfire M ve Brook RD (2015). Medical nutrition therapy is the essential cornerstone for effective treatment of

refractory severe hypertriglyceridemia regardless of pharmaceutical treatment: evidence from a lipid management program. *J Clin Lipidol.* 9 (4): 559 - 67.

39. Shin DW, Lee KB, Seo JY, Kim JS, Roh H, Ahn MY ve Lee JS (2015). Association between hypertriglyceridemia and lacunar infarction in type 2 diabetes mellitus, *journal of stroke and cerebrovascular diseases.* *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 24 (8): 1873 - 8.
40. Jackson KG, Poppitt SD ve Minihiene AM (2012). Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants. *Atherosclerosis.* 220 (1): 22 - 33.
41. Zilversmit DB (1979) Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation.* 60 (3): 473 - 85.
42. Nakajima K, Nakano T, Tokita Y, Nagamine T, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Stanhope KL, Havel PJ, Okazaki M, Ai M ve Tanaka A (2011). Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs chylomicrons. *Clin Chim Acta.* 412 (15 - 16): 1306 - 18.
43. O'Keefe JH ve Bell DS (2007). Postprandial hyperglycemia/hyperlipidemia (postprandial dysmetabolism) is a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol.* 100 (5): 899 - 904.
44. Lidman AS, Veierod MB, Tverdal A, Pedersen JI ve Selmer R (2010). Nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular death in men and women from the norwegian counties study. *Eur J Epidemiol.* 25 (11): 789 - 98.
45. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (2004). Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the asia-pacific region. *Circulation.* 110 (17): 2678 - 86.
46. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P ve Tybjaerg-Hansen A (2007). Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease and death in men and women. *JAMA.* 298 (13): 299 – 308.
47. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Pavlidis AN, Salpea KD, Iraklianiou SA, Tsarpalis K, Damaskos SD, Manolis A ve Cokkinos DV (2005). Postprandial

lipemia in men with metabolic syndrome, hypertensives and healthy subjects. *Lipids Health Dis.* 30(4): 21.

48. Mihas C, Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Biliannou H, Anagnostopoulou K ve Panotopoulos G (2011). Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta analysis. *Curr Vasc Pharmacol.* 9 (3): 271- 80.
49. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Biliannou H, Anagnostopoulou K ve Panotopoulos G (2011). Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol.* 9 (3): 258 - 70.
50. Mohanlal N ve Holman RR (2004). A standardized triglyceride and carbohydrate challenge: the oral triglyceride tolerance test. *Diabetes Care.* 27 (1): 89 - 94.
51. Yaman A (2009). Kilolu Çocuklarda Metabolik Sendrom Sıklığı ve Özelliklerinin Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul.
52. Reaven GM (1988). Role of insulin resistance in human disease. *Am Diabet Assoc.* 37 (12): 1595 - 07.
53. Lorenzo C, Williams K, J Hunt K, M Haffner S (2007). The national cholesterol education program–adult treatment panel III, international diabetes federation and world health organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care.* 30 (1): 8 - 13.
54. Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel (2002). National cholesterol education program national heart, lung and blood institute national institutes of health. NIH Publication. 106 (25): 3143 – 421.
55. Luna-Luna M, Medina-Urrutia A, Vargas-Alarcon G, Coss-Rovirosa F, Jesus Vargas-Barron J ve Perez-Mendez O (2015). Adipose tissue in metabolic syndrome: onset and progression of atherosclerosis. *Arch Med Res.* 46 (5): 392 - 07.
56. Balkan F (2013). Metabolic Syndrome. *Ankara Med J.* 13 (2): 85- 90.

57. Musso C, Cochran E, Moran SA, Skarulis MC, Oral EA, Taylor S ve Gorden P (2004). Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type a and rabson-mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine (Baltimore)*. 83 (4): 209 - 22.
58. Kaur J (2014). A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 21.
59. O'Neill S. ve O'Driscoll L (2015). Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev*. 16 (1): 1 – 12.
60. Onat A, Hergenç G ve Can G (2007). İki metabolik sendrom tanımının kardiyometabolik risk öngörüsünün aynı kohortta prospektif yolla değerlendirilmesi ve halkımız için en uygun tanımın seçilmesi. *Anadolu Kardiyol Derg*. 7: 29 - 34.
61. Akalın S (2009). Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği metabolik sendrom çalışma grubu metabolik sendrom kılavuzu. 1 – 16.
62. Onat A, Yüksel M, Köroğlu B, Gümrükçüoğlu HA, Aydın M, Çakmak A, Karagöz A ve Can G (2013). TEKHARF 2012: genel ve koroner mortalite ile metabolik sendrom prevalansı eğilimleri. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 41 (5): 373- 378.
63. Grundy SC, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC ve Lenfant C (2004). Definition of metabolic syndrome report of the national heart, lung, and blood institute/american heart association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 109 (3): 433 - 38.
64. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu (2016). Ankara.
65. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM ve Friedman JE (2007). Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*. 30 (2): 112 – 9.
66. Guo S (2014). Insulin signaling, resistance and metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. *J Endocrinol*. 220 (2): T1 – T23.

67. Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, Hanley AJ, Fortmann SP ve Haffner SM (2004). Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care*. 27 (3): 788 - 95.
68. Mc Laughlin T ve Reaven G (2000). Insulin resistance and hypertension, patients in double jeopardy for cardiovascular disease. *Geriatrics*. 55 (6); 28: 32 - 5.
69. Maric C ve Hall JE (2011). Obesity, metabolic syndrome and diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol*. 170: 28 - 35.
70. Mugo MN, Stump CS ve Rao PG (2007). Hypertension and diabetes mellitus. in: black hr, elliott wj, editors. *hypertension: a companion to braunwald's heart disease*. Elsevier. 409.
71. Ashton N (2010) Physiology of red and white blood cells. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. 11(6): 236 - 41.
72. Keha EE ve Küfrevioğlu Öİ (2007). *Biyokimya*. 5. Baskı. Aktif Yayınevi, No.65, İstanbul. 189 - 96.
73. Tang J, Jiang C, Xiao X, Fang Z, Li L, Han L, Mei A, Feng Y, Guo Y, Li H ve Jiang W (2015). Changes in red blood cell membrane structure in g6pd deficiency: an atomic force microscopy study. *Clin Chem Acta*. 15; 444: 264 - 70.
74. Jiménez JA, Loango N, Giraldo AM, Landázuri P ve Castaño H (2012). Sphingomyelin of erythrocytes membranes is related to total cholesterol and ldl-cholesterol in patients with significant coronary arterial disease. *Open Clin Chem J*. 5; 27 - 32.
75. Maher AD ve Kuchel PW (2003). The gárdos channel: a review of the ca^{2+} -activated k^{+} channel in human erythrocytes. *Int J Biochem Cell Biol*. 35 (8): 1182 - 97.
76. Berg JM, Tymoczko JL ve Stryer L (2014). *Biochemistry*. *Biyokimya*. 7. Baskı, Çeviren: Denizli A, Özden AK, Palme Yayıncılık, Ankara. 345- 370.
77. Buttari B, Profumo E ve Riganò R (2015). Crosstalk between red blood cells and the immune system and its impact on atherosclerosis. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Res Int*. 1 - 8.

78. Zhong Y, Tang H, Zeng Q, Wang X, Yi G, Meng K, Mao Y ve Mao X (2012). Total cholesterol content of erythrocyte membranes is associated with the severity of coronary artery disease and the therapeutic effect of rosuvastatin. *Ups J Med Sci.* 117 (4): 390 - 8.
79. Stary HC, Chandler AB ve Dinsmore RE (1995). A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Circulation.* 1; 92(5): 1355 - 74.
80. Falk E (1983). Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive Thrombi. *Br Heart J.* 50 (2): 127 – 34.
81. Glacov S, Newman WP, Schaffer SA (1990). Plaque hemorrhages, their genesis and their role in supra-plaque thrombosis and atherogenesis. in: *pathobiology of the human atherosclerotic plaque.* New York Springer-Verlag. 394 – 411.
82. Unruh D, Srinivasan R, Benson T, Haigh S, Coyle D, Batra N, Keil R, Sturm R, Blanco V, Palascak M, Franco RS, Tong W, Chatterjee T, Hui DY, Davidson WS, Aronow BJ, Kalfa T, Manka D, Peairs A, Blomkalns A, Fulton DJ, Brittain JE, Weintraub NL ve Bogdanov VY (2015). Red blood cell dysfunction induced by high-fat diet potential implications for obesity-related atherosclerosis. *Circulation.* 132 (20): 1898 - 08.
83. Kolodgie FD, Burke AP, Nakazawa G, Cheng Q, Xu X ve Virmani R (2007). Free cholesterol in atherosclerotic plaques: where does it come from. *Curr Opin Lipidol.* 18 (5); 500 - 7.
84. Grundy SM (1997). Small LDL, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Circulation.* 95 (1): 1 - 4.
85. Grundy SM (1999). Hypertriglyceridemia, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 13; 83 (9B): 25F - 29F.
86. Goldberg IJ, Eckel RH, McPherson R (2011). Triglycerides and heart disease still a hypothesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 31 (8): 1716 - 25.

87. Schwartz EA ve Reaven PD (2012). Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins, vascular inflammation, and atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 1821 (5): 858 – 66.
88. McPherson R (2013). Remnant cholesterol non-(HDL-C + LDL-C) as a coronary artery disease risk factor. *J Am Coll Cardiol*. 61 (4).
89. Patsch JR, Karlin JB, Scott LW, Smith LC, Gotto AM. (1983). Inverse relationship between blood levels of high density lipoprotein subfraction 2 and magnitude of postprandial lipemia. *Proc. Natl. Sci.* 80 (5): 1449 - 53.
90. Van Oostrom AJ, Alipour A, Sijmonsma TP, Versyden C, Dallinga-Thie GM, Plokker HW ve Castro Cabezas M (2009). Comparison of different methods to investigate postprandial lipemia. *Neth J Med*. 67 (1): 13- 20.
91. Akcan B (2013). Postprandiyl Lipemide Dolaşımdaki Endotelyal Progenitör Hücre Düzeyi, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
92. Hamaguchi H ve Cleve H (1972). Solubilization of human erythrocyte membrane glycoproteins and separation of the mn glycoprotein form a glycoprotein with I, S and A activity. *Biochim Biophys Acta*. 29; 278 (2): 271 – 80.
93. Herbert GR ve Oklander M (1965). Improved procedure fort he extraction of lipids from human erthrocytes. *J Lipid Research*. 6: 428 – 31.
94. Ott P, Binggeli Y ve Brodbeck U (1981). A Rapid and sensitive assay for determintion of cholesterol in membrane lipid extracts. *Biochimica et Biophysica acta*. 685: 211 – 13.
95. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL ve Randall RJ (1951). Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem*. 193: 265 – 75.
96. Walker JM (2002). The protein protocols handbook, 2nd edition, a product of humana press. XXIV; 1146.
97. Onat A ve Yüksel H (2009). Metabolik sendrom: hekimlerimiz için odak. *Anatolian J Cardiol*. 130 - 9.

- 98.** The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (2004). NIH Publication. 04: 5230.
- 99.** Chen X, He C, Ma Y, Yang Y, Liu F, Ma X, Li X, Xie X ve Chen B (2016). Association of metabolic syndrome with various anthropometric and atherogenic parameters in the kazakh population in china chen et al. *Lipids Health Dis.* 15: 166.
- 100.** Nakamura T, Obata J, Takano H, Kawabata K, Sano K, Kobayashi T, Fujioka D, Saito Y, Yano T ve Kugiyama K (2009). High serum levels of remnant lipoproteins predict ischemic stroke in patients with metabolic syndrome and mild carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 202 (1): 234 - 40.
- 101.** Onat A, Sansoy V ve Yildirim B (2001). Which fasting triglyceride levels best reflect coronary risk? evidence from the turkish adult risk factor study. *Clin Cardiol.* 24 (1): 9- 14.
- 102.** Tirosh A, Rudich A, Shochat T, Tekes-Manova D, Israeli E, Henkin Y, Kochba I ve Shai I (2007). Changes in triglyceride levels and risk for coronary heart disease in young men. *Ann Intern Med.* 147 (6): 377 - 85.
- 103.** Vayá A, Triguero MM, Réganonb E, Vilab E, Sales VM, Solác E, Mijares AH ve Ricart A (2009). Erythrocyte membrane composition in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Hemorheol Microcirc.* 40 (4): 289 - 94.
- 104.** Tziakas DN, Kaski JC, Chalikias GK, Romero C, Fredericks S, Tentis IK, Kortsaris AX, Hatseras DI ve Holt DW (2007). Total cholesterol content of erythrocyte membranes is increased in patients with acute coronary syndrome: a new marker of clinical instability?. *J Am Coll Cardiol.* 29; 49 (21): 2081 - 9.
- 105.** Perez-Martinez P, Moreno-Conde M, Cruz-Teno C, Ruano J, Fuentes F, Delgado-Lista J, Garcia-Rios A, Marin C, Gomez-Luna MJ, Perez-Jimenez F, Rocheb HM ve Lopez-Miranda J (2010). Dietary fat differentially influences regulatory endothelial function during the postprandial state in patients with metabolic syndrome: from the lipgene study. *Atherosclerosis.* (209): 533 - 38.

106. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W ve Gotto AM (1998). Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA. 279: 1615 - 1622.
107. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M ve Tuzcu EM (2006). Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis the ASTEROID Trial. JAMA. 295: 1556 - 65.
108. Aydınalp A ve Müderrisoğlu H (2007). Koroner bypasslı hastalarda statin tedavisi, Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg. 15(3): 263 – 67.
109. Ross SD, Allen IE, Connely JE, Korenblat BM, Smith ME ve Bishop D (1999). Clinical outcomes in statin treatment trials: a meta- analysis. Arch Intern Med. 159 (15): 1793 – 802.
110. Uydu HA, Yıldırım S, Orem C, Calapoglu M, Alver A, Kural B ve Orem A (2012). The effects of atorvastatin therapy on rheological characteristics of erythrocyte membrane, serum lipid profile and oxidative status in patients with dyslipidemia. J Membrane Biol. 245: 697 – 705.

10. EKLER

10.1. Ek 1. Gönüllü Bilgi Formu Örneği

HASTA BİLGİ FORMU

AD:

SOYAD:

DOĞUM TARİHİ:/...../.....

TEL:

BOY:m

KİLO:kg

BEL/ KALÇA:/.....cm

TANSİYON:mmHg

SİGARA: ☐ KULLANIYORUM ☐ KULLANMIYORUM

ALKOL: ☐ KULLANIYORUM ☐ KULLANMIYORUM

EGZERSİZ (HAFTADA KAÇ KEZ?):

☐ HİÇ ☐ 1 KEZ ☐ 2 KEZ ☐ 2'DEN FAZLA ☐ DİĞER

DÜZENLİ KULLANDIĞINIZ BİR İLAÇ VAR MI?

☐ HAYIR ☐ EVET (ADI:)

HERHANGİ BİR HASTALIĞINIZ VAR MI?

☐ OBEZİTE ☐ HİPERTANSİYON ☐ DİABET

☐ DİĞER (.....)

AİLENİZDE HASTALIĞI OLAN BİRİ VAR MI ?

☐ OBEZİTE ☐ HİPERTANSİYON ☐ DİABET

☐ DİĞER (.....)

YAKINLIK DERECEİ:

10.2. Ek 2. Gönüllü Onam Formu Örneği

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ETİK KURULU
ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU
HASTA/ DENEĞİN AYDINLATILMIŞ ONAMI

Ben Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinde yürütülmekte olan "Metabolik Sendromlu Bireylerde Postprandiyal Lipemi ile Eritrosit Membran Kolesterol İçeriği İlişkisinin İncelenmesi" adlı araştırmaya denek olarak katılmayı gönüllülükle kabul ediyorum. Bana, Prof. Dr. Cihan ÖREM tarafından yağlı yiyeceklerin vücuttan temizlenmesinin yani metabolizmasının kalp hastalıkları riski açısından önemli olduğu, bu metabolizmaya etki eden birçok faktörün bulunduğu düzenlenmesinin kalp hastalıklarından korunmada yararlı olacağı anlatıldı. Yapılacak olan bu çalışmada, yemek sonrası kan yağ değerlerimin gözlenebilmesi için, bana yağdan zengin bir öğün tost ekmeği (110g), kaşar peyniri (100g) ve tereyağı (55g) kullanılarak hazırlanan tost ve ayran tüketeceğim söylendi. Böylece yağlı bir öğüne vücudumun verdiği cevap belirlenecek. Yemek sonrası yağ metabolizmasının, kan hücrelerinde bulunan kolesterol miktarı üzerine etkisi ortaya konulacağı tarafıma anlatıldı. Araştırmanın herhangi bir yan etkisi veya tehlikesinin olmadığını biliyorum. Yağlı yemek sonrası, 4 saatlik süre ile bana verilen yiyecek dışında başka bir yiyecek yememem gerektiği ve biri aç karnına olmak üzere 2 kez kan alınacağı, daha sonra bu kanlarda, konu ile ilgili biyokimyasal analizler yapılacağı ve ilgili sonuçların tarafıma bildirileceği anlatıldı. Araştırmanın herhangi bir döneminde doktoruma haber vererek araştırmadan çekilme hakkım olduğunu biliyorum. Araştırma süresince kendimle ilgili bir olumsuzluk hissettiğimde Prof. Dr. Asım ÖREM'e 532 450 86 60 nolu telefondan 24 saat ulaşabileceğimi biliyorum. Gönüllü olarak katılamaya karar verdiğim araştırma üzerinden ekonomik bir yükün tarafıma yansıtılmayacağını biliyorum. Araştırma sonuçlarının, eğitim ya da bilimsel amaçlarla kullanılması sırasında benim mahremiyetime saygı gösterileceğine inanıyorum. Bu açıklamaları anladım ve gönüllülükle bu onamı verdim. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Hasta / Deneğin Adı Soyadı :

İmzası :

Telefonu :

Adresi :

Aydınlatan Hekim Adı Soyadı ve İmzası :



11. ETİK KURUL ONAYI

KTÜ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:5	Tarih: 09/06/2014
	Prof.Dr.Asım ÖREM'in sorumluluğunda yürütülen Arş.Gör.Tuğba MAZLUM ŞEN'e ait "Metabolik Sendromlu Hastalarda Postprandiyal Lipemi ile Eritrosit Membran Kolesterol Düzeyi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi" başlıklı 2014/33 no.lu ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma/tez başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına; toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

KTÜ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI KARAR FORMU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Faruk AYDIN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof.Dr.Faruk AYDIN Başkan:	Tıbbi Mikrobiyoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Gamze ÇAN Başkan Yrd.	Halk Sağlığı	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.S.Caner KARAHAN Üye:	Tıbbi Biyokimya	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr. Hafız AYDIN Üye:	Ortopedi ve Travmatoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Yüksel ALİYAZICIOĞLU Üye:	Tıbbi Biyokimya	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.S. Murat KESİM Raportör:	Farmakoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	 İZİNLİ
Doç.Dr. Murat LİVAOĞLU Üye:	Plastik, Rekons. ve Estetik Cer	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Gülay KARAGÜZEL Üye:	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Şafak ERSÖZ Üye:	Patoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Y.Doç.Dr. Evrim ÖZKORUMAK Üye:	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Fatih Mehmet GÖKÇE Üye:	Fizyoloji	RTE Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	 İZİNLİ
Doç.Dr.Bahanur ÇEKİÇ Üye:	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr.Dilek MALKOÇ Üye:	Aile Hekimi	Sürmene Aile Sağlığı Merkezi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Miraç ÇELİK Üye:	Hukuk	KTÜ Hukuk Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Tufan SAĞLAM Üye:	Tekstil	Serbest (Tekstil Mühendisi)	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

* :Araştırma ile İlişki / ** :Toplantıda Bulunma

12. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı	Tuğba MAZLUM ŞEN
Doğum Tarihi	20.06.1984
Telefon	0 462 377 78 89 - 82
Medeni Hali	Evli
E-posta	tugba.mazlum@hotmail.com
Adres	KTU SABE, Tıbbi Biyokimya AbD, Trabzon

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece Mezuniyet	Üniversite Bölüm/Program	Yılı
Lisans	KTÜ Giresun- Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü	2006
Yüksek Lisans	KTÜ- SABE Tıbbi Biyokimya AbD	2009
Doktora	KTÜ- SABE Tıbbi Biyokimya AbD	2017

Akademik/ Mesleki Deneyim	Görev Yeri	Görev Yılı
Arş. Gör.	KTÜ - SABE, Tıbbi Biyokimya AbD	2010- 2016
Yabancı Dil	İngilizce	