



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**POSTPRANDİYAL LİPEMİ İLE ERİTROSİT
MEMBRAN KOLESTEROL DÜZEYİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Sevil KÖR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Asım ÖREM

TRABZON-2014



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**POSTPRANDİYAL LİPEMİ İLE ERİTROSİT
MEMBRAN KOLESTEROL DÜZEYİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Sevil KÖR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Asım ÖREM

TRABZON-2014

ONAY

Bu Tez Yüksek Lisans Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur

Prof. Dr. Asım ÖREM

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

.....

Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Sevil KÖR' ün hazırladığı **“Postprandiyal Lipemi İle 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 Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman Prof. Dr. Asım ÖREM

Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Asım ÖREM

Prof. Dr. Birgül V. KURAL

Prof. Dr. Cihan ÖREM

Tarih:/.../201...

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

.....

Prof. Dr. Ahmet KALKAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ 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 aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 20.05.2014

Sevil KÖR

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmada, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, eğitim hayatım boyunca yardımlarını esirgemeyen danışman hocam sayın Prof. Dr. Asım ÖREM' e

Yüksek lisans eğitimimde büyük ve sayısız emekleri olan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Eşref Edip KEHA, Prof. Dr. Orhan DEĞER, Prof. Dr. S. Caner KARAHAN, Prof. Dr. Yüksel ALİYAZICIOĞLU, Prof. Dr. Birgül V. KURAL, Doç. Dr. Ahmet ALVER, Doç. Dr. Ahmet MENTEŞE ve Yrd. Doç. Dr. Fulya B. YÜCESAN' a,

Biyokimya Anabilim Dalı' ndaki tüm araştırma görevlisi, doktora ve yüksek lisans öğrencisi arkadaşlarıma,

Her zaman bana destek olan, her türlü fedakârlığı ve sabrı gösteren eşime, anneme, babama ve kardeşlerime en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Arş. Gör. Sevil KÖR

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL ve ONAY	
BEYAN	
TEŞEKKÜR	
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
SİMGELER, KISALTMALAR ve FORMÜLLER DİZİNİ	x
1.ÖZET	1
2.SUMMARY	2
3.GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Kardiyovasküler Hastalıklar	5
4.1.1. Ateroskleroz	5
4.2. Postprandiyal Lipemi	8
4.2.1.Trigliseridden Zengin Lipoproteinler	9
4.2.1.1. Şilomikronlar ve Remnantları	9
4.2.1.2. VLDL ve Remnantları	9
4.3. Oral Trigliserid Tolerans Testi	10
4.4. Membran Yapısı	11
4.5. Kolesterol	12
4.6. Eritrositler	13
4.6.1. Eritrosit Membran Yapısı	14
4.6.2. Aterosklerozda Eritrositlerin Rolü	15
5. GEREÇ VE YÖNTEM	17
5.1. Gereç	17
5.1.1. Kullanılan Cihazlar ve Sarf Malzemeler	17
5.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	18
5.2. Yöntem	18

5.2.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması	18
5.2.2. Oral Trigliserid Tolerans Testi Uygulaması	19
5.2.3. Lipid Parametrelerinin Ölçülmesi	20
5.2.4. Eritrosit Membranının Elde Edilmesi	20
5.2.5. Eritrosit Mebranlarında Kolesterol Tayini	21
5.2.6. Eritrosit Mebranlarında Protein Tayini	21
5.3. İstatistiksel Analizler	23
6. BULGULAR	24
6.1. Tüm Çalışma Gruplarına Ait AUC Değerleri	24
6.2. Kadın ve Erkek Çalışma Gruplarına Ait Ortalama Değerler	25
6.3. OTTT Cevabına Göre Üç Alt Gruba Ayrılan Toplam Çalışma Grubunun Ortalama Değerleri	26
6.4. OTTT Cevabına Göre Üç Alt Gruba Ayrılan Kadın Çalışma Grubunun Ortalama Değerleri	28
6.5. OTTT Cevabına Göre Üç Alt Gruba Ayrılan Erkek Çalışma Grubunun Ortalama Değerleri	29
6.6. Parametreler Arasındaki Korelasyonlar	31
6.6.1. Toplam Çalışma Grubunda Parametreler Arasındaki Korelasyonlar	31
6.6.2. Kadın Çalışma Grubunda Parametreler Arasındaki Korelasyonlar	36
6.6.3. Erkek Çalışma Grubunda Parametreler Arasındaki Korelasyonlar	37
7. TARTIŞMA ve SONUÇ	38
8. KAYNAKLAR	46
9. EKLER	53
9.1. Ek1. Bilgi Formu	53
9.2. Ek2. Onam Formu Örneği	54
10. ETİK KURUL ONAYI	56
11. ÖZGEÇMİŞ	57

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. Aterosklerotik risk faktörleri	7
Tablo 2. Tez çalışmasında kullanılan cihazlar, laboratuvar malzemeleri ve üretici firmaları	17
Tablo 3. Tez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler, üretici firmaları ve ürün kodları	18
Tablo 4. Protein Tayini (Bradford) Deney Basamakları	22
Tablo 5. Tüm çalışma gruplarının OTTT' ye göre ayrılan üç alt gruplarına ait AUC değerleri	24
Tablo 6. Kadın ve erkek çalışma gruplarına ait ortalama değerler	25
Tablo 7. OTTT cevabına göre üç alt gruba ayrılan toplam çalışma grubunun antropometik ve lipid değerleri	26
Tablo 8. OTTT cevabına göre üç alt gruba ayrılan kadın çalışma grubunun ortalama değerleri	28
Tablo 9. OTTT cevabına göre üç alt gruba ayrılan erkek çalışma grubunun ortalama değerleri	30

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
Şekil 1.	Aterosklerotik lezyonların gelişim basamakları	6
Şekil 2.	Membran yapısı	11
Şekil 3.	Kolesterolün yapısı	12
Şekil 4.	Kolesterolün membran yapısındaki yerleşimi	13
Şekil 5.	Eritrosit membranının bileşenleri	14
Şekil 6.	Eritrositlerin aterosklerotik plak ilerlemesine ve stabilitesine katkısı	16
Şekil 7.	Protein standart grafiği	22
Şekil 8.	OTTT cevabına göre üç alt gruba ayrılan toplam çalışma grubunun EMK değerlerinin karşılaştırılması	27
Şekil 9.	OTTT cevabına göre üç alt gruba ayrılan kadın çalışma grubunun EMK değerlerinin karşılaştırılması	29
Şekil 10.	OTTT cevabına göre üç alt gruba ayrılan erkek çalışma grubunun EMK değerlerinin karşılaştırılması	31
Şekil 11.	Toplam çalışma grubunda AUC ile TG arasındaki korelasyon grafiği	32
Şekil 12.	Toplam çalışma grubunda AUC ile TK arasındaki korelasyon grafiği	33
Şekil 13.	Toplam çalışma grubunda AUC ile LDL-K arasındaki korelasyon grafiği	33
Şekil 14.	Toplam çalışma grubunda AUC ile HDL-K arasındaki korelasyon grafiği	34
Şekil 15.	Toplam çalışma grubunda EMK ile AUC arasındaki korelasyon grafiği	34
Şekil 16.	Toplam çalışma grubunda EMK ile TK arasındaki korelasyon grafiği	35
Şekil 17.	Toplam çalışma grubunda EMK ile LDL-K arasındaki korelasyon grafiği	35
Şekil 18.	Toplam çalışma grubunda EMK ile TG arasındaki korelasyon grafiği	36

KISALTMALAR, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

AUC	Trigliserid Seviyesi Eğrisi Altında Kalan Alan
CHE	Kolesterol Esteraz
CHO	Kolesterol Oksidaz
EMK	Eritrosit Membran Kolesterol
EPC	Endotelyal Progenitör Hücre
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HDL-K	HDL Kolesterol
HL	Hepatik Lipaz
IDL	Orta Yoğunluklu Lipoprotein
LPL	Lipoprotein Lipaz
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LDL-K	LDL Kolesterol
OTTT	Oral Trigliserid Tolerans Testi
POD	Peroksidaz
PPL	Postprandiyal Lipemi
ŞM	Şilomikron
TG	Trigliserid
VKİ	Vücut Kütle İndeksi
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

Formüller

H₂O₂	Hidrojen Peroksit
H₃PO₄	Fosforik Asit
H₂SO₄	Sülfirik Asit
NaCl	Sodyum Klorür

1. ÖZET

POSTPRANDİYAL LİPEMİ İLE ERİTROSİT MEMBRAN KOLESTEROL DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Yağlı bir öğünün ardından lipidlerin sindirimi ve emilimini takip eden metabolik olaylar postprandiyal lipemi terimiyle tanımlanmaktadır. Postprandiyal lipemi, plazma trigliserid konsantrasyonu ile ilişkili olan metabolik bir durumdur. Remnant-benzeri lipoprotein partikülleri, postprandiyal fazda baskın haldedir ve ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Kolesterol eritrosit membranının önemli bir bileşenidir ve viskozite, geçirgenlik gibi membran fonksiyonlarını düzenlemektedir. Eritrositlerden kaynaklanan serbest kolesterolün aterosklerotik plak oluşumuna katıldığı düşünülmektedir. Bu çalışmada, sağlıklı kişilerde postprandiyal lipemi ile eritrosit membran kolesterol düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma grubu, yaşları 18-55 arasında değişen 39 kadın ve 48 erkek olmak üzere toplam 87 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Daha sonra bu bireyler, açlık ve yüksek yağlı diyet (OTTT) sonrası 2. , 4. ve 6. saatlerdeki trigliserid seviyeleri kullanılarak hesaplanan eğri altındaki alan (AUC) değerlerine göre üç gruba ayrıldı. OTTT cevabı düşük ve yüksek olan gruplar arasında antropometrik, lipid ve eritrosit membran kolesterol (EMK) değerleri karşılaştırıldı. OTTT cevabı yüksek olan grupta, düşük olan gruba göre TK, TG, LDL-K ve EMK anlamlı olarak yüksekken HDL-K anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Kadın ve erkek çalışma grupları arasında, EMK değeri bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Ayrıca kadın ve erkek çalışma gruplarının kendi içlerindeki alt grupları arasında da EMK değeri bakımından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Diğer taraftan, toplam çalışma grubunda, EMK ile AUC ($r=0.33$, $p=0.002$), TG ($r=0.26$, $p=0.016$), TK ($r=0.30$, $p=0.005$) ve LDL-K ($r=0.29$, $p=0.007$) arasında pozitif korelasyon görüldü.

Sonuç olarak, postprandiyal lipemi sadece aterojenik lipid profili ile değil aynı zamanda artan EMK ile de aterosklerotik bir yatkınlık gösteriyor olabilir.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, Eritrosit Membranı, Kardiyovasküler Hastalıklar, Kolesterol, Postprandiyal Lipemi

2. SUMMARY

INVESTIGATION OF RELATIONSHIP BETWEEN POSTPRANDIAL LIPEMIA AND ERYTHROCYTE MEMBRANE CHOLESTEROL LEVEL

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. Postprandial lipemia is a metabolic condition related to an increase in plasma triglycerides. Remnant-like lipoprotein particles are predominant in postprandial phase and they play an important role in development of atherosclerosis. Cholesterol is a prominent component of erythrocyte membranes and regulates the membrane functions such as viscosity and permeability. Free cholesterol derived from erythrocytes is thought to participate in the atherosclerotic plaque formation. In the current study, it was aimed to investigate the relationship between postprandial lipemia and erythrocyte membrane cholesterol level in healthy subjects. Study group included 87 subjects (39 female and 48 male with age range of 18-55 years). Then these individuals were divided into three groups according to the values of area under curve (AUC) calculated by using triglyceride levels at the fasting state and at 2nd, 4th and 6th hours after the high fat diet (OTTT). Anthropometric, lipid and erythrocyte membrane cholesterol (EMK) values were compared between groups with low and high OTTT response. While TK, TG, LDL-K and EMK were significantly higher, HDL-K was significantly lower in high OTTT response group than low OTTT response group. It was not observed any statistically significant difference when compared EMC values between women and men study groups. Also, in subgroups of women and men study groups among themselves, it was not found difference when compared EMC values between groups. On the other part, it was seen positive correlation between EMC and AUC ($r=0.33$, $p=0.002$), TG ($r=0.26$, $p=0.016$), TK ($r=0.30$, $p=0.005$), LDL-K ($r=0.29$, $p=0.007$) in the total study group.

It was concluded that, postprandial lipemia may show atherosclerotic tendency not only with atherogenic lipid profile but also with increasing EMK.

Key Words: Atherosclerosis, Erythrocyte Membrane, Cardiovascular Diseases, Cholesterol, Postprandial Lipemia

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), dünya çapında morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenidir (1). Batı toplumlarında ölümlerin ana sebebi olup, Avrupa birliğinde her yıl 1.5 milyon kişinin ölümüne sebep olmaktadır (2, 3). Kardiyovasküler hastalıkların altında yatan en önemli neden olan ateroskleroz, arter duvarlarının kronik-inflamatuar bir hastalığıdır (4). Ateroskleroz genellikle orta ve büyük arterlerin intimasında özellikle de damarların dallanma noktalarında görülür (5). Yaşamın ilk on yılında başlayan patolojik bir süreç olan ateroskleroz, arterlerde yağlı çizgilenme, ateromatöz plak gelişimi ve son olarak da plak yırtılmasıyla devam eder (3).

Plazma lipid düzeylerindeki bozukluklar (dislipidemi) ateroskleroz gelişiminde rol oynayan önemli faktörlerden biridir. Postprandiyal lipeminin aterosklerotik risk faktörlerinden biri olduğu yapılan son çalışmalarla gösterilmiştir. Yağlı bir öğünün ardından, sindirim ve emilim süreçlerini kapsayan dönemde gerçekleşen metabolik olaylar postprandiyal lipemi terimiyle ifade edilmektedir (6). Postprandiyal lipemik cevap, tüketilen besinin içeriğine göre değişiklik göstermekle beraber, bireyler arasında da farklılık görülmektedir. Fizyolojik ve genetik faktörler bunda önemli rol oynar (6). Postprandiyal lipemik cevap, kişilerin KVH'a yatkınlıklarında önemli bir role sahiptir.

Postprandiyal lipemi olgusu ilk olarak Zilversimit tarafından tanımlanmıştır. Zilversimit, 1979' da postprandiyal lipeminin ateroskleroz ile ilişkili olacağı düşüncesini ortaya atmıştır (7). Bu tarihten sonra yapılan çalışmalar tokluk TG düzeylerinin ve hipertrigliserideminin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermiştir (8-11).

Toplumdaki yemek yeme sıklığı göz önünde bulundurulduğunda, kişilerin günün 18 saat gibi büyük bir kısmını tokluk halinde geçirdiği görülmektedir (6).

Biyolojik membranların en önemli lipid bileşenleri fosfolipidler, glikolipidler ve kolesteroldür (12, 13). Eritrosit membranı, diğer hücrelerin plazma membranlarına kıyasla çok daha az bileşene sahip basit bir plazma membranıdır (14). Eritrosit membranının %25' i kolesterol, %15' i glikolipid ve %60' ı fosfolipiddir (12, 13). Eritrosit membranları vücuttaki diğer hücrelerden kolesterol bakımından 1.5-2 kat daha zengindir (15). Tek bir eritrosit başına membrandaki kolesterol hacminin $0.378 \mu\text{m}^3$ olduğu ve ağırlığının yaklaşık %40' ını lipidlerin oluşturduğu tahmin edilmektedir. Bu

kolesterolün çoğu serbest kolesteroldür (15, 16). Kolesterol lipid çift tabakada membranın iç ve dış yönleri arasında serbestçe hareket edebilir. Bu özelliği nedeniyle kolesterol membran akışkanlığını artırır (12, 13).

Eritrositlerin, membranlarındaki yüksek kolesterol ve bazı fosfolipid bileşenlerinden dolayı (17) ve mebranlarındaki kolesterolün büyük bir çoğunluğunun esterleşmemiş (serbest kolesterol) olmasından dolayı aterosklerotik plaktaki serbest kolesterolün ana kaynağı olduğu düşünülmektedir (15). Aterosklerotik lezyon gelişimi sırasında serbest kolesterol birikimi plak oluşumuna katkıda bulunan önemli bir faktördür (18, 19). Aterosklerotik plak içerisinde gerçekleşecek olan mikro hemorajiler sonucu eritrosit membranındaki kolesterol içeriği aterosklerotik plağın kolesterol yükünü artırabilir. Çekirdek mikroçevresi ve makrofaj aktivitesindeki bozukluktan dolayı nekrotik eritrosit hücreleri plak çekirdeğinin büyüklüğünü ve kompozisyonunu etkileyebilir (17, 20). Serbest kolesterolün dolayısıyla eritrositlerin, aterosklerotik plak oluşumu ve koroner arter hastalıklarıyla ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur.

KVH ile postprandiyal lipemi ve KVH ile eritrosit membran kolesterol içeriği arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar literatürde mevcutken, postprandiyal lipemi ile eritrosit membran kolesterol düzeyi arasındaki ilişki inceleyen çalışma literatürde görülmemektedir.

Bu çalışmada, Oral Trigliserid Tolerans Testi (OTTT) uygulanarak postprandiyal TG düzeylerine göre düşük, orta ve yüksek şeklinde gruplara ayrılan sağlıklı gönüllü bireylerin eritrosit membran kolesterol içeriklerinin karşılaştırılması yoluyla postprandiyal lipemi ile eritrosit membran kolesterolü arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

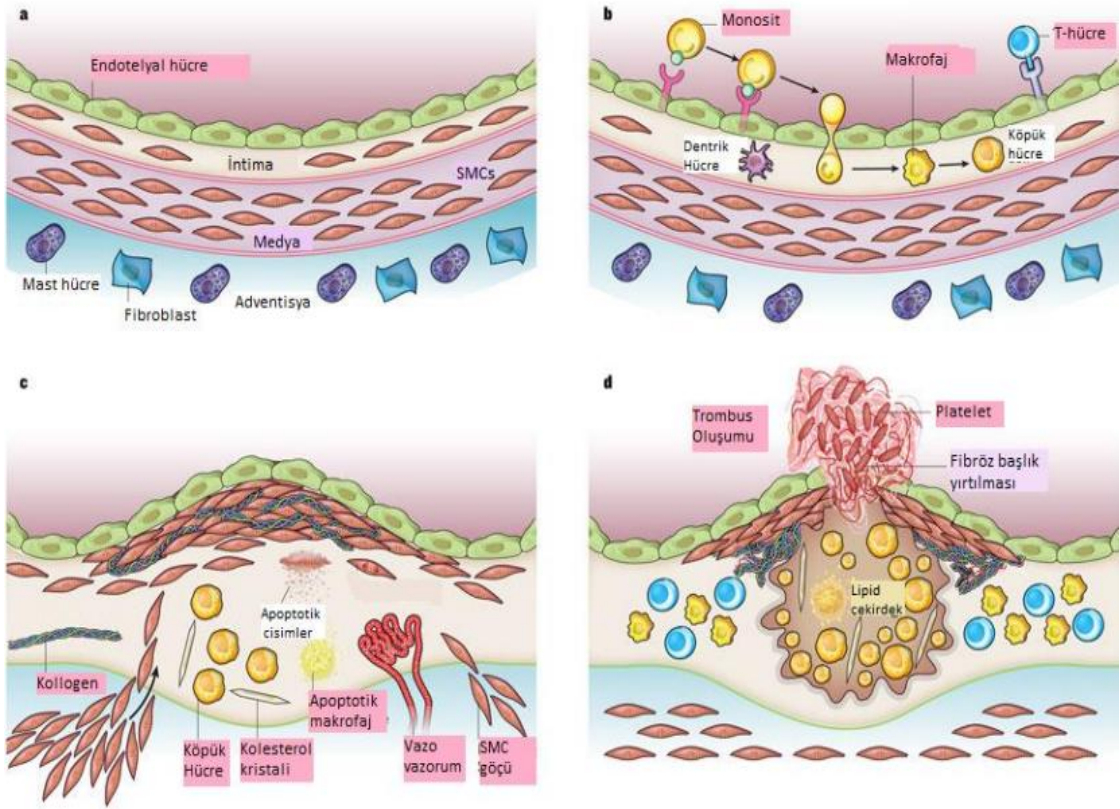
4.1. Kariyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH) kalbin damarsal yapısında, daha çok aterosklerotik zeminde gelişen patolojik olayları içermektedir. KVH, dünyada ve ülkemizde morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenidir (1). KVH'lar, batı toplumlarında ölümlerin ana sebebi olup, Avrupa birliğinde her yıl 1,5 milyon kişinin ölümüne sebep olmaktadır (2, 3). Türkiye'de ölen insanların % 43'ü KVH'dan ölmektedir. Ülkemizdeki koroner arter hastalığı (KAH) prevalansı ile ilgili en önemli çalışmalardan birisi 1990' larda başlayan TEKHARF çalışmasıdır. Bu çalışmanın günümüz takip bulguları ortaya konulmuştur. Bu çalışmaya göre, ülkemizdeki 35 yaş üzeri 29.5 milyon nüfusta 3.1 milyon kişinin, yani Türkiye'de erişkin 1000 kişiden 105'inin KAH olduğu belirlenmiştir. Türkiye genelinde koroner mortalite insidansının erkeklerde yılda binde 5.1, kadınlarda ise 3.4 seviyesinde olduğu ileri sürülmüştür (21).

4.1.1. Ateroskleroz

Kardiyovasküler hastalıkların altında yatan en önemli neden olan ateroskleroz, arter duvarlarının kronik-inflamatuvar bir hastalığıdır (4). Ateroskleroz genellikle orta ve büyük arterlerin intimasında özellikle de damarların dallanma noktalarında bulunur (5). Yaşamın ilk on yılında başlayan patolojik bir süreç olan ateroskleroz, arterlerde yağlı çizgilenme lezyonlarına neden olur. Bu yağlı çizgilenmeler, arterin subendotelyal tabakasında makrofajlardan türemiş köpük hücrelerden kaynaklanır (3).

Ateroskleroz, makrofajların arter intimasındaki modifiye LDL' i alarak köpük hücrelerine dönüşmeleriyle başlar. İntimada köpük hücre oluşumu öncesindeki dönem erken risk dönemidir. İnflamasyon ile ilişkili olaylar, erken risk döneminde belirlenmiştir. Bu erken risk dönemleri; endotel disfonksiyonu, adezyon moleküllerinin ekspresyonu, lökositlerin hasarlı epitel bölgesine gelmesi ve monositlerin arteriyel intimaya göçüdür. Yapılan son çalışmalar, aterosklerozun erken dönem göstergesi olan endotelyal disfonksiyonuna dikkat çekmişlerdir. Hiperkolesterolemiye ilave olarak abdominal obezite, dislipidemi, hiperglisemi, hiperhomosisteinemi, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar da endotel disfonksiyonuna sebep olabilir (22).



Şekil 1. Aterosklerotik lezyonların gelişim basamakları (Libby' den, 23)

Şekil 1' de normal mürsküler arter ve aterosklerozun ilerlemesi esnasında hücre aktiviteleri ve gelişimin tromboza dönüşümü gösterilmiştir. Normal bir arter üç tabakadan oluşur (Şekil 1a). En iç tabaka olan tünika intima, bazal membranı saran ve kanla temas halinde olan tek katlı endotel hücreleri tarafından kaplanır. Birçok hayvan türünün aksine insan intiması düz kas hücrelerini içerir. Orta tabaka olan tünika medya, kompleks bir ekstraselular matrikse gömülü halde bulunan düz kas hücrelerini içerir. En dış tabaka olan adventisya ise mast hücreleri, sinir uçları ve mikrodamarları içermektedir. Aterosklerozun başlangıç aşamaları; lökositlerin aktive endotel tabakaya adezyonu, intimaya migrasyonu, monositlerin makrofajlara dönüşümü ve makrofajların da lipid alarak köpük hücelere dönüşümünü içerir (Şekil 1b). Lezyon ilerlemesi, düz kas hücrelerinin medyadan intimaya göçü, intimal düz kas hücrelerinin ve medya türevli düz kas hücrelerinin proliferasyonu, kollajen, elastin ve proteoglikanlar gibi ekstraselüler matriks makromoleküllerin artan sentezini içerir. İlerlemiş lezyonda plak makrofajları ve düz kas hücreleri, bir kısmı apoptosisle olmak üzere, ölebilirler. Ölmüş hücelerden kaynaklanan ekstraselüler lipidler, plağın merkezinde yani lipid

çekirdeği veya nekrotik çekirdek olarak ifade edilen bölgesinde birikir. İlerlemiş plak kolesterol kristalleri ve mikrodamarları da içerir (Şekil 1c). Fibroz başlık yırtılması, kan koagülasyon bileşenlerinin plağın iç kısmındaki doku faktörleri ile etkileşmesine neden olur. Ayrıca trombüsün damar lümenine doğru uzamasını tetikler. Bu da kan akışını engelleyebilir (Şekil 1d).

Tablo 1. Aterosklerotik risk faktörleri (Altınkaynak' dan, 24).

Risk Faktörleri
-Total kolesterol veya LDL kolesterol düzeyi yüksekliği
- HDL kolesterol düzeyi düşüklüğü
-Postprandial lipemi
-Hipertansiyon
-Diyabetes mellitus
-Primer yakınlarda KAH aile öyküsü
-Sigara kullanımı
-Yaş
-Cinsiyet
-Obezite
-Menapoz, östrojen ve oral kontraseptifler
-Fiziksel inaktivite
-Psikolojik, sosyal, kültürel ve yapısal faktörler
-Endotelial disfonksiyon
-Hiperkoagulabilite / Hiperfibrinojemi
-Hiperürisemi
-Kalp transplantasyonu
-Hiperhomosisteinemi
-İnflamasyon (C reaktif proteinin artması ile gösterilir)

Ateroskleroz gelişiminde rol oynayan bazı önemli risk faktörleri tablo 1'de verilmiştir (24). KVH gelişiminde ateroskleroz altta yatan en önemli patolojik olaydır (25). Bu nedenle ateroskleroz gelişimine etki eden risk faktörleri aynı zamanda KVH içinde geçerli olan risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir (26-28). Postprandial

lipemi son yıllarda üzerinde oldukça yoğun durulan aterosklerotik risk faktörlerinden biridir.

4.2. Postprandiyal Lipemi

Açlık durumu, tanımı gereği 8-10 saatlik açlıktan sonra oluşur, böylece birçok kişi günün ilk saatleri dışında 24 saatin büyük bir kısmını tokluk durumunda geçirir (29). Yağlı bir öğünün ardından lipidlerin sindirimi ve emilimini takip eden metabolik olaylar postprandiyal lipemi terimiyle tanımlanır. Postprandiyal plazma trigliserid seviyesi birçok metabolik cevabın etkisi altında ortaya çıkar. Bu metabolik süreçler; ince bağırsaktan lipidlerin emilimi, ince bağırsaktan ve karaciğerden trigliseridlerin kana sekresyonu, trigliseridden zengin lipoproteinlerin metabolizmasındaki enzimlerce [hepatik lipaz (HL) ve lipoprotein lipaz (LPL)] hidrolizi ve reseptör aracılıklı süreçlerle trigliseridden zengin lipoprotein remnantlarının dokularca metabolize edilmesini içermektedir (6).

Postprandiyal lipemi, öğün sonrası 6-8 saatlik dönemde plazma trigliserid konsantrasyonu ile ilişkili olan metabolik bir durumdur. Yüksek yağlı diyetler ve sık beslenmeden dolayı, TG seviyeleri tüm gün boyunca yükselir ve kişiler aterojenik olan TG' den zengin lipoproteine maruz kalırlar TG' den zengin lipoproteinler subendotelyal alana geçip köpük hücre oluşumuna ve damar duvarlarında lipidlerin birikmesine neden olur (29). TG' den zengin lipoproteinlerin metabolizması postprandiyal lipeminin belirlenmesinde önemli role sahiptir.

Atherogenezin gelişiminde postprandiyal sürecin önemli role sahip olduğu ilk olarak Zilversimit tarafından belirtilmiştir. Zilversimit, ailesel hiperlipoproteinemiye sahip olmayan kişilerde, postprandiyal şilomikronların (ŞM) atherogenezin en yaygın sebebi olduğunu söylemiştir (7). Bu tarihten sonra bu konu üzerinde çalışmalar yapılmış ve postprandiyal ŞM' ların ve ŞM remnantlarının atherogeneze yol açtığı hipotezi geniş ölçüde kabul görmüştür (6).

Yemek sonrasında bağırsaktaki ŞM miktarı önemli ölçüde artar ve ŞM' ların büyük bir miktarı torasik kanal aracılığıyla kan dolaşımına geçer (30). Bu yüzden ŞM ve ŞM remnantlarının postprandiyal hiperlipidemide ana lipoproteinler oldukları düşünülmektedir.

4.2.1. Trigliseridden Zengin Lipoproteinler

TG'den zengin lipoproteinler; ŞM' lar, çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) ve onların remnantlarıdır. ŞM'lar postprandiya1 dönemde bağırsaklar tarafından salgılanır. VLDL partikülleri ise sürekli olarak karaciğerdan salgılanır (30). VLDL TG' lerin endojen kaynağı, ŞM' lar ise ekzojen kaynağıdır (31).

TG' den zengin lipoproteinler ve remnantları, postprandiya1 dönemde plazmada önemli ölçüde artar ve koroner kalp hastalıkları için risk olduğı düşünölmektedir. Son zamanlarda, tokluk TG düzeyleri koroner kalp hastalıkları için önemli bir belirteç olduğı bilinmektedir (30).

4.2.1.1. Şilomikronlar ve Remnantları

Diyetteki TG ve kolesterolün bağırsaktan periferal dokulara ve karaciğere taşınmasının gerçekleştiğı metabolik yol ekzojen yol olarak adlandırılır. Enterositler tarafından sentezlenen olgunlaşmamış ŞM' ların TG/Kolesterol oranları yüksektir ve primer olarak apolipoprotein (Apo) B48 içerirler. ŞM 'lar bağırsak lenf kanallarına salgılanırlar ve kan dolaşımına girmeden önce mezenterik lenf nodları aracılığıyla torasik lenf kanallarına geçerler. ŞM' lar torasik lenf kanallarında Apo CII ve Apo E' yi alırırlar. Apo CII, ŞM' lardaki TG' lerin lipolizini indükler. Doku kapillerinde ŞM' lar, apo CII tarafından aktive edilmiş lipoprotein lipaza (LPL) parçalanırlar. Lipoprotein yapısındaki TG'lerin hidrolizi sonucu ŞM'ların boyutu küçölür. Boyutu küçölün ŞM' lar, ŞM remnantları olarak adlandırılır. ŞM remnantları kolesterol esterlerince zengindir ve apoB-48 ve apoE içerirler. Karaciğer, ŞM remnantlarının kandan uzaklaştırıldığı ana organdır. ŞM ve ŞM remnantlarının kolesterol içerikleri, diyetdeki kolesterol içeriğine bağılı olarak artar. ŞM remnantları, hidroliz ürünü olan lizofosfatidilkolin de içerirler (32).

4.2.1.2. VLDL ve Remnantları

VLDL' nin hepatik üretimi ve düşük yoğunluklu lipoproteine (LDL) dönüşmesi endojen yoldur. VLDL, TG' ce zengin bir lipoprotein olup, yapısında Apo B100, Apo C' ler ve Apo E içerir. Endotele bağılı lipoprotein lipaz VLDL yapısındaki TG' lerin lipolizini sağlar ve bunun sonucu olarak VLDL remnantları, yani orta yoğunluklu lipoprotein (IDL) oluşur. IDL' ler Apo C' lerini kaybetmiştir. IDL' nin bir kısmı karaciğer tarafından apoE reseptörleri üzerinden endositoza uğrarken, bir kısmı da

hepatik lipaz tarafından lipoliz edilir ve LDL oluşur (32). Artmış IDL aynı zamanda artmış LDL' ye de neden olur. Bu durum da artmış aterojenik lipoprotein profilini yansıtır.

4.3. Oral Triglicerid Tolerans Testi

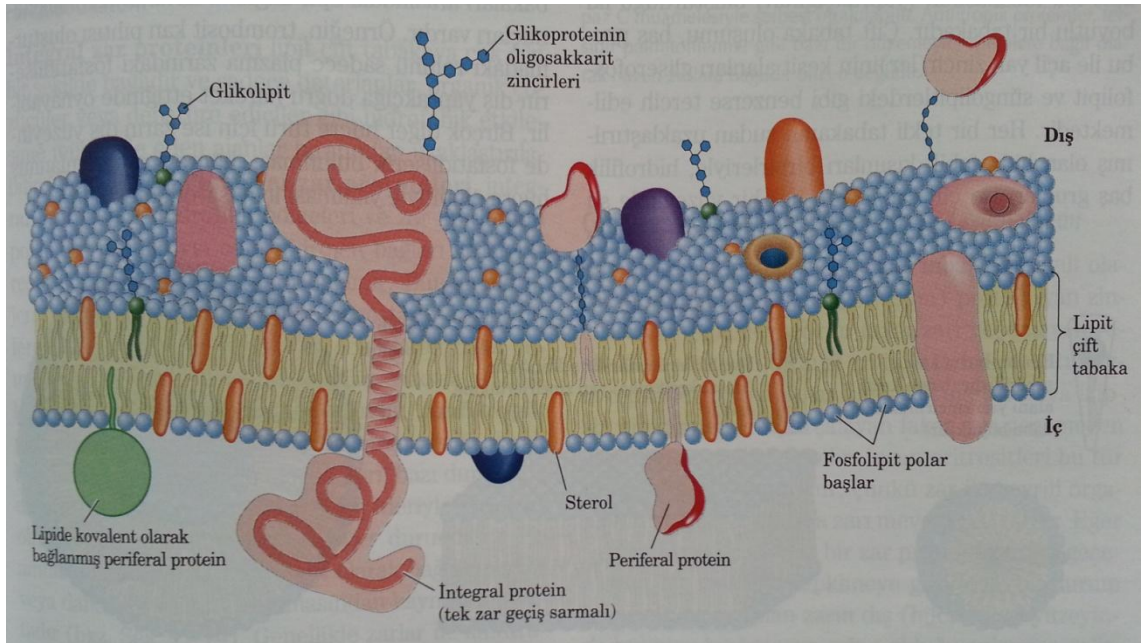
Tokluk plazma TG konsantrasyonlarının, postprandiyal metabolizma sırasında vücudun kapasitesini daha iyi yansıttığı ve 24 saatlik periyotta arter duvarlarının maruz kaldığı TG miktarını daha doğru olarak gösterdiği konusunda yaygın görüşler vardır. Tokluk ölçümleri genellikle normal bir yemekten sonra 8 saate kadar herhangi bir zamanda yapılabilir. Birçok insan gün içerisinde 6 saatten daha kısa aralıklarla düzenli olarak beslenir ve öğün aralarında bile birşeyler atıştırır. Bundan dolayı son yemek yeme zamanına bakılmaksızın rasgele toplanan kan örneklerinde genellikle tokluk ölçümleri yapılmış olur. Açlık lipid profili ölçümleri 8 saat veya daha fazla sürede birşey yememe ve içmeme olarak tanımlanır (33).

Postprandiyal TG değerlerinin KVH'lar açısından önemi anlaşıldıktan sonra, tokluk TG düzeylerinin ölçülmesi ve değerlendirilmesi konusu önemli hale gelmiştir. Kişiler arasındaki metabolizma farkından dolayı, postprandiyal dönemde alınan kan örneklerinde TG düzeylerinin ölçülmesi tüm metabolizmayı yansıtmayacağı düşüncesi ile Oral Triglicerid Tolerans Testi (OTTT) bir diğer adıyla yağ yükleme testi geliştirilmiştir. Postprandiyal lipemiyi doğru yansıtabilmek amacıyla içeriğinde yaklaşık %60' a varan yağ bulunan test yiyeceği kişilere verilmekte ve tüketmeleri sağlanmaktadır. OTTT ile açlık ve yüklemeyi takiben 2. , 4. ve 6. saatlerde venöz kan örnekleri alınarak bu saatlerdeki TG düzeyleri belirlenmekte ve bunun zamana karşı grafiği çizilerek, grafik altındaki alan (Area Under Curve = AUC) hesaplanmaktadır. Böylece standart bir yağlı diyetle yaklaşık 6 saatlik metabolik cevap elde edilmekte ve tek bir ölçümden kaynaklanacak hatalar en aza indirgenmiş olmaktadır. Standart bir test oluşturmak adına, bu konuda yapılan çalışmalar bulunmaktadır. OTTT, postprandiyal TG metabolizmasının göstergesi olarak iyi bir yöntem olmakla beraber, hem hasta hem çalışan açısından zahmetli ve zaman alıcı bir işlem olduğu için büyük çalışma gruplarında uygulanması pek tercih edilmemektedir (34).

4.4. Membran Yapısı

Biyolojik membranlar protein ve lipidlerden ibaret organize yapılardır. Membranların yürüttüğü fonksiyonların canlılığın varlığı ve devamı için hayati önemi vardır (35). Bütün hücrelerin sınırları biyolojik membranlar tarafından belirlenir. Membranlar hücre içinde üretilen moleküllerin dışarıya sızmasını ve istenmeyen moleküllerin de içeriye difüze olmasını önler; ayrıca, bu yapılarda hücrenin bazı özgül molekülleri içeri almasını ve istenmeyenleri ise uzaklaştırılmasını sağlayan taşıma sistemleri de vardır. Bu sistemler, membranların seçici geçirgenlik denilen, önemli özelliğini oluşturur (36).

Membranlar başlıca lipid ve proteinlerden oluşur. Membranlarda ayrıca lipid ve proteinlere bağlı olarak karbohidratlar da bulunur. Protein ve lipid bileşenleri, birbirlerinin etkilerini artırır tarzda çok sayıdaki kovalent olmayan etkileşimlerle, bir arada tutulur. Membran lipidleri hem hidrofilik, hem de hidrofobik kısımları olan küçük moleküllerdir. Bu lipidler sulu çözelti ortamlarında, kendiliğinden, kapalı iki moleküllu tabakalar oluşturur. Bu lipid ikili tabakaları polar moleküllerin geçişine engeldir. Membranların bir çok farklı işlevleri özgül membran proteinlerince yerine getirilir. Proteinler pompa, kanal, reseptör, enerji dönüştürücü ve enzim olarak iş görür. Membran proteinleri işlevlerini yerine getirebilecekleri uygun çevreleri oluşturan lipid ikili tabakalarının içine gömülüdür (36).

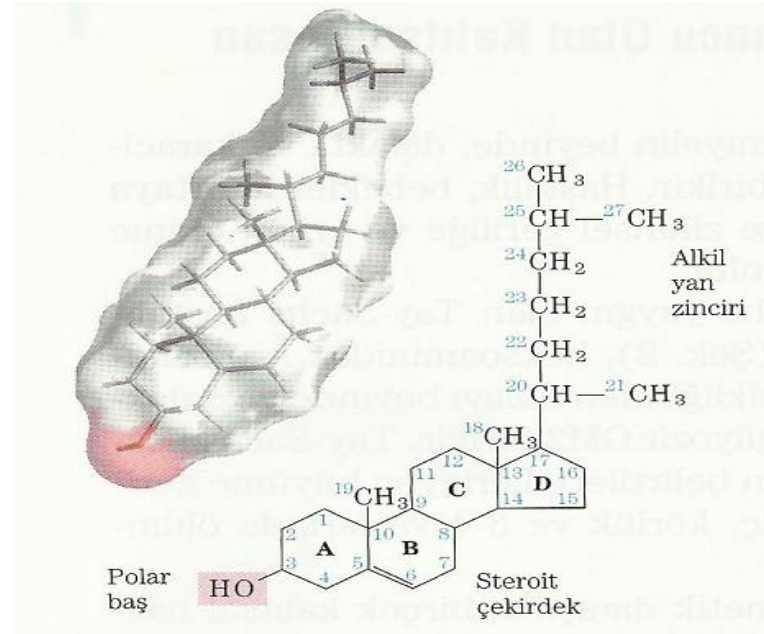


Şekil 2. Membran yapısı (Nelson' dan, 37)

Şekil 2' de membranların supramoleküler yapısı gösterilmiştir. Membranlarda başlıca üç çeşit lipid vardır. Bunlar; fosfolipidler, glikolipidler ve sterollerdir (serbest kolesterol). Fosfolipidler ve steroller, merkezde lipid moleküllerinin polar olmayan bölgeleri birbirlerine ve polar baş kısımları ise dışarı bakacak şekilde bir lipid ikili tabaka oluşturur. Membranların içerisinde bulunan yağ açıl zincirleri sıvı, hidrofobik bir bölge oluşturur. Hem proteinler hem de lipidler ikili tabaka düzleminde serbest bir şekilde yana doğru (lateral) hareket ederler fakat ikili tabakanın bir yüzeyinden diğerine geçiş kısıtlanmıştır. Plazma membranının bazı protein ve lipidlerine tutunmuş olan karbohidrat kısımları, membranın hücre dışı yüzeyine çıkmıştır (37).

4.5. Kolesterol

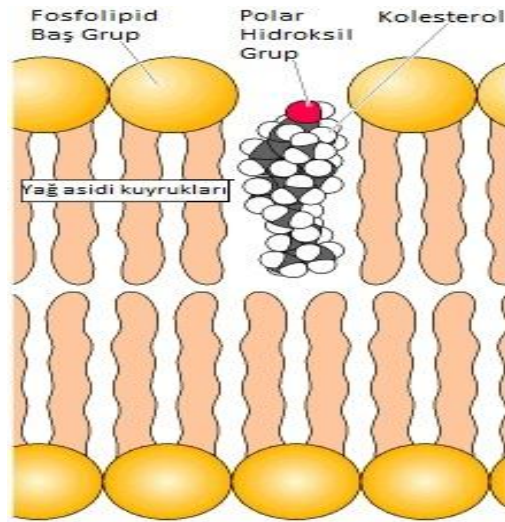
Kolesterol 27 karbonlu bir bileşiktir. Kolesterol 4 birleşik hidrokarbon halkasından [A, B, C ve D; (steroid çekirdek olarak adlandırılır)] ve D halkasının C-17 karbonuna tutunmuş 8 karbonlu dallanmış hidrokarbon zincirinden oluşur. A halkasının C-3 karbonunda bir hidroksil grubu vardır ve B halkasının C-5 ve C-6 karbonları arasında çift bağ bulunur (38) (şekil 3). Kolesterol içerdiği hidrokarbon halkası ve polar hidroksil grubundan dolayı amfipatik bir moleküldür (39).



Şekil 3. Kolesterolün yapısı (Nelson' dan, 37)

Kolesterol insan dokularında hem serbest hem de ester formda en bol olarak bulunan steroldür. Hücre membranlarında çok, mitokondri ve endoplazmik retikulum membranlarında az miktarlarda kolesterol mevcuttur (35).

Vücut için gerekli olan kolesterolün büyük bir bölümü endojen olarak sentezlenirken, küçük bir bölümü diyetle (ekzojen) dışarıdan alınır. Kolesterol, ökaryotik membranların akışkanlık özelliğini düzenler. Aynı zamanda steroid hormonları, D vitamini ve safra asitlerinin sentezi için gereklidir (35).



Şekil 4. Kolesterolün membran yapısındaki yerleşimi (Cooper' dan, 39)

Kolesterol polar hidroksil grubu fosfolipidin polar baş grubuna yakın olacak şekilde membrana yerleşir (şekil 4). Hidrokarbon halka yapısından dolayı, kolesterol membran akışkanlığının düzenlenmesinde rol oynar. Kolesterolün bu rijit hidrokarbon halkası, bilayer tabakada fosfolipid baş gruplarına bitişik olan yağ asidi zincirleri ile etkileşime girer. Bu etkileşim yağ asidi zincirlerinin dış kısmının hareketini engeller ve membranın bu kısmını daha rijit hale getirir. Öte yandan, kolesterolün membrana yerleşimi yağ asidi zincirleri arasındaki etkileşimi engeller ve böylece daha düşük sıcaklıklarda membran akışkanlığını sürdürür (39).

4.6. Eritrositler

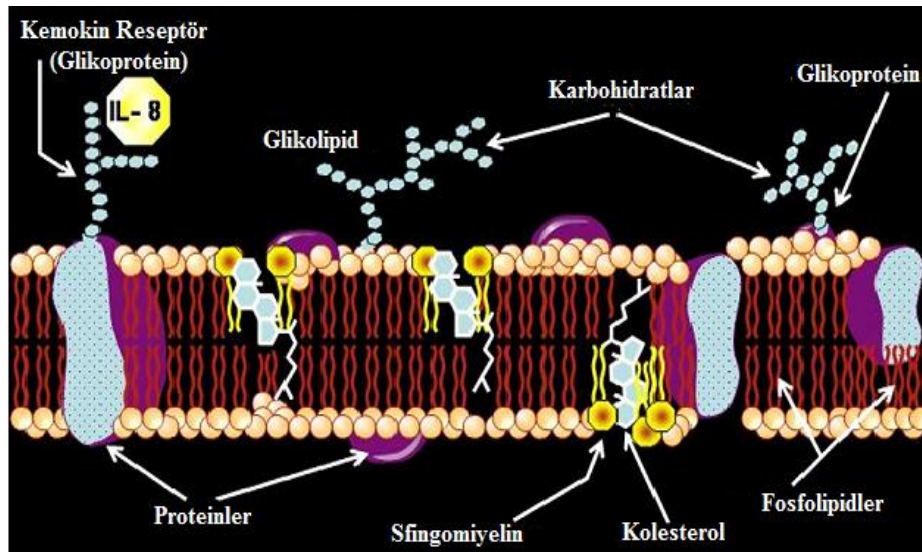
Eritrositler kemik iliğinde hematopoetik kök hücrelerden üretilir. Eritrositler kan hücrelerinin %99.9' unu oluştururlar. Asıl fonksiyonu oksijeni akciğerden dokulara, karbondioksiti ise dokulardan akciğere taşımaktır (40).

İnsanlarda eritrositler çekirdeksiz ve bikonkav disk şeklindedir (41). Eritrositler yaklaşık olarak 7.8 μm çapında olup en kalın kısmı 2.6 μm , orta kısmı ise 0.8 μm kalınlığındadır. Eritrositlerin bikonkav şekli, 4 μm kadar dar çapa sahip kılcallardan bile geçebilmeleri için esneklik kazandırır ve küçük kılcallardan akışı sağlar (40).

4.6.1. Eritrosit Membran Yapısı

Eritrosit membranı, diğer hücrelerin plazma membranlarına kıyasla çok daha az bileşene sahip basit bir plazma membranıdır. Serbest kolesterol ve fosfolipidler eritrosit membranın ana bileşenleridir. Karbohidrat molekülleri (glikolipidler ve glikoproteinler) eritrosit membrandaki fosfolipidlere ve proteinlere bağlıdır (şekil 5). Eritrosit membranları lipoprotein reseptörlerine ve hücre içi organellere sahip değildir (42).

Eritrosit membranı, kolesterolün eşit molar miktarları ile stabilize edilmiş bir fosfolipid çift tabakadır. Başlıca fosfolipidler; fosfatidiletanolamin, fosfatidilinositol, fosfatidilserin, fosfatidil kolin (lezitin) ve sfingomiyelindir. Bu lipid çift tabaka membran proteinleri için stabil bir ortam sağlar. Membran proteinleri ise eritrositlerin şeklini ve esnekliğini belirler. Membran proteinleri, integral membran domainleri veya glikofosfatidilinositol tarafından membranın dış yüzeyine bağlanabilir. Transmembran proteinler hem plazma hem de stoplazmik domainlere sahiptirler. Transmembran proteinler çoğunlukla glikosile edilir ve bu eritrositlere güçlü bir negatif yüzey yükü kazandırır (43).



Şekil 5. Eritrosit membranının bileşenleri (Tziakas' dan, 42)

Eritrosit membranları vücuttaki diğer hücrelerden kolesterol bakımından 1.5-2 kat daha zengindir (15). Tek bir eritrosit başına membrandaki kolesterol hacminin $0.378 \mu\text{m}^3$ olduğu ve ağırlığının yaklaşık %40' ını lipidlerin oluşturduğu tahmin edilmektedir. Bu kolesterolün çoğu serbest kolesteroldür (15, 16). Kolesterol lipid çift tabakada membranın iç ve dış yönleri arasında serbestçe hareket edebilir. Bu özelliği nedeniyle kolesterol membran akışkanlığını artırır (12, 13). Eritrositlerde kolesterolün sentezi de esterifikasyonu da yoktur (14).

Plazma kolesterolünün eritrositlere transferinden çeşitli faktörler sorumludur. Bunlar; bazı lipoprotein partiküllerindeki serbest kolesterol içeriği, eritrosit membranlarındaki transfer bölgelerinin sayısı ve uzaklığı, eritrosit membranının bileşimi özellikle de sfingomiyelin içeriği ve lezitin aktivitesidir. Sfingolipidler özellikle de sfingomiyelin hücre membran fizyolojisi için önemlidir. Sfingomiyelin kolesterol için moleküler bir çekime sahiptir ve sfingolipidlerin, belirli membran bölgelerinde esterleşmemiş kolesterol için tuzak olduğu kabul edilir (42).

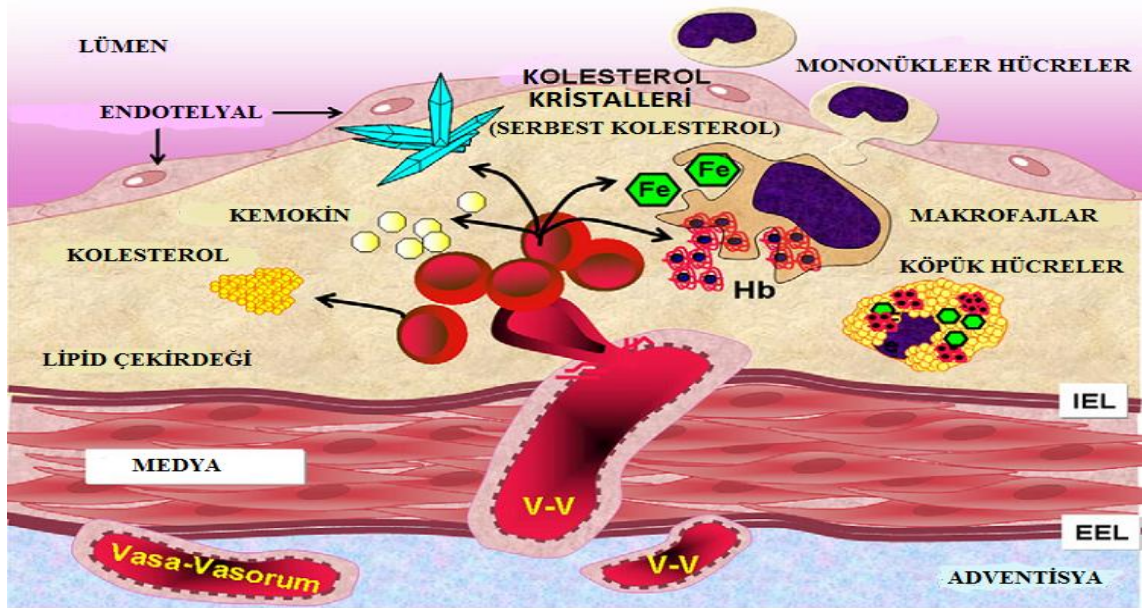
4.6.2. Aterosklerozda Eritrositlerin Rolü

Ateromatöz lipid çekirdeği, ekstraselüler lipidler (serbest kolesterol, kolesterol esterleri ve okside lipoproteinlerin bir kombinasyonu) açısından zengindir. Nekrotik lipid çekirdeğinde serbest kolesterol, total plak lipidlerinin yaklaşık %25'lik önemli bir kısmını oluşturur. Apoptotik makrofajların da serbest kolesterolün kaynağı olduğu düşünülebilir fakat ilerlemiş plakların nekrotik çekirdeğinde bulunan serbest kolesterol, makrofajların apoptotik ölümünden elde edilenden çok daha fazladır. Bu yüzden nekrotik çekirdekteki serbest kolesterolün başka kaynaklardan özellikle de membranlarında fazla miktarda kolesterol içeren eritrositlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (42). Yapılan son çalışmalar; eritrosit membranlarındaki kolesterolün, aterosklerotik plağın lipid bakımından zengin çekirdek bölgelerindeki kolesterolün büyük bir kısmını oluşturduğunu ve kardiyovasküler olaylar için önemli bir belirteç olduğunu göstermiştir (44).

Aterosklerotik plakta eritrositlerin varlığı iki farklı şekilde açıklanabilir (42). Eritrositler, fibröz başlık yırtılması ve trombüs oluşumundan sonra aterosklerotik plağa ulaşabilir (45-47). Yırtılmalar sonrası plak içerisine değişen miktarlarda kanamalar olur. Bu kanamalar plak büyümesinde ve instabilitesinde önemli rol oynar. İyileşmiş yırtık

plaklar uzun süre tekrar tekrar oluşacaklarından dolayı eritrosit membranlarından kaynaklanan kolesterolün miktarı önemlidir (42). Aterosklerotik plağa eritrositlerin ulaşması için diğer bir yol, plaktaki mikrodamarların yırtılmasından kaynaklanan plak içi kanamalardır (48,49). Kapiller, genellikle düz kas hücresi ve bazal membranda tek bir endotelial hücre serisinden oluşur. Bu kırılgan damarlar yırtılma ve sızmalara yatkındırlar (50).

Şekil 6’ da eritrositlerin aterosklerotik plak ilerlemesine ve stabilitesine hangi mekanizmalarla katkı sağladığı gösterilmiştir. Eritrositler aterosklerotik lipid çekirdeğine girdiğinde kolesterol birikimi olur ve lipid çekirdeklerinde büyüme meydana gelir. Plak içinde kolesterolün kristalizasyonu fibröz başlığın mekanik olarak yırtılmasına neden olur. Öte yandan, subendotelial alandaki parçalanmış eritrositler bir dizi kemokinleri (interlökin-8, monosit kemotaktik peptide-1 gibi), demiri ve hemoglobini ortama salıverir ve böylece mevcut inflamatuvar sürecin ilerlemesine önemli katkı sağlarlar. Plak içerisindeki eritrositler eritrofagositozu indükler, aktive makrofajlar köpük hücre oluşumuna katkıda bulunur (42).



Şekil 6. Eritrositlerin aterosklerotik plak ilerlemesine ve stabilitesine katkısı
(Tziakas’dan ,42)

Bu çalışmanın amacı, yukarıda geniş bir şekilde detaylı bilgi verilen ve KVH açısından risk faktörü olarak kabul edilen postprandial lipemi ile eritrosit membran kolesterol içeriği arasında bir ilişki olup olmadığını incelemektir.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Gereç

5.1.1. Kullanılan Cihazlar ve Sarf Malzemeler

Çalışmamızda kullanılan cihazlar ve sarf malzemeler Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Tez çalışmasında kullanılan cihazlar, laboratuvar malzemeleri ve üretici firmaları

Kullanılan Cihazlar ve Sarf Malzemeler	Üretici Firma
Otomatik pipetler	Socorex, Isolab
Santrifüj	Ependorf, Centrifuge 5810 Beckman Coulter, Allegra 64R
Otoanalizör	Beckman Coulter AU5800 Roche Cobas 8000
Hassas Terazî	Mettler Toledo AB 204-S
Saf Su Arıtma Cihazı	Kros
Buzdolabı (+4°C)	Arçelik, Vestel
Derin Dondurucu (-20, -80°C)	Thermo Electron Corporation Farma -86°C ULT Freezer
Vorteks	IKA Vortex, Genius 3
Vücut Tartım Cihazı	Tanita Body Composition Analyzer TBF-300
Mikroplate Okuyucusu	Molecular Devices VersaMax
pH Metre	HANNA Instruments pH:2-11
Pastör Pipet	
Ependorf Tüpler	
Pipet Uçları	

5.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmamızda kullanılan kimyasal maddeler Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Tez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler, üretici firmaları ve ürün kodları

Kullanılan Kimyasal Maddeler	Üretici firma, ürün kodu ve saflığı
Sodyum klorür (NaCl)	Merck, K33224404, %99.5
Tris	Sigma Aldrich, 77-86-1, %99.9
Sülfirik asit (H ₂ SO ₄)	Carlo Erba, 7664-93-9, %96
Etilen diamin tetra asetik asit (EDTA)	Carlo Erba, 6381-358-3, %98.5
Etanol	Sigma Aldrich, 34870, %99.8
Fosforik asit (H ₃ PO ₄)	Merck, K12677263, %85-88
Coomassie Brilliant Blue G-250	Serva, 35050, %91
Sığır Serum Albümini	Sigma Aldrich, A2153, %96
Kolesterol oksidaz tayin kiti	Beckman Coulter, OSR6216

5.2. Yöntem

5.2.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması

Araştırmamız randomize, sağlıklı gönüllüler üzerinde uygulanan bir çalışmadır. Bu çalışmada toplumun sosyolojik ve ekonomik açıdan farklı kesimlerinden, uygun olabilecek gönüllülerin katılımı ile gerçekleştirildi. Çalışmamızda, 18-55 yaş arasında, 48 erkek, 39 kadın gönüllüden alınan kan örnekleriyle deneyler gerçekleştirildi. Çalışmada gebelik, akut ve kronik böbrek ve karaciğer rahatsızlığı, sindirim-emilim bozukluğu olanlar, koroner arter hastalığı, diyabet mellitus, hipertansiyon, kanser ve endokrin bozukluk, menopoz dönemini geçirmiş kadınlar, düzenli ilaç, sigara ve alkol kullanımı dışlama kriteri olarak belirlendi. Bu çalışmada, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda, "Postprandiyal lipemide dolaşımdaki endotelial progenitor hücre (EPC) düzeyi ve bunun lipid düzeyi ile ilişkisi" isimli bilimsel araştırma projesi kapsamında alınan kişilerin numuneleri kullanıldı.

Çalışmaya dahil olan gönüllülere çalışma ile ilgili gereken bilgiler verilmiş ve bu kişilerin gerekli bilgileri de (hastalık ve aile öyküleri) alınarak kaydedilmiştir (Bkz. Ek.1 Gönüllü Bilgi Formu) Çalışmada yer alan gönüllülerin aydınlatılmış onamları alınmıştır (Bkz. Ek.2 Onam Formu Örneği).

Çalışmaya katılan gönüllülerin, OTTT uygulaması öncesinde, antropometrik değerlendirmeleri; impedanslı tartı kullanılarak; vücut ağırlıkları (kg), vücut yağ yüzdeleri, vücut kütle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Ayrıca bel çevre değerleri ve kalça çevre değerleri ölçülerek “cm” cinsinden kaydedildi.

Çalışmamızın yürütülebilmesi için; KTÜ Tıp Fakültesi, Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu’ndan 2014/36 dosya numarası ve 08 numaralı karar ile onay alınmıştır (Bkz. Etik Kurul Onayı).

5.2.2. Oral Trigliserid Tolerans Testinin (OTTT) Uygulanması

OTTT’i Cortes ve ark. (51) ile Patsch ve ark. (52)’in uygulamaları temel alınarak, toplumsal gıda tüketim çeşidi ve tolere edebilirlik göz önünde bulundurularak yapıldı. Yağ yükleme öğünü yukarıdaki orijinal çalışmalarda hafif değişiklikler yapılarak hazırlandı. Bu amaçla, tost ekmeği, kaşar peyniri ve tereyağı kullanılarak tost hazırlanıp ayran eşliğinde 15-20 dakikada tüketilmesi sağlandı. OTTT yağlı öğünü; %24.1 karbohidrat, %62.5 yağ, %13.4 proteinden oluşmakta olup 1100 kcal değerindedir. Toplamda 80 g yağ içermektedir.

Gönüllülere 12 saatlik açlık dönemini takiben sabah saat 08:00 ila 09:00 arasında OTTT uygulandı.

Kan örnekleri açlık, 2. , 4. ve 6. saatlerde, antikoagülsüz seperatör jelli tüplere ve antikoagülan olarak etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) içeren tüplere alındı. Bu süre içinde kişilere günlük sürdürdükleri aktivitelerinde bir değişiklik yapmadan devam etmeleri, yatarak istirahat ve aşırı egzersiz durumlarından kaçınmaları öğütlenerek, sadece su almalarına müsaade edildi. Alınan kan örnekleri, 3000 rpm ’de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası serum ve plazma örnekleri 1 mL’lik ependorf tüplerine aktarıldı. Biyokimyasal analizler yapılana kadar -80°C’ de muhafaza edildi.

Açlık, 2. , 4. ve 6. saatlerde ölçülen TG düzeylerine göre çizilen grafikte, AUC (mg.h/dL) değeri yamuk alanına (trapezoid kuralı) göre hesaplandı.

Bu hesaplamadan elde edilen AUC değerlerine göre; toplam çalışma grubu (n=87), kadın çalışma grubu (n=39) ve erkek çalışma grubu (n=48) kendi içinde üç eşit alt gruba ayrıldı. Buna göre; AUC değerleri düşük olan kişiler 1. grupta, orta düzeyde olan kişiler 2. grupta, yüksek olan kişiler 3. grupta yer almaktadır.

5.2.3. Lipid Parametrelerinin Ölçülmesi

Serum numunelerinde, Total kolesterol (TK), Trigliserid (TG), HDL kolesterol (HDL-K), LDL kolesterol (LDL-K) düzeyleri 12 saatlik açlık serumunda ölçülürken, TG seviyeleri postprandiyal, 2. , 4. ve 6. saatlerdeki numunelerde de ölçüldü. Sözü geçen parametrelerin ölçümleri Roche Cobas 8000 Modüler klinik kimya oto analizöründe, orijinal Roche kitleri kullanılarak enzimatik kolorimetrik olarak ölçüldü. TG, TK, HDL-K ve LDL-K değerleri kolorimetrik enzimatik yöntem kullanılarak belirlendi. Tüm ölçümler klinik biyokimya laboratuvarının rutin kalite kontrollerini takiben aynı anda çalışılmıştır.

5.2.4. Eritrosit Membranının Elde Edilmesi

Eritrosit membranlarının elde edilmesi için modifiye H.Hamaguchi ve H. Cleve yöntemi modifiye kullanıldı (53). Etilen diamin tetraasetik asit içeren antikoagülanlı kan 3000 rpm’de 10 dk. santrifüjlendi. Üst kısmında kalan plazma ve lökosit tabakası alındı. Daha sonra eritrositler, % 0.9 NaCl-5 mM Tris-SO₄ (pH = 7.4) tamponu kullanılarak üç kez süspansiyon yapıldı. Her süspansiyon 3000 rpm’de 10 dk santrifüj edildi. Bu yıkama işlemi sonucunda elde edilen eritrosit paketleri yaklaşık 5 hacim 10 mM Tris-0.1 mM EDTA-SO₄ (pH = 7.4) ile süspanse edildi. İlk süspansiyon 13000 rpm’de 20 dk. santrifüjlendi. Bu şekilde eritrositler hemoliz edildi. Daha sonra yine aynı tampon kullanılarak yapılan süspansiyonlar 20000 rpm’de 10’ar dakika santrifüjlendi. Bu şekilde 6-8 kez yıkama işlemi yapılarak hemogloblin uzaklaştırıldı. Elde edilen eritrosit membranları -80°C’de saklandı.

Kullanılan Çözeltiler:

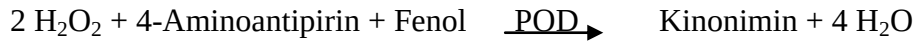
1- % 0.9 NaCl-5mM Tris-H₂SO₄ (pH = 7.4): 9 g NaCl, 750 mL deiyonize suda çözüldü. Üzerine 0.606 g Tris eklendi ve bu çözeltide çözüldü. 0.5 M H₂SO₄ ile pH 7.4'e ayarlandı. Son hacim distile su ile 1000 mL'ye tamamlandı.

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

5.2.5. Eritrosit Membranlarında Kolesterol Tayini

İzole edilen eritrosit membranlarında total kolesterol ölçümü Beckman Coulter AU5800 klinik kimya otoanalizöründe, orijinal kitler kullanılarak enzimatik kolorimetrik olarak ölçüldü. Bu yöntemde; numunedeki kolesterol esterleri kolesterol esteraz (CHE) tarafından hidrolize uğratılır. Ortamdaki ve açığa çıkan serbest kolesterol, kolesterol oksidaz (CHO) tarafından kolesten-3-one'a okside edilir ve hidrojen peroksit (H₂O₂) açığa çıkar. Peroksidaz (POD) mevcudiyetinde, H₂O₂ kinonimin üretecek şekilde, 4-aminoantipirin ve fenol ile oksidatif olarak bağlanır.

Oluşan kırmızı kinonimin boyası, absorbanstaki bir artışla birlikte 540-600 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülebilir.



Çalışmanın intra-assay varyasyon katsayısı (%CV); 40 mg/dl eritrosit membran kolesterolüne sahip numune için (n=10) 2.7 ve 100 mg/dl eritrosit membran kolesterolüne sahip numune için (n=10) 2.8 olarak bulundu.

5.2.6. Eritrosit Membranlarında Protein Tayini

İzole edilen eritrosit membranlarındaki protein tayini Bradford metodu (54) ile yapıldı. Bu metodun prensibi; organik bir boya olan Coomassie Brilliant Blue G250' nin fosforik asitli ortamda proteinlere bağlanması ve oluşan mavi renkli kompleksin 600 nm' de maksimum absorbanans göstermesi esasına dayanmaktadır.

Kullanılan Çözeltiler

1. Bradford reaktifi: 10 mg Coomassie Brilliant Blue G-250 5 mL %95' lik etanolde çözüldükten sonra üzerine 10 mL %85' lik H₃PO₄ eklendi. Son hacim distile su ile 100 mL'ye tamamlandı.

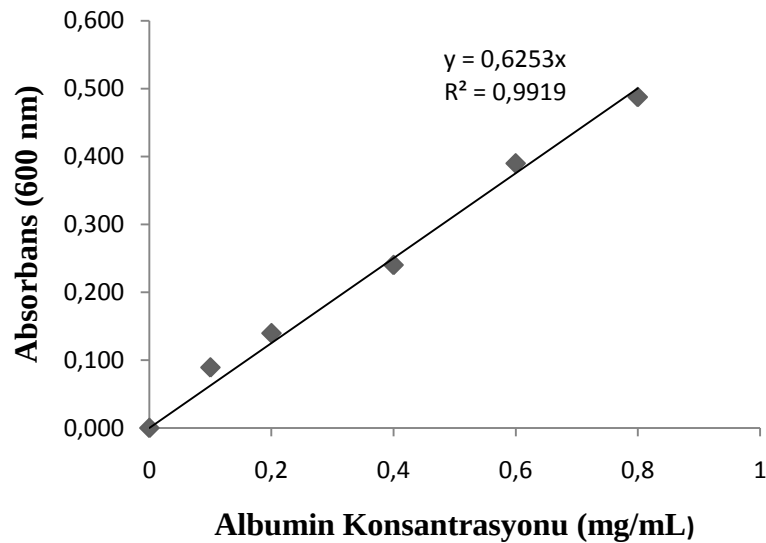
2. Standartlar: Sığır Serum Albümini: 1 mg/mL, 0.8 mg/mL, 0.6 mg/mL, 0.4 mg/mL, 0.2 mg/mL ve 0.1 mg/ml konsantrasyonlarında albümin standartları hazırlandı.

Bradford metodunun hassasiyeti 1-100 µg arasındadır. Bu nedenle izole edilen eritrosit membranları 5 kat distile su ile seyreltilmiştir. Aşağıdaki tabloya göre pipetlemeler yapıp 600 nm' de absorbansları okunarak standart grafik yardımıyla sonuçlar bulunmuştur.

Tablo 4. Protein tayini (Bradford) deney basamakları

	Kör (µL)	Standart (µL)	Numune (µL)
Distile Su	10	-	-
Standart	-	10	-
Numune	-	-	10
Bradford Reaktifi	100	100	100
Oda sıcaklığında 10 dk. bekletildi.			
600 nm' de absorbansları okundu.			

Şekil 7. Protein standart grafiği



Çalışmanın intra-assay varyasyon katsayısı (%CV); 0.8 mg/mL konsantrasyondaki albumin standardı için (n=10) 2.3, 0.2 mg/mL konsantrasyondaki albumin standardı için (n=10) 3.9, 0.7 mg/mL konsantrasyondaki izole eritrosit membranı için (n=10) 2.1 ve 0.1 mg/mL konsantrasyondaki izole eritrosit membranı için (n=10) 7.6 olarak bulundu.

5.3. İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen veriler, normal dağılıma uyan parametreler için; aritmetik ortalama ve standart sapma ($X \pm \text{Standart Sapma}$), normal dağılıma uymayan parametreler için, %95 güven aralığında (CI %95), medyan ve çeyrekler açıklığı (IQR) [$X (a-b)$] olarak ifade edildi. İstatistiksel olarak verilerin normal dağılıma uygunluğu “Kolmogorov-Smirnov” testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyanlarda ortalamalar arasındaki farkın önemliliğini analiz etmek için One-Way ANOVA ve Student-t testi, uymayanlarda ise Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Üçten fazla bağımsız grupların değerlendirmesi; parametrik değerlerde; ANOVA testi ve grup içindeki posthoc değerlendirmelerde Tukey testi ve Tamhane testi, parametrik olmayanlarda; Kruskal Wallis testi ve grup içindeki posthoc değerlendirmelerde Mann Whitney-U testi uygulandı. Parametreler arasındaki ilişki “Pearson” veya “Spearman” korelasyon testi kullanılarak incelendi. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1. Tüm Çalışma Gruplarına Ait AUC Değerleri

AUC değerlerine göre, toplam çalışma grubu, kadın çalışma grubu ve erkek çalışma grubu kendi içlerinde üç eşit alt gruba ayrıldı. Buna göre; AUC değerleri düşük olan kişiler 1. grupta, orta düzeyde olan kişiler 2. grupta, yüksek olan kişiler 3. grupta yer almaktadır.

Tüm çalışma gruplarının kendi içlerinde OTTT' ye göre sınıflandırılan üç alt gruplarına ait AUC değerleri ortalama $\pm$ standart sapma (minimum-maksimum değerleri) şeklinde Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Tüm çalışma gruplarının OTTT' ye göre ayrılan üç alt gruplarına ait AUC (mg.h/dL) değerleri

Parametreler	1.Grup	2.Grup	3.Grup
	n=29	n=29	n=29
Toplam Çalışma Grubu (n=87)	516 $\pm$ 90 (384-668)	851 $\pm$ 124 (678-1055)	1747 $\pm$ 583 (1065-3224)
	n=13	n=13	n=13
Kadın Çalışma Grubu (n=39)	447 $\pm$ 46 (388-523)	638 $\pm$ 67 (528-761)	1237 $\pm$ 592 (761-2596)
	n=16	n=16	n=16
Erkek Çalışma Grubu (n=48)	671 $\pm$ 159 (384-926)	1127 $\pm$ 150 (962-1406)	1968 $\pm$ 595 (1415-3224)

6.2. Kadın ve Erkek Çalışma Gruplarına Ait Ortalama Değerler

Kadın ve erkek çalışma gruplarına ait ortalama değerler Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6 . Kadın ve erkek çalışma gruplarına ait ortalama değerler

Parametreler	Kadın (n=39)	Erkek (n=48)	P
Yaş (yıl)	25.9 ± 8.6	33.5 ± 10.6	0.000*
Boy (cm)	162.3 ± 6.2	175.2 ± 7.8	0.000
Kilo (kg)	62.9 ± 13.5	81.7 ± 13.4	0.000
VKİ (kg/m ²)	23.9 ± 4.7	26.7 ± 3.9	0.003
Bel/Kalça	0.8 ± 0.07	0.9 ± 0.06	0.000
Vücut Yağ Oranı (%)	26.3 ± 8.1	20.7 ± 6.7	0.000
TG (mg/dL)	85 ± 52	129 ± 77	0.000*
TK (mg/dL)	179 ± 36	201 ± 50	0.024
LDL-K (mg/dL)	96 ± 29	126 ± 42	0.000
HDL-K (mg/dL)	61 ± 13	45 ± 9	0.000
AUC (mg.h/dL)	774 ± 479	1255 ± 650	0.000*
EMK (µg/mg protein)	217 ± 29	236 ± 63	0.149*

P; "Student t-testi" ne göre verilmiştir.

*; P değeri "Mann Whitney U testi" ne göre verilmiştir.

Çalışmaya katılan erkeklerin yaşı, boyu, kilosu, VKİ ve bel/kalça oranı kadınlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Vücut yağ oranı ise kadınlarda erkeklerden anlamlı olarak yüksektir

Lipid değerlerine bakıldığında, kadın ve erkekler arasında, TG, TK, LDL-K, HDL-K ve AUC değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmuştur. HDL-K erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak düşüktür. AUC, TG, TK, LDL-K düzeyleri erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak yüksektir.

Çalışmaya katılan kadın ve erkekler arasında, eritrosit membran kolesterol (EMK) değerleri açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

6.3. OTTT Cevabına Göre Üç Alt Gruba Ayrılan Toplam Çalışma Grubunun Ortalama Değerleri

OTTT cevabına göre üç alt gruba ayrılan toplam çalışma grubunun ortalama değerleri tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. OTTT cevabına göre üç alt gruba ayrılan toplam çalışma grubunun antropometik ve lipid değerleri

Parametreler	1.Grup	2.Grup	3.Grup	P
Yaş (yıl)	24.7 ± 9.4	27.5 ± 7.4	38.3 ± 8.9 ^{a,b}	0.000
Boy (cm)	167 ± 9.7	168 ± 8.5	173 ± 8.9 ^a	0.025
Kilo (kg)	64.3 ± 12.4	69.9 ± 14.8	85.4 ± 14.6 ^{a,b}	0.000
VKİ (kg/m ²)	23.1 ± 3.5	24.6 ± 4.2	28.5 ± 4.1 ^{a,b}	0.000
Bel/Kalça	0.78 ± 0.07	0.84 ± 0.08 ^a	0.93 ± 0.06 ^{a,b}	0.000
Vücut Yağ Oranı (%)	23.1 ± 8.1	21.2 ± 7.3	25.5 ± 6.9 ^b	0.102
TG (mg/dL)	60 ± 15	84 ± 19	183 ± 75 ^{a,b}	0.000
TK (mg/dL)	164 ± 29	184 ± 24	226 ± 53 ^{a,b}	0.000
LDL-K (mg/dL)	87 ± 23	107 ± 21 ^a	144 ± 44 ^{a,b}	0.000
HDL-K (mg/dL)	61 ± 13	54 ± 12	42 ± 10 ^{a,b}	0.000
EMK (µg/mg protein)	208 ± 34	230 ± 32 ^a	245 ± 73 ^a	0.008*

P; "One way ANOVA testi" ne göre verilmiştir.

Grup içindeki posthoc değerlendirmeler "Tukey" testi ve "Tamhane" Testi ile yapılmıştır. a: 1. gruptan anlamlı farklı, b: 2. gruptan anlamlı farklı,.

*; P değeri "Kruskal- Wallis testi" ne göre verilmiştir.

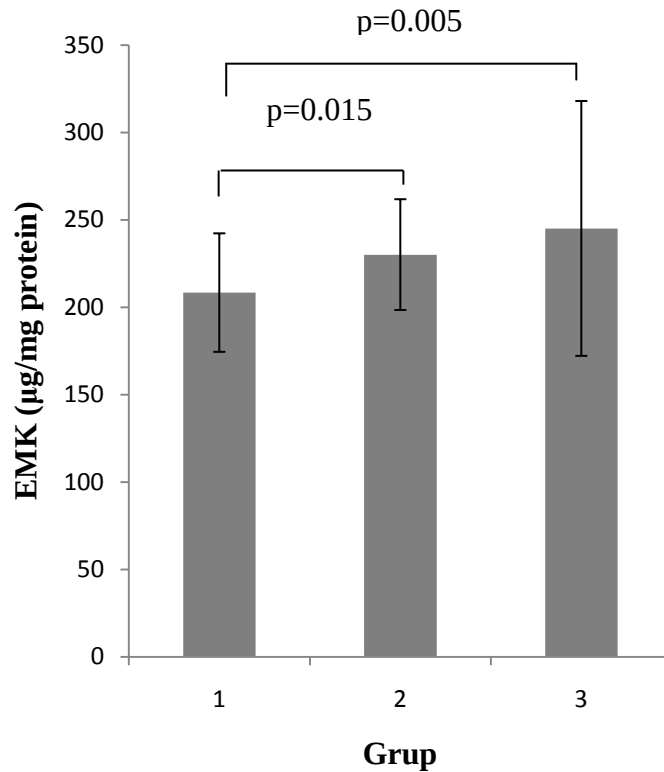
Antropometrik değerlere bakıldığında, gruplar arasında anlamlı fark görülmektedir. Buna göre, yaş, kilo, VKİ ve bel/kalça oranı; 3. grupta 2. gruba ve 1. gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Boy; 3. grupta 1. gruba göre anlamlı

olarak yüksektir. Yağ oranı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Lipid ve lipoprotein parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. 3. grupta TG, TK ve LDL-K değerleri 1. gruba ve 2. gruba göre anlamlı olarak yüksekken, HDL-K değerleri anlamlı olarak düşüktür. Ayrıca LDL-K değerleri 3. grupta en yüksek değerde olup, 2. grupta da 1. gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

EMK değerlerine bakıldığında, gruplar arasında anlamlı fark görülmektedir. 2. grupta ve 3. grupta 1. gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur.

OTTT cevabına göre üç alt gruba ayrılan toplam çalışma grubunun EMK değerlerinin ortalama ve standart sapmasının gösterildiği grafik şekil 8' de sunulmuştur.



Şekil 8. OTTT cevabına göre üç alt gruba ayrılan toplam çalışma grubunun EMK değerlerinin karşılaştırılması

6.4. OTTT Cevabına Göre Üç Alt Gruba Ayrılan Kadın Çalışma Grubunun Ortalama Değerleri

OTTT cevabına göre üç alt gruba ayrılan kadın çalışma grubunun ortalama değerleri ve karşılaştırılması Tablo 8' de görülmektedir.

Tablo 8. OTTT cevabına göre üç alt gruba ayrılan kadın çalışma grubunun ortalama değerleri

Parametreler	1.Grup	2.Grup	3.Grup	P
Yaş (yıl)	24.2 ± 7.3	22.9 ± 6.4	30.5 ± 10.2 ^b	0.053
Boy (cm)	162 ± 5.7	161 ± 6.2	164 ± 0.07	0.592
Kilo (kg)	60 ± 9.7	65.2 ± 15.3	63.7 ± 15.3	0.612
VKİ (kg/m ²)	22.7 ± 2.9	25.1 ± 5.4	23.8 ± 5.4	0.459
Bel/Kalça	0.76 ± 0.06	0.77 ± 0.05	0.81 ± 0.09	0.229
Vücut Yağ oranı (%)	25.2 ± 7.2	28.2 ± 8.2	25.6 ± 8.9	0.610
TG (mg/dL)	51 ± 8	74 ± 18 ^a	128 ± 68 ^{a,b}	0.000
TK (mg/dL)	170 ± 29	156 ± 20	211 ± 32 ^{a,b}	0.000
LDL-K (mg/dL)	88 ± 20	83 ± 20	118 ± 32 ^{a,b}	0.001
HDL-K (mg/dL)	66 ± 16	55 ± 7	63 ± 12	0.068
EMK (µg/mg protein)	215 ± 37	208 ± 26	229 ± 21	0.188

P; "One way ANOVA testi" ne göre verilmiştir.

Grup içindeki posthoc değerlendirmeler "Tukey" testi ve "Tamhane" testi ile yapılmıştır. a: 1. gruptan anlamlı farklı, b: 2. gruptan anlamlı farklı.

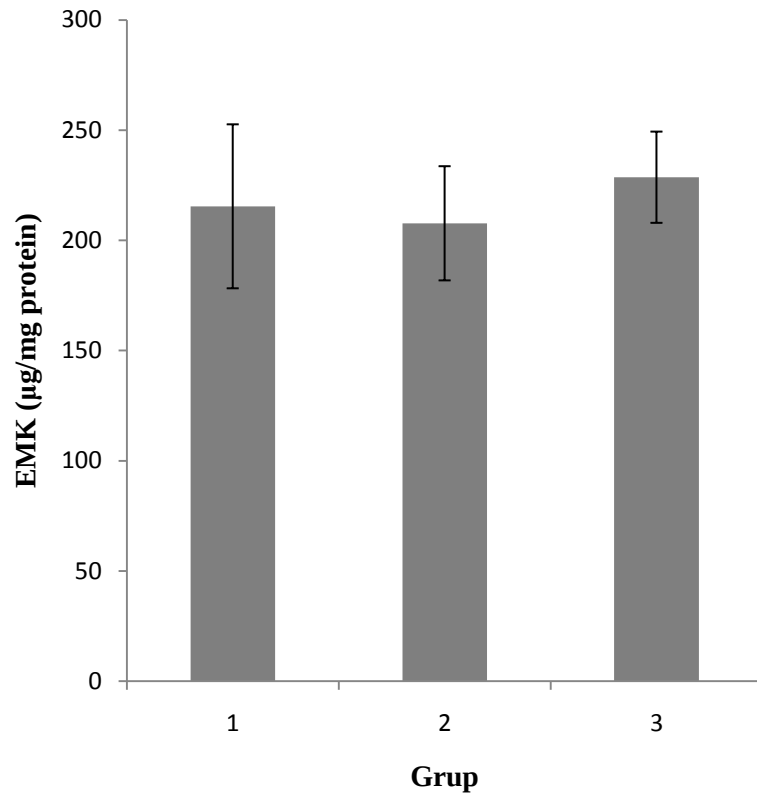
Antropometrik değerlere bakıldığında, kadınlarda üç grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Lipid ve lipoprotein parametrelerine bakıldığında; kadınlarda TG, TK ve LDL-K değerleri 3. grupta 1. ve 2. gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. HDL-K

düzeyleri, 1. grupta diğer gruplara göre daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Kadınlarda, EMK değerleri açısından, gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

OTTT cevabına göre üç alt gruba ayrılan kadın çalışma grubunun EMK değerleri şekil 9' da karşılaştırılmıştır.



Şekil 9. OTTT cevabına göre üç alt gruba ayrılan kadın çalışma grubunun EMK değerlerinin karşılaştırılması

6.5. OTTT Cevabına Göre Üç Alt Gruba Ayrılan Erkek Çalışma Grubunun Ortalama Değerleri

OTTT cevabına göre üç alt gruba ayrılan erkek çalışma grubunun ortalama değerleri ve karşılaştırılması Tablo 9' da görülmektedir.

Tablo 9. OTTT cevabına göre üç alt gruba ayrılan erkek çalışma grubunun ortalama değerleri

Parametreler	1.Grup	2.Grup	3.Grup	P
Yaş (yıl)	27.4 ± 10.4	33.7 ± 9.8	39.4 ± 8.2 ^a	0.004
Boy (cm)	176.9 ± 8.5	177.2 ± 5.6	171.4 ± 8 ^b	0.059
Kilo (kg)	72.6 ± 8.8	88.9 ± 13.9 ^a	83.1 ± 13.3	0.002
VKİ (kg/m ²)	23.4 ± 2.7	28.2 ± 3.6 ^a	28.2 ± 3.6 ^a	0.000
Bel/Kalça	0.87 ± 0.06	0.92 ± 0.04 ^a	0.94 ± 0.06 ^a	0.002
Vücut Yağ oranı (%)	15.5 ± 4.6	22.7 ± 5.3 ^a	23.7 ± 5.1 ^a	0.000
TG (mg/dL)	68 ± 16	113 ± 24 ^a	207 ± 83 ^{a,b}	0.000
TK (mg/dL)	170 ± 28	196 ± 34	236 ± 60 ^{a,b}	0.000
LDL-K (mg/dL)	99 ± 25	125 ± 29	152 ± 49 ^a	0.001
HDL-K (mg/dL)	52 ± 6	43 ± 5 ^a	40 ± 11 ^a	0.000
EMK (µg/mg)	216 ± 29	235 ± 42	258 ± 95	0.169

P; "One way ANOVA testi" ne göre verilmiştir.

Grup içindeki posthoc değerlendirmeler "Tukey" testi ve "Tamhane" testi ile yapılmıştır. a: 1. gruptan anlamlı farklı, b: 2. gruptan anlamlı farklı.

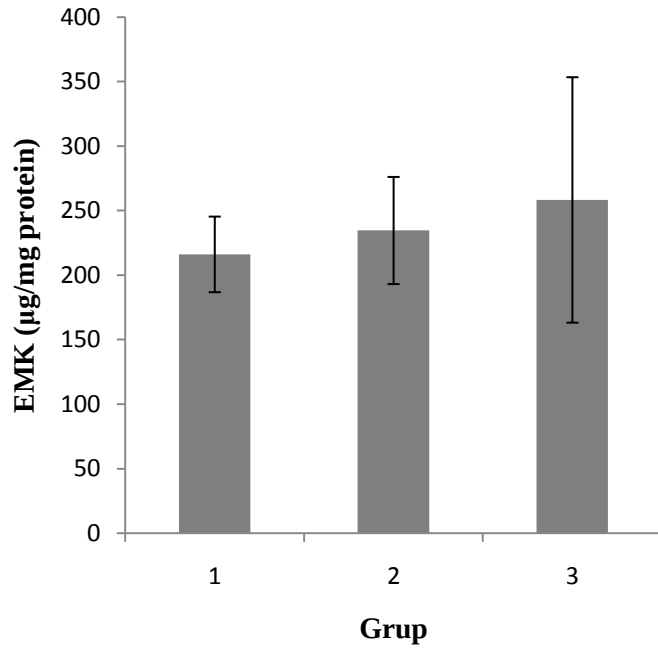
Antropometrik değerlere bakıldığında; erkeklerde gruplar arasında anlamlı fark görülmektedir. Buna göre, VKİ, bel/kalça oranı ve vücut yağ oranı 2. ve 3. grupta, 1. gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yaş 3. grupta 1. gruba göre, kilo ise 2. grupta 1. gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Lipid parametreleri incelendiğinde; erkeklerde gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. TG, TK ve LDL-K değerleri 3. grupta 1. gruba göre anlamlı olarak yüksek olmasına rağmen HDL-K değerleri 3. grupta 1. gruba göre anlamlı olarak düşüktür. Ayrıca TG ve TK değerleri 3. grupta 2. gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu

gözlenmiştir. HDL-K değerleri 3. grupta en düşük değerde olup, 2. grupta da 1. gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Erkeklerde, EMK değerleri 1. gruptan 3. gruba doğru belirgin bir artış göstermesine rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Erkeklerde OTTT cevabına göre sınıflandırılan üç grubunda EMK değerleri şekil 10' da karşılaştırılmıştır.



Şekil 10. OTTT cevabına göre üç alt gruba ayrılan erkek çalışma grubunun EMK değerlerinin karşılaştırılması

6.6. Parametreler Arasındaki Korelasyonlar

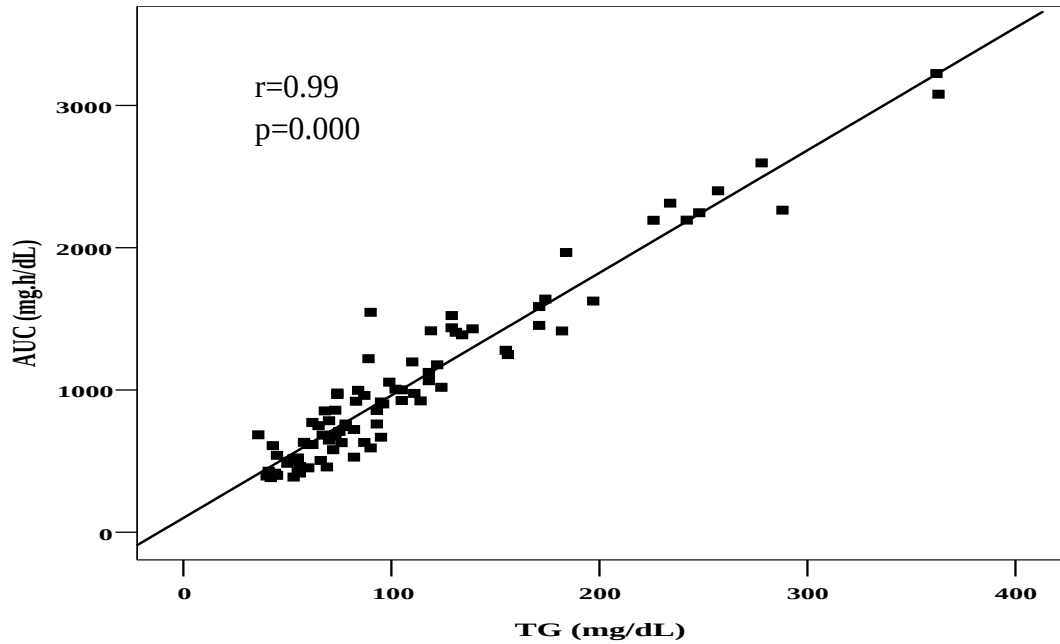
6.6.1. Toplam Çalışma Grubunda Parametreler Arasındaki Korelasyonlar

Toplam çalışma grubunda (n=87), yaş ile sırasıyla kilo ($r=0.46$, $p=0.000$), VKİ ($r=0.51$, $p=0.000$), yağ oranı ($r=0.28$, $p=0.009$), bel/kalça oranı ($r=0.62$, $p=0.000$), TK ($r=0.55$, $p=0.000$) ve LDL-K ($r=0.59$, $p=0.000$) arasında pozitif, HDL-K ($r= -0.31$, $p=0.004$) arasında ise negatif korelasyon bulunmuştur. Kilo ile VKİ ($r=0.87$, $p=0.000$), vücut yağ oranı ($r=0.42$, $p=0.000$), bel/kalça oranı ($r=0.82$, $p=0.000$), TK ($r=0.28$, $p=0.009$) ve LDL-K ($r=0.39$, $p=0.000$) arasında pozitif, HDL-K ($r= -0.60$, $p=0.000$)

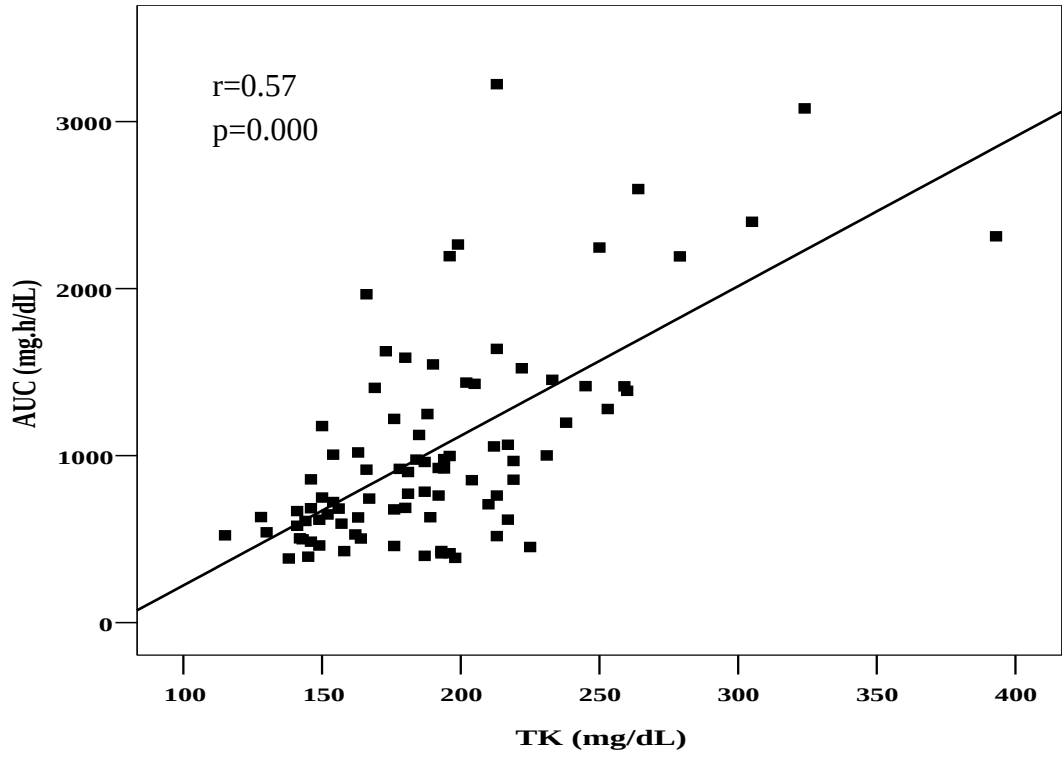
arasında ise negatif korelasyon görülmüştür. VKİ ile vücut yağ oranı ($r=0.69$, $p=0.000$), bel/kalça oranı ($r=0.71$, $p=0.000$), TK ($r=0.29$, $p=0.006$) ve LDL-K ($r=0.39$, $p=0.000$) arasında pozitif, HDL-K ($r= -0.51$, $p=0.000$) arasında ise negatif korelasyon bulunmuştur. Vücut yağ oranı ile bel/kalça oranı ($r=0.22$, $p=0.042$) arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bel/kalça oranı ile TK ($r=0.37$, $p=0.000$) ve LDL-K ($r=0.49$, $p=0.000$) arasında pozitif, HDL-K ($r= -0.63$, $p=0.000$) arasında ise negatif korelasyon görülmüştür. LDL-K ile HDL-K ($r= -0.36$, $p=0.001$) arasında negatif korelasyon bulunmuştur. TG ile yaş ($r=0.48$, $p=0.000$), kilo ($r=0.52$, $p=0.000$), VKİ ($r=0.52$, $p=0.000$), yağ oranı ($r=0.22$, $p=0.047$), bel/kalça oranı ($r=0.22$, $p=0.047$), TK ($r=0.56$, $p=0.000$) ve LDL-K ($r=0.59$, $p=0.000$) arasında pozitif, HDL-K ($r=-0.63$, $p=0.000$) arasında ise negatif korelasyon tespit edilmiştir.

Ayrıca postprandiyal açıdan değerlendirildiğinde, AUC ile yaş ($r=0.57$, $p=0.000$), kilo ($r=0.52$, $p=0.000$), VKİ ($r=0.51$, $p=0.000$), bel/kalça oranı ($r=0.66$, $p=0.000$), TG ($r=0.92$, $p=0.000$), TK ($r=0.57$, $p=0.000$) ve LDL-K ($r=0.62$, $p=0.000$) arasında pozitif, HDL-K ($r= -0.65$, $p=0.000$) arasında ise negatif korelasyon bulunmuştur.

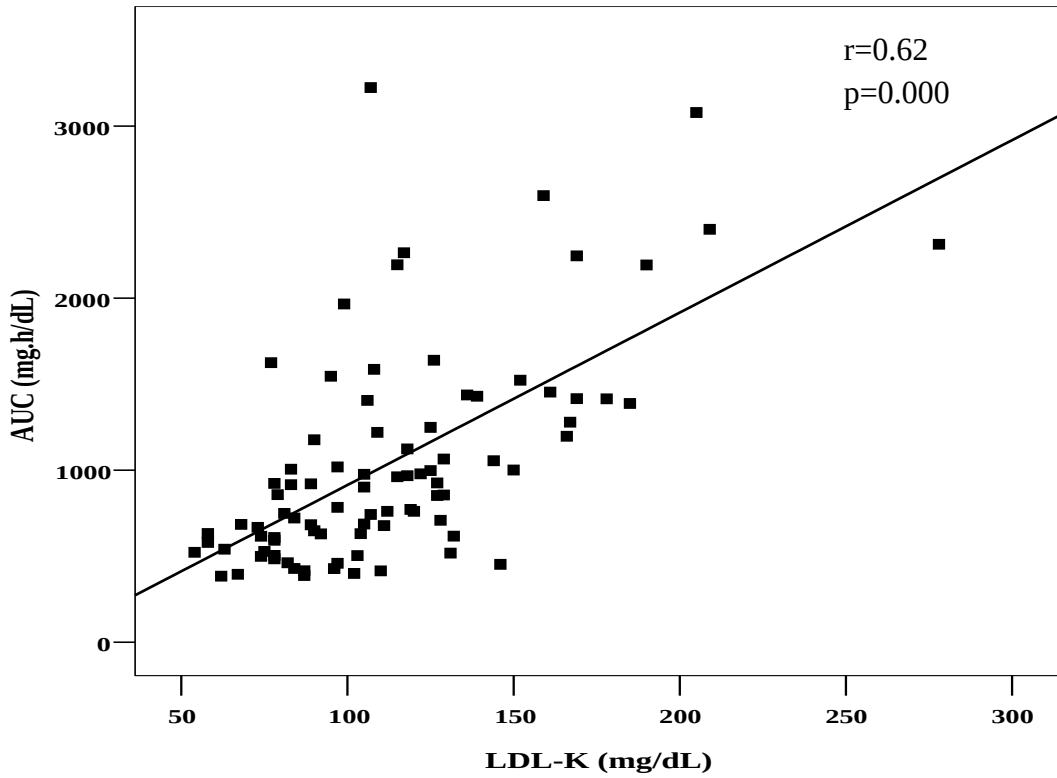
Toplam çalışma grubunda ($n=87$), AUC değerleri ile lipid parametreleri arasındaki korelasyonları gösteren grafikler aşağıda sunulmuştur (şekil 11, 12, 13, 14).



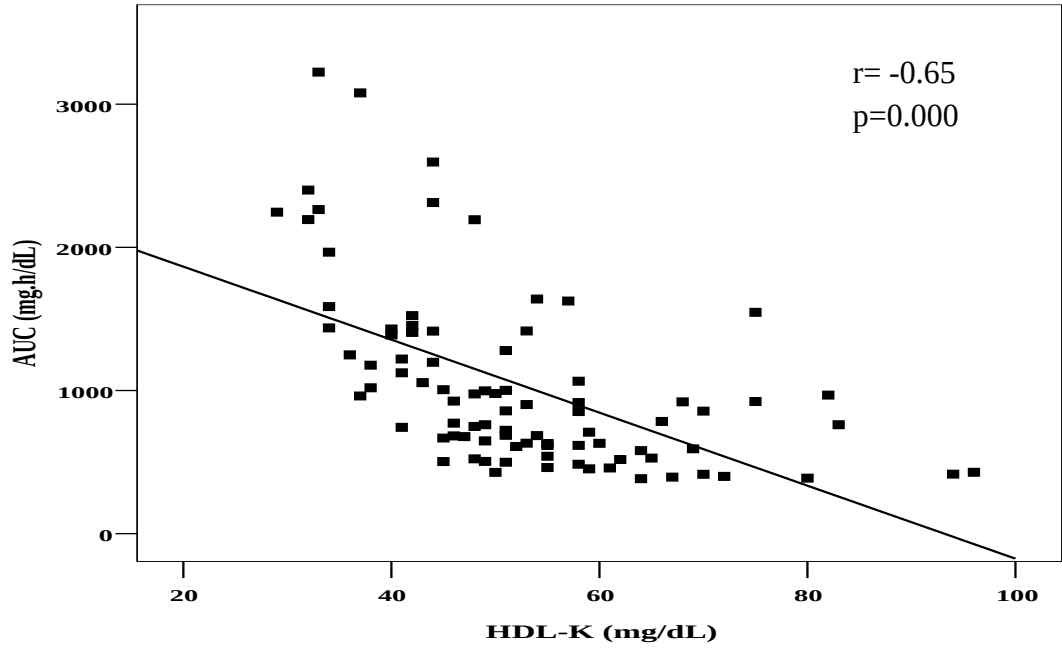
Şekil 11. Toplam çalışma grubunda AUC ile TG arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 12. Toplam çalışma grubunda AUC ile TK arasındaki korelasyon grafiği



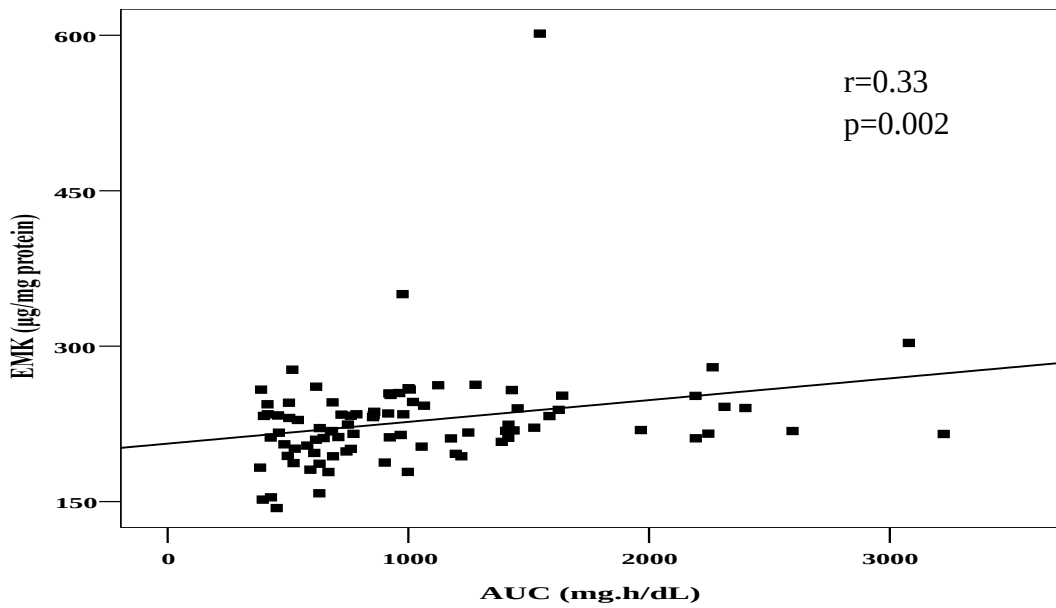
Şekil 13. Toplam çalışma grubunda AUC ile LDL-K arasındaki korelasyon grafiği



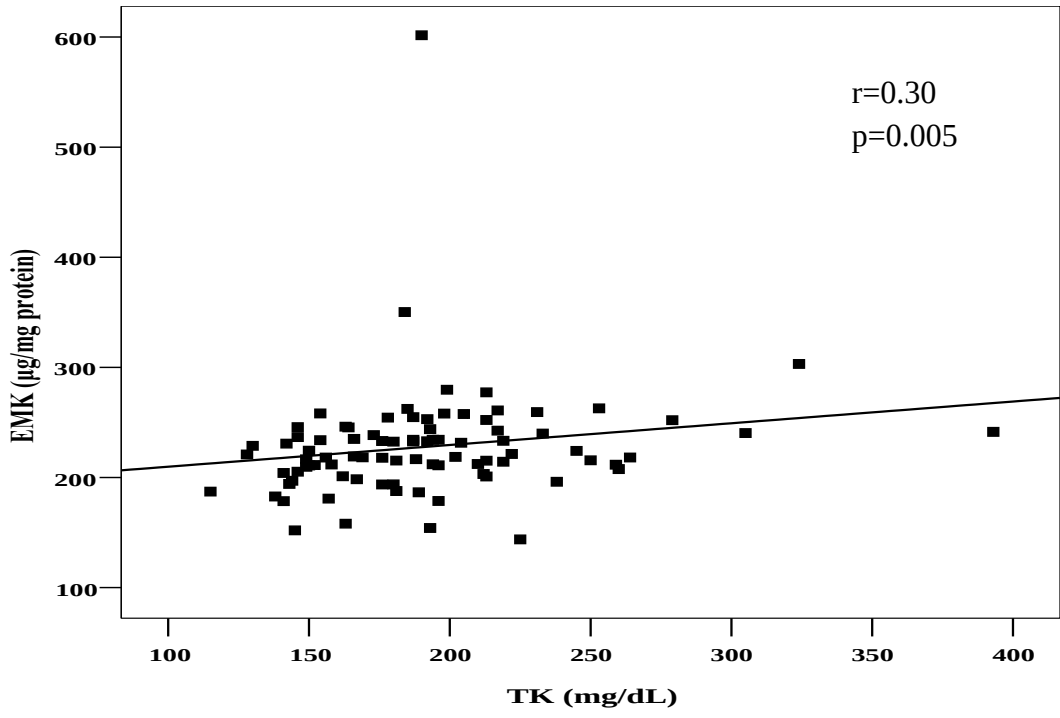
Şekil 14. Toplam çalışma grubunda AUC ile HDL-K arasındaki korelasyon grafiği

EMK ile AUC ($r=0.33$, $p=0.002$), TG ($r=0.26$, $p=0.016$), TK ($r=0.30$, $p=0.005$) ve LDL-K ($r=0.29$, $p=0.007$) arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

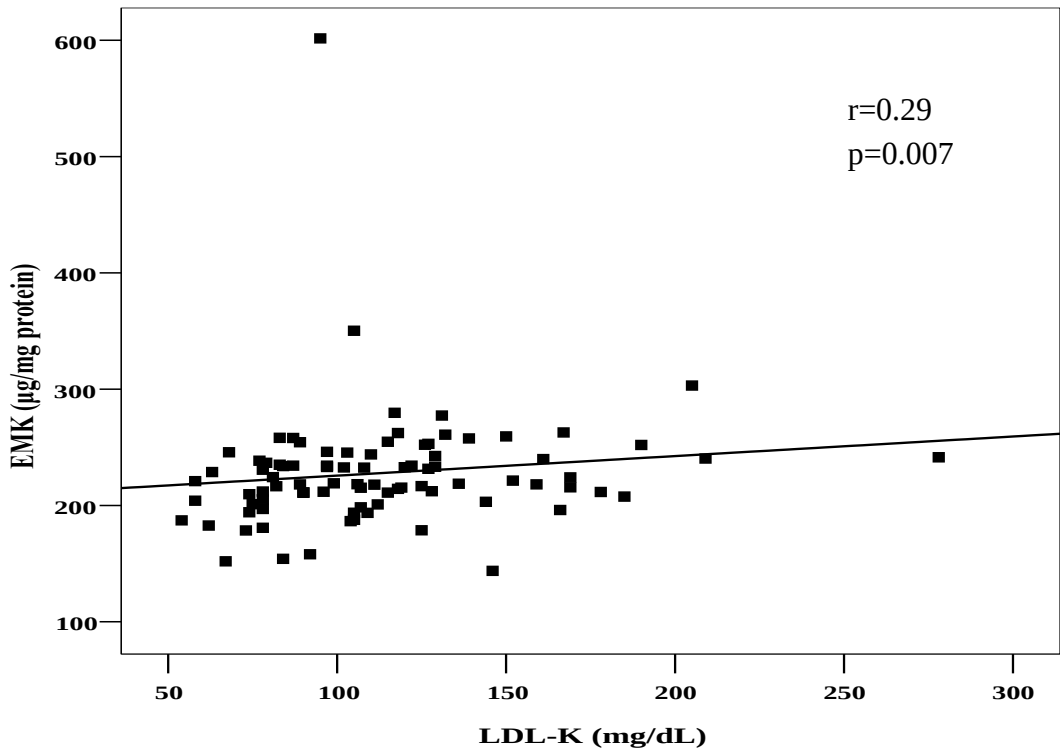
Toplam çalışma grubunda ($n=87$), EMK değerleri ile AUC değerleri ve lipid parametreleri arasındaki korelasyonları gösteren grafikler aşağıda sunulmuştur (şekil 15, 16, 17, 18).



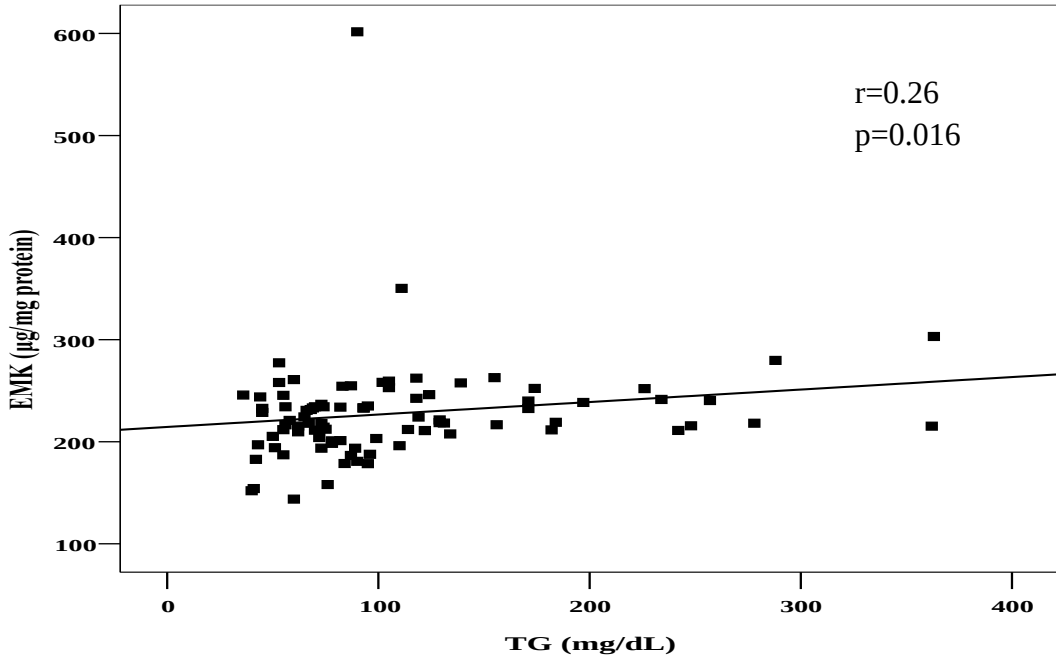
Şekil 15. Toplam çalışma grubunda EMK ile AUC arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 16. Toplam çalışma grubunda EMK ile TK arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 17. Toplam çalışma grubunda EMK ile LDL-K arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 18. Toplam çalışma grubunda EMK ile TG arasındaki korelasyon grafiği

6.6.2. Kadın Çalışma Grubunda Parametreler Arasındaki Korelasyonlar

Kadın çalışma grubunda ($n=39$), yaş ile VKİ ($r=0.36$, $p=0.028$), bel/kalça oranı ($r=0.51$, $p=0.001$), TK ($r=0.37$, $p=0.021$), LDL-K ($r=0.34$, $p=0.036$) ve AUC ($r=0.33$, $p=0.045$) arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Kilo ile VKİ ($r=0.93$, $p=0.000$), vücut yağ oranı ($r=0.95$, $p=0.000$) ve bel/kalça oranı ($r=0.68$, $p=0.000$) arasında pozitif, HDL-K ($r= -0.48$, $p=0.002$) arasında ise negatif korelasyon görülmüştür. VKİ ile vücut yağ oranı ($r=0.93$, $p=0.000$) ve bel/kalça oranı ($r=0.66$, $p=0.000$) arasında pozitif, HDL-K ($r= -0.43$, $p=0.008$) arasında ise negatif korelasyon gözlenmiştir. Vücut yağ oranı ile bel/kalça oranı ($r=0.77$, $p=0.000$) arasında pozitif, HDL-K ($r= -0.53$, $p=0.001$) arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Bel/kalça oranı ile LDL-K ($r=0.40$, $p=0.013$) arasında pozitif, HDL-K ($r= -0.42$, $p=0.009$) arasında negatif korelasyon görülmüştür. TK ile LDL-K ($r=0.92$, $p=0.000$) arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. TG ile TK ($r=0.41$, $p=0.010$) ve LDL-K ($r=0.40$, $p=0.011$) arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. AUC ile yaş ($r=0.33$, $p=0.045$), TG ($r=0.80$, $p=0.000$), TK ($r=0.42$, $p=0.008$) ve LDL-K ($r=0.42$, $p=0.008$) arasında pozitif korelasyon görülmüştür. EMK ile TK ($r=0.40$, $p=0.011$) ve LDL-K ($r=0.41$, $p=0.010$) arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir.

6.6.3. Erkek Çalışma Grubunda Parametreler Arasındaki Korelasyonlar

Erkek çalışma grubunda (n=48), yaş ile kilo ($r=0.32$, $p=0.027$), VKİ ($r=0.46$, $p=0.001$), vücut yağ oranı ($r=0.55$, $p=0.000$), bel/kalça oranı ($r=0.48$, $p=0.001$), TG ($r=0.31$, $p=0.031$), TK ($r=0.53$, $p=0.000$) ve LDL-K ($r=0.54$, $p=0.000$) arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Kilo ile VKİ ($r=0.86$, $p=0.000$), vücut yağ oranı ($r=0.81$, $p=0.000$) ve bel/kalça oranı ($r=0.70$, $p=0.000$) arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir. VKİ ile vücut yağ oranı ($r=0.93$, $p=0.000$), bel/kalça oranı ($r=0.78$, $p=0.000$), TG ($r=0.37$, $p=0.010$), TK ($r=0.35$, $p=0.015$) ve LDL-K ($r=0.38$, $p=0.009$) arasında pozitif, HDL-K ($r= -0.37$, $p=0.012$) arasında ise negatif korelasyon bulunmuştur. Vücut yağ oranı ile bel/kalça oranı ($r=0.79$, $p=0.000$), TG ($r=0.43$, $p=0.003$), TK ($r=0.45$, $p=0.002$) ve HDL-K ($r=0.46$, $p=0.001$) arasında pozitif, HDL-K ($r= -0.34$, $p=0.018$) arasında ise negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bel/kalça oranı ile TG ($r=0.30$, $p=0.040$) arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. TG ile TK ($r=0.59$, $p=0.000$) ve LDL-K ($r=0.51$, $p=0.000$) arasında pozitif, HDL-K ($r= -0.63$, $p=0.000$) arasında ise negatif korelasyon görülmüştür. TK ile LDL-K ($r=0.98$, $p=0.000$) arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Ayrıca AUC ile yaş ($r=0.35$, $p=0.016$), VKİ ($r=0.41$, $p=0.004$), yağ oranı ($r=0.48$, $p=0.001$), bel/kalça oranı ($r=0.39$, $p=0.007$), TG ($r=0.96$, $p=0.000$), TK ($r=0.61$, $p=0.000$) ve LDL-K ($r=0.52$, $p=0.000$) arasında pozitif, HDL-K ($r= -0.59$, $p=0.000$) arasında ise negatif korelasyon belirlenmiştir. Ancak erkeklerde, EMK değerleri ile bu çalışmada değerlendirilen diğer parametreler arasında herhangi bir anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Postprandiyal lipemi terimi ilk olarak Zilversimit tarafından tanımlanmıştır. Zilversimit, 1979' da, postprandiyal şilomikronların (ŞM) ailesel hiperlipoproteinemiye sahip olmayan kişilerde, aterogenezin temel nedeni olduğunu ortaya koyan bir rapor yayınlamıştır (7). Bu tarihten sonra bu konu üzerinde çalışmalar yapılmış ve postprandiyal ŞM' ların ve ŞM remnantlarının aterogeneze yol açtığı hipotezi geniş ölçüde kabul görmüştür (30). Remnant lipoproteinlerin monositler, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri gibi damar yapısındaki hücreleri direkt olarak etkileyip aterogeneze rol aldıkları yapılan çalışmalarla desteklenmektedir (55). Remnant lipoproteinlerin ateroskleroza başlattığı, endotel fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri olduğu, aterojenik küçük ve yoğun LDL ile ve ayrıca Faktör VII, PAI-1 ve CRP gibi protrombotik ve proinflamatuvar biyobelirteçler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7). Bu nedenlerle, yağdan zengin bir yemekten 3-4 saat sonra maksimum seviyeye ulaşan postprandial TG değerlerinin, açlıkta ölçülen TG'e oranla daha doğru bilgi verebileceği ileri sürülmektedir. Yapılan çalışmalarda, postprandiyal dislipidemi ile aterosklerotik hastalıklar, özellikle de KAH arasındaki ilişkiyi belirlenmiştir (34).

Yemek sonrası TG değerlerinin 8-12 saatlik süre sonunda açlık seviyesine geldiği ve toplumumuzdaki kişilerin gün içinde üç veya daha fazla günlük öğün tükettiği düşünüldüğünde, günün yaklaşık 18 saat gibi büyük bir kısmı postprandiyal TG düzeylerinde geçirilmektedir. Dolayısı ile kişiler aterojenik yapısı yüksek olan postprandiyal lipemi tablosuyla günün büyük bir kısmında karşı karşıya kalmaktadırlar. Özellikle yüksek postprandiyal TG düzeyine sahip olan kişilerin bu aterojenik partiküllere ve etkilere daha yoğun maruz kalacağı ve etkileneceği kaçınılmazdır (56).

Yapılan çalışmalar tokluk TG düzeylerinin ve hipertrigliserideminin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermiştir (8-11). 1974-2007 yılları arasında, 42 600 kadın ve 43 661 erkek olmak üzere toplam 86 261 kişinin katılımıyla gerçekleşen "Norwegian Counties Study" ardı ardına yapılan üç kardiyovasküler araştırmayı içeren prospektif kohort çalışmasında tokluk TG düzeylerinin KAH görülme riski ile pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur (8). Aynı şekilde, 26 kohort çalışmasından

oluşan "Asia Pacific Cohort Studies Collaboration Study" adlı çalışmada tokluk TG konsantrasyonlarının, açlık TG konsantrasyonlarına göre vasküler olay sıklığında daha güçlü bir belirleyici olduğu bulunmuştur (9). "Women's Health Study" prospektif kohort çalışmasında 26 509 sağlıklı Amerikan kadınında, 11.4 yıl süreyle kalp hastalıkları gelişimi ve kardiyovasküler ölümler değerlendirilmiştir. Analizlerde, hem açlık hem de tokluk TG düzeylerinin, yaş, kan basıncı, sigara içimi ve hormon replasman tedavisi faktörleri göz önüne alınıp düzeltilindiğinde, gelişecek kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bir sonraki düzeyde kolesterol ve HDL-K düzeltmeleri yapıldığında, açlık TG düzeylerindeki bu ilişkinin oldukça zayıfladığı gözlenmiştir. Oysa tokluk TG düzeyleri tüm parametreler göz önüne alınıp düzeltilindiğinde bile gelişecek kardiyovasküler olaylarla kuvvetli bağımsız bir ilişki gösterdiği belirlenmiştir. (10). "Copenhagen City Heart Study" prospektif çalışmasında multivaryant analiz sonrası açlık TG düzeylerinin her iki cinsten gelişecek vasküler olaylar için önemli bir belirleyicilik gösterdiği bulunmuştur. Alt grup analizlerinde bu etkilerin kadınlarda daha belirgin olduğu tespit edilmiştir. Copenhagen bulgularında, en yüksek risk, en yüksek postprandiyal TG düzeyi olan kişiler arasında gözlenmiştir (11).

Postprandiyal lipemi ile eritrosit membran kolesterol seviyesi arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladığımız bu çalışma sağlıklı gönüllü şahıslar üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya, yaşları 18 ile 55 arasında değişen, 39 kadın, 48 erkek olmak üzere toplam 87 kişi katılmıştır. Şahıslara, toplumsal gıda tüketim çeşidi ve tölere edebilirlik göz önünde bulundurularak, OTTT uygulanmıştır.

Çalışmamızda katılan şahıslar, yağlı bir diyet ile oluşturulan postprandiyal lipemi seviyelerine göre düşük, orta ve yüksek şeklinde sınıflandırılarak, grupların eritrosit membran kolesterol seviyeleri değerlendirildi.

TG düzeyleri, tokluk durumuna çok fazla değişiklik gösterdiğinden, postprandiyal lipemik cevabın standart olarak ölçülebilmesi için OTTT geliştirilmiştir. Bunun için farklı çalışmalarda, farklı yağlı yiyecekler kullanılmıştır (57). Kullanılması gereken toplam yağ miktarını belirleyebilmek için sağlıklı gönüllüler üzerinde doza bağlı çalışmalar yapılmıştır (58-60). Bu çalışmalarda çok düşükten (5 g), orta düzeye (30-70 g), ve çok yükseğe (140 g) doğru değişen miktarlarda yağ kullanılmış

ve orta düzeydeki miktarların kullanılmasıyla postprandiyal TG değerlerinin altı saatlik bir zaman diliminde çan eğrisi gösterdiği bulunmuştur. Sağlıklı kişilerle yapılan 113 klinik çalışmanın yer aldığı meta analiz verilerine göre, OTTT' nin 70-80 g yağ içermesi gerektiği rapor edilmiştir (61). Birçok insanın normal günlük tüketimi düşünüldüğünde bu miktar tolere edilebilir bir miktar olmaktadır (62). Yaptığımız çalışmada, literatürle uyumlu olarak uyguladığımız OTTT'de kullandığımız test yiyeceği toplamda 80 g yağ içermektedir.

OTTT ile postprandiyal lipemik cevabı belirleyebilmek için test öncesi ve test sonrasında kan örnekleri alınıp TG düzeylerinin ölçülmesi gerekmektedir. Sağlıklı kişilerle yapılan 113 klinik çalışmanın yer aldığı meta analiz verilerine göre, OTTT'nden sonraki 4. ve 6. saatlerdeki TG konsantrasyonları postprandiyal lipemik cevabı temsil etmektedir (61). Daha önce yapılan çalışmalar ile de postprandiyal TG cevabın en iyi göstergesinin 4. saatteki TG konsantrasyonları olduğu gösterilmiştir (11, 63). Büyük çalışmalarından biri olan “Women’s Health Study” prospektif kohort çalışmasında postprandiyal 2. ve 4. saatlerde ölçülen TG değerlerinin KVVH riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). “Copenhagen City Heart Study” prospektif çalışmasında TG düzeylerinin postprandiyal 4. saatte en yüksek seviyeye ulaştığı rapor edilmiştir (11). 2010 yılında yapılan uzman paneline göre, özellikle büyük gruplarla yapılan çalışmalarda, test sonrası bir noktada kan almanın bu işlemi kolaylaştıracağı, bu nokta için de en uygunu postprandiyal TG ölçümünü en iyi şekilde yansıtabilecek olan test sonrası 4. saat olacağı önerilmiştir (33). Yaptığımız çalışmada, kan örnekleri OTTT' i öncesi ve sonrası 2. , 4. ve 6. saatlerde alındı.

Çalışmada, antropometrik değerler erkeklerde, kadınlardan anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Çalışmaya katılan erkeklerin yaşı, boyu, kilosu, VKİ ve bel/kalça oranı kadınlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Vücut yağ oranı ise kadınlarda erkeklerden anlamlı olarak yüksektir. Açlık lipid parametreleri kıyaslandığında da kadın ve erkeklerde anlamlı farklılıklar görülmektedir. TG, TK, LDL-K düzeyleri erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak yüksektir. HDL-K düzeyleri beklenildiği üzere ve literatürle uyumlu olarak kadınlarda erkeklerden daha yüksektir (64). Yaptığımız çalışmada, zamana bağlı TG değişimini gösteren ve postprandiyal lipemi değerlendirmesini yansıtan AUC değerleri, beklendiği üzere kadınlarda erkeklere göre

anlamli olarak dūŖŖktūr. Bu, yapısāl ve hormonal etkenler dūŖŖnūldūđŖnde beklenen bir sonuētur.

ēalıŖmaya katılan kiŖiler arasında kıyaslama yapabilmek iēin, AUC değerlerini gōz Ŗnūne alarak toplam ēalıŖma grubunu Ŗē alt gruba ayırarak inceledik. AUC değerleri dūŖŖk olanlar 1. grupta , orta derecede olanlar 2. grupta, yŖksek olanlar ise 3. grupta yer almaktadır. Antropometrik değerlere bakıldıđŖnda, yaŖ, kilo, VKİ ve bel/kalēa oranı bakımından gruplar arasında anlamli fark olup, bu değerler 3. grupta 1. gruba ve 2. gruba gōre anlamli olarak yŖksek bulunmuŖtur. Lipid parametreleri aēısından da gruplar arasında anlamli fark bulunmuŖtur. 3. grupta TG, TK ve LDL-K değerleri 1. gruba ve 2. gruba gōre anlamli olarak yŖksekken, HDL-K değerleri anlamli olarak dūŖŖktūr. LDL-K değerleri 3. grupta en yŖksek değerde olup, 2. grupta da 1. gruba gōre anlamli olarak yŖksek bulunmuŖtur. Toplam ēalıŖma grubunda parametreler arası korelasyonlar incelendiđŖnde aēlık TG dŖzeyleri ve postprandiyl lipemik cevabı yansıtan AUC değerleri ile kilo, VKİ, yaē oranı, bel/kalēa oranı, TK ve LDL-K arasında pozitif korelasyon, HDL-K arasında ise negatif korelasyon gōrŖlmŖŖtur.

Kadın ve erkekler arasında gerek antropometrik değerler gerekse lipid dŖzeyleri ēok farklı olduđŖndan daha doğru analiz edebilmek iēin toplam grup, kadın ve erkek grupları ayrı ayrı ele alarak incelendi. Kadın ve erkek ēalıŖma gruplarını, kendi aralarında, Ŗē alt gruba ayırarak incelendi. Buna gōre, AUC değerleri gōz Ŗnūne alınarak yapılan alt gruplamada, kadınlarda her Ŗē grup arasında antropometrik değerler aēısından anlamli bir fark gōrŖlmemiŖtir. Lipid parametrelerine bakıldıđŖnda ise, TG, TK ve LDL-K Ŗē grup arasında anlamli olarak farklı iken, HDL-K dŖzeyi, beklenildiđŖ Ŗzere, 1. grupta diğer iki gruba gōre yŖksek olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamli değildi. ēok daha fazla sayıda katılımcı ile gerēekleŖtirilen “Women’s Health Study” adlı ēalıŖmada, toplam 6 391 katılımcı, tokluk TG dŖzeylerine gōre Ŗē ayrı gruba bōlŖnmŖŖtur. Bu Ŗē grup biyokimyasal parametreler aēısından karŖılaŖtırılmıŖtır. Buna gōre; TK ve LDL-K dŖzeyleri 3. grupta 1. gruba gōre yŖksekken, HDL-K dŖzeyleri 3. grupta 1. gruba gōre dūŖŖk bulunmuŖtur (10). ēalıŖma sonucu elde edilen bulgular bu ēalıŖma ile benzerlik gōstermektedir. BŖyŖk prospektif ēalıŖmalardan biri olan “Norwegian Counties Study” adlı ēalıŖmada 42 600 kadın ve 43 641 erkek, TG dŖzeyleri ve KVH riski aēısından deđerlendirilmiŖtir. Bu ēalıŖmada, kadınlar ve erkekler TG dŖzeylerine gōre beŖ ayrı gruba ayrılmıŖtır.

Kadınların gruplar arası biyokimyasal parametreler açısından değerlendirilmelerine bakıldığında, TG seviyesinin yüksek olduğu gruplarda TK düzeylerinin de yüksek olduğu görülmektedir (8). Yaptığımız çalışmada da benzer yönde bulgular elde edilmiştir. Kadınlarda parametreler arası korelasyonlar incelendiğinde açlık TG düzeyleri ile TK ve LDL-K arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Ayrıca, açlık TG düzeyleri ile postprandiyal lipemik cevabı yansıtan AUC değerleri arasında görülen güçlü pozitif korelasyon, açlık TG düzeyi yüksek olan kişilerin postprandiyal lipemik cevabının da bozulmuş olabileceğini göstermektedir. “Copenhagen City Heart Study” adlı çalışmada ise toplam 7 587 kadın katılımcı, TG düzeylerine göre dört gruba ayrılarak değerlendirilmiş, üst grubun TK düzeyleri alt gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (11). Wojczynski ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise normal ve hipertrigliseridemik kadın ve erkek bireyler karşılaştırılmış, hipertrigliseridemik bireylerde, normal trigliseridemik bireylere göre LDL-K anlamlı olarak yüksekken, HDL-K anlamlı olarak düşük bulunmuştur (65).

Çalışmaya katılan erkekler de kadınlarda olduğu gibi kendi arasında AUC değerlerine göre üç gruba ayrılarak incelendi. Antropometrik değerlere bakıldığında, yaş, VKİ ve yağ oranı bakımından gruplar arasında anlamlı fark olup, bu değerler 3. grupta 1. gruba göre yüksek bulunmuştur. TG, TK ve LDL-K değerleri 3. grupta 1. gruba göre anlamlı olarak yüksekken, HDL-K 3. grupta 1. gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. TG düzeyi ile HDL-K düzeyleri arasında ters bir orantı olduğu düşünüldüğünde bu, beklenen bir durumdur. Benzer şekilde planlanmış ve daha fazla katılımcı ile gerçekleştirilmiş olan “Copenhagen City Heart Study” adlı çalışmada, toplam 6 394 erkek tokluk TG düzeylerine göre dört gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında, yaş, VKİ ve TK düzeyleri anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Çalışmamızı destekler nitelikte, üst grupta her üç parametre de anlamlı olarak yüksektir (11). Kadın ve erkeklerde tokluk TG düzeyleri ve KVVH’ dan ölüm riski arasındaki ilişkinin incelendiği “Norwegian Counties Study” adlı çalışmada da aynı yönde sonuçlar elde edilmiştir. TG düzeylerine göre beş alt gruba ayrılan erkeklerde, TG düzeyi en yüksek olan üst grupta TK düzeyi diğer gruplara göre farklı bulunmuştur (8).

Erkeklerde de kadınlarda olduğu gibi açlık TG değerleri ile postprandiyal lipemik cevabı yansıtan AUC arasında çok güçlü pozitif korelasyon bulunmuştur.

Bu durum, açlık TG düzeyleri yüksek olan kişilerin aynı zamanda postprandiyal lipemik cevaplarının da bozulmuş olabileceği düşüncesini destekler niteliktedir. Kolovou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı, hipertansif ve metabolik sendromlu erkekler postprandiyal lipemik cevap açısından kıyaslanmış, buna göre metabolik sendromlu grubun diğer iki gruba göre farklı bir cevabı olduğu bulunmuştur. Açlık TG düzeyleri ile AUC değerleri arasında pozitif ilişki olduğu belirlenmiştir (66).

Yaptığımız çalışmada, bel ve kalça çevresi de ölçülerek açlık ve tokluk TG düzeyleri ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Buna göre erkeklerde bel/kalça çevresi oranı açlık TG düzeyi ve AUC ile pozitif korelasyon göstermiştir. Oka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, benzer olarak, açlık ve tokluk TG düzeyleri ile bel çevresi arasındaki ilişki değerlendirilmiş, hem kadınlarda hem de erkeklerde bel çevresinin açlık ve tokluk TG düzeylerinin her ikisi ile de pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuşlardır (67). Ayrıca yaptıkları çoklu regresyon analizine göre de bel çevresi ile tokluk TG düzeyleri arasındaki ilişkinin açlık TG düzeylerine göre daha kuvvetli olduğunu rapor etmişlerdir (67).

Eritrositlerin, özellikle membranlarının aterosklerotik plak oluşumu ve kararsızlığında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Plakın kararlılığı lipid çekirdeğinin boyutu tarafından belirlenir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, eritrositlerin plağa girdiği, aterosklerotik lipid çekirdeğinin genişlemesine neden olduğu ve plak peroksidasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (20).

Eritrositler aterosklerotik lipid çekirdeğine girdiğinde kolesterol birikimi olur ve lipid çekirdeklerinde büyüme meydana gelir. Plak içindeki kolesterolün kristalizasyonunun fibröz başlığın mekanik olarak yırtılmasına neden olabileceği ileri sürülmüştür. Öte yandan, subendotelyal alandaki parçalanmış eritrositler bir dizi kemokinleri (interlökin-8, monosit kemotaktik peptide-1 gibi), demiri ve hemoglobini ortama salıverir ve böylece mevcut inflamatuvar sürecin ilerlemesine önemli katkı sağladığı gösterilmiştir. Plak içerisindeki eritrositler eritrofagositozu indükleyebilir, aktive makrofajlar köpük hücre oluşumuna katkıda bulunabilir (42).

Aterosklerozda eritrosit membran kolesterolün (EMK) rolü ilk kez Tziakas ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (68). Yapılan bu çalışmada, akut koroner

sendromlu hastalarda EMK'ın arttığı ve KAH'ın patofizyolojik ilerlemesinde EMK'nin etkisi olduğu bulunmuştur (68).

Postprandiyal lipemi ile EMK düzeyi arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladığımız çalışmamızda, kişilerin OTTT'ye cevabı belirlenip bu kişilerden alınan kan örneklerinden izole edilen eritrosit membranlarındaki kolesterol miktarları ölçüldü. Çalışmaya katılan kadın ve erkekler arasında EMK değerleri açısından, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tziakas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kronik stabil anjinli ve akut koroner sendromlu kadın ve erkek bireyler karşılaştırılmış, EMK değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (68).

Toplam çalışma grubunu AUC değerlerini göz önüne alarak üç alt gruba ayırıp inceledik. EMK değerleri açısından, gruplar arasında anlamlı farklılık görülmektedir. EMK değerleri 3. grupta ve 2. grupta, 1. gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Toplam çalışma grubunda yapılan korelasyon analizinde; EMK ile AUC, TG, TK ve LDL-K arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

Tziakas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kronik stabil anjinli (n=120) ve akut koroner sendromlu (n=92) kişilerde EMK değerleri karşılaştırıldığında, koroner sendromlu kişilerde kronik stabil anjinli kişilere göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Ancak EMK ile lipid parametreleri arasında herhangi bir korelasyon gözlememişlerdir (68).

Nayak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; sağlıklı, diyabetik ve diyabetik nefropatili bireylerin EMK değerleri kıyaslanmış ve diyabetik nefropatili bireylerde sağlıklı ve diyabetik bireylere göre EMK değeri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (69).

Vaya ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise, sağlıklı gönüllü normolipidemik ve primer hiperkolesterolemik bireylerin EMK değerleri karşılaştırılmış ve primer hiperkolesterolemik kişilerde sağlıklı kişilere göre EMK değeri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmaya katılan tüm kişilere yapılan korelasyon analizinde, EMK ile LDL-K arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir (70).

Kadın çalışma grubunda, EMK değerleri 3. grupta 1. gruba göre artış olsa da bu istatistiksel olarak anlamlı değildir. Kadın çalışma grubunda parametreler arası korelasyonlar incelendiğinde; EMK ile TK ve LDL-K arasında pozitif korelasyon

göstermiştir. Garnica ve arkadaşları, 83 postmenapozal kadında yaptıkları çalışmada EMK ile LDL-K arasında pozitif korelasyon olduğunu bulmuşlardır (71). Memon ve arkadaşları ise 58 sağlıklı kadınla yaptıkları çalışmada EMK ile lipid parametreleri arasında herhangi bir korelasyon bulamadıklarını ifade etmişlerdir (72).

Erkek çalışma grubunda, 1. gruba göre 2. ve 3. grupta EMK değerlerinde artış görülmektedir fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. Erkek çalışma grubunda EMK ile diğer parametreler arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır.

Sonuç olarak, toplam çalışma grubunda OTTT' ye cevabı yüksek olan grupta EMK değerlerinin de yüksek olduğu ve EMK değerleri ile postprandiyal TG düzeyini gösteren AUC değerleri arasında pozitif ilişki olduğu bulunmuştur. Mevcut literatür çalışmalarda KVH ile postprandiyal lipemi arasındaki ilişki ve ayrıca KVH ile EMK içeriği arasındaki ilişki gösterilmiştir. Bu çalışmada ise postprandiyal lipemi ile EMK düzeyi arasında da ilişki ilk kez ortaya konulmuştur. Postprandiyal lipemisi yüksek olan kişilerin artmış EMK içeriğinin aterosklerotik plak gelişimine katkı sağlayabileceği sonucuna varılmıştır.

8. KAYNAKLAR

1. Dickson VV, Nocella J, Yoon HW, Hammer M, Melkus GD, Chyun D (2013). Cardiovascular disease self-care interventions. *J Biophys* 47:608-16.
2. James Scott (2004). Pathophysiology and biochemistry of cardiovascular disease. *Curr Opin Genet Dev* 3:271-9.
3. Greaves DR, Channon KM (2002). Inflammation and immune responses in atherosclerosis. *Trends Immunol* 23:535-41.
4. Douglas G, Channon KM (2010). The pathogenesis of atherosclerosis. *Medicine* 38:397-402.
5. Frostegard J (2013). Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med* 11:117-129.
6. Jackson Kim G, Poppitt Sally D, Minihaue Anne M (2012). Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: Interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants. *Atherosclerosis* 220:22-33.
7. Zilversmit DB (1979). Atherogenesis: A post-prandial phenomenon. *Circulation* 60:473-485.
8. Lindman AS, Veierød MB, Tverdal A, Pedersen JI, Selmer R (2010). Nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular death in men and women from the Norwegian Counties Study. *Eur J Epidemiol* 25:789–798.
9. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (2004). Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific Region. *Circulation* 110:2678-2686.
10. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM (2007). Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 298: 309-316.
11. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Hansen AT (2007). Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 298: 299-308.
12. Jimenez JA, Loango N, Giraldo AM, Landázuri P, Castano H (2012). Sphingomyelin of erythrocytes membranes is related to total cholesterol and LDL-Cholesterol in patients with significant coronary arterial disease. *The Open Clin Chem J* 5:27-32.

13. Krachler B, Norberg M, Eriksson JW, Hallmans G, Johansson I, Vessby B, Weinehall L, Lindahl B (2008). Fatty acid profile of the erythrocyte membrane preceding development of Type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18:503-510.
14. Gold JC, Phillips MC (1990). Effects of membrane lipid composition on the kinetics of cholesterol Exchange between lipoproteins and different species of red blood cells. *Biochim Biophys Acta* 1027:85-92.
15. Yeagle PL (1985). Cholesterol and the cell membrane. *Biochim Biophys Acta* 822:267-87.
16. London IM, Schwartz H (1953). Erythrocyte metabolism. The metabolic behavior of the cholesterol of human erythrocytes. *J Clin Invest* 32:1248-52.
17. Arbustini E (2007). Total erythrocyte membrane cholesterol an innocent new marker or an active player in acute coronary syndromes. *JACC* 49:21.
18. Felton CV, Crook D, Davies MJ, Oliver MF (1997). Relation of plaque lipid composition and morphology to the stability of human aortic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:1337-45.
19. Kolodgie FD, Burke AP, Nakazawa G, Cheng Q, Xu X, Virmani R (2007). Free cholesterol in atherosclerotic plaques: where does it come from. *Curr Opin Lipidol* 18:500-7.
20. Zhong Y, Tang H, Zeng Q, Wang X, Yi G, Meng K, Mao Y, Mao X (2012). Total cholesterol content of erythrocyte membranes is associated with the severity of coronary artery disease and the therapeutic effect of Rosuvastatin. *Upsala Journal of Medical Sciences* 117:390-398.
21. Onat A (2006). Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. *TEKHARF* 17:22-30.
22. Wu JT, Wu LL (2006). Linking inflammation and atherogenesis: Soluble markers identified for the detection of risk factors and for early risk assessment. *Clin Chim Acta* 366:74-80.
23. Libby P, Ridker PM, Hansson GK (2011). Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 473:317-25.

24. Altınkaynak Y (2012). Postprandial Lipemide Serum Paraoksonaz 1 (PON1) Aktivitesinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
25. Hornstra G, et al, (1998). Functional food science and the cardiovascular system. Br J Nutr 80:113-146.
26. Asplund K (2002). Antioxidants vitamins in the prevention of cardiovascular disease: a systemic review. J Intern Med 251:372-92.
27. Onat A (1999). Türk kardiyoloji derneği koroner arter hastalığına yaklaşım ve tedavi kavuzu, koroner arter hastalığında risk etmenlerini düzeltmenin etkinliği. Türk Kardiyoloji Derneği Araştırmaları 27:272-285.
28. Heper C (2000). Cardiologia 2000, Alfa Basım Yayın Dağıtım Ltd. Sti, istanbul; 21-58.
29. Sahade V, França S, Adan LF (2013). The influence of weight excess on the postprandial lipemia in adolescents. Lipids Health Dis 12:17-23.
30. Nakajima K, Nakano T, Tokita Y, Nagamine T, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Stanhope KL, Havel PJ, Okazaki M, Ai M, Tanaka A (2011). Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs chylomicrons. Clin Chim Acta 412:1306-18.
31. Kannel WB, Vasan RS (2009). Triglycerides as vascular risk factors: new epidemiologic insights. Curr Opin Cardiol 24:345-50.
32. Fujioka Y, Ishikawa Y (2009). Remnant lipoproteins as strong key particles to atherogenesis. J Atheroscler Thromb 16:145-54.
33. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G (2011). Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. Curr Vasc Pharmacol 9:258-70.
34. Akcan B (2013). Postprandial Lipemide Dolaşımdaki Endotelial Progenitör Hücre Düzeyi. Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
35. Keha EE, Küfrevioğlu Öİ (2007). Biyokimya. Beşinci Baskı. Aktif Yayınevi, No.65, İstanbul; 189-196.

36. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L (2014). Biochemistry. Biyokimya. 7 th ed. Çeviren: Denizli A, Özden AK, Palme Yayıncılık, Ankara; 345-370.
37. Nelson DL, Cox MM (2013). Lehninger Principles of Biochemistry. Biyokimyanın İlkeleri. 5 th ed. Çeviri editörü: Kılıç N, Palme Yayıncılık, Ankara; 371-380.
38. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR (2007). Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry. 3 rd eddition. Çeviri editörü: Ulukaya E, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul; 225-234.
39. Cooper GM (200). The Cell: A Molecular Aproach. 2nd edition. Boston University; 77-80.
40. Ashton N (2010). Physiology of red and white blood cells. Anaesth Intensive Care 11:236-241.
41. Smith TG (2006). Red blood cells. Surgery 25:57-60.
42. Tziakas DN, Chalikias GK, Stakos D, Boudoulas H (2010). The role of red blood cells in the progression and instability of atherosclerotic plaque. Int J Cardiol 142:2-7.
43. Smith TG (2009). Structure and function of red and white blood cells. Medicine 37:119-124.
44. Uydu HA, Bostan M, Atak M, Yılmaz A, Demir A, Akçan B, Sümer F, Baltaş N, Karadağ Z, Uğurlu Y, Örem A (2014). Cholesterol forms and traditional lipid profile for projection of atherogenic dyslipidemia: lipoprotein subfractions and erythrocyte membrane cholesterol. J Membrane Biol 247:127-134.
45. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE (1995). A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. Circulation 92:1355-74.
46. Falk E (1983). Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. Br Heart 50:127-34.
47. Constantinides P, Glacov S, Newman WP, Schaffer SA (1990). Plaque hemorrhages, their genesis and their role in supra-plaque thrombosis and atherogenesis. Pathobiology of the human atherosclerotic plaque. Springer-Verlag 394-411.

48. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, (2003). Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 349:2316–25.
49. Arbustini E, Morbini P, D'Armini AM, (2002). Plaque composition in plexogenic and thromboembolic pulmonary hypertension: the critical role of the thrombotic material in pultaceous core formation. *Heart* 88:177–82
50. Kumamoto MY, Nakashima Y, Sueishi K (1995). Intimal neovascularization in human coronary atherosclerosis: its origin and pathophysiological significance. *Human Pathol* 26:450–6.
51. Cortés B, Núñez I, Cofán M, Gilabert R, Pérez-Heras A, Casals E, Deulofeu R, Ros E (2006). Acute effects of high-fat meals enriched with walnuts or olive oil on postprandial endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 48:1666-71.
52. Patsch JR, Karlin JB, Scott LW, Smith LC, Gotto AM Jr (1983). Inverse relationship between blood levels of high density lipoprotein subfraction 2 and magnitude of postprandial lipemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 80:1449-53.
53. Hamaguchi H, Cleve H (1972). solubilization of human erythrocyte membrane glycoproteins and separation of the mn glycoprotein from a glycoprotein with I,S, and an activity. *Biochim Biophys Acta* 278: 271-280.
54. Bradford MM (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 72:248-254.
55. Kawakami A, Yoshida M, Tanaka A, Nakajima K, Yasukochi Y, Shimokado K, Numano F (2001). Remnant lipoproteins and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 947:366-9.
56. Mohanlal N, Holman RR (2004). A standardized triglyceride and carbohydrate challenge: the oral triglyceride tolerance test. *Diabetes Care* 27:89-94.
57. Van Oostrom AJ, Alipour A, Sijmonsma TP, Verseyden C, Dallinga-Thie GM, Plokker HW, Castro Cabezas M (2009). Comparison of different methods to investigate postprandial lipaemia. *Neth J Med* 67:13-20.
58. Lairon D, Play B, Jourdheuil-Rahmani D (2007). Digestible and indigestible carbohydrates: interactions with postprandial lipid metabolism. *J Nutr Biochem* 18:217-27.

59. Dubois C, Armand M, Azais-Braesco V, Portugal H, Pauli AM, Bernard PM, Latgé C, Lafont H, Borel P, Lairon D (1994). Effects of moderate amounts of emulsified dietary fat on postprandial lipemia and lipoproteins in normolipidemic adults. *Am J Clin Nutr* 60:374-82.
60. Dubois C, Beaumier G, Juhel C, Armand M, Portugal H, Pauli AM, Borel P, Latgé C, Lairon D (1998). Effects of graded amounts (0-50 g) of dietary fat on postprandial lipemia and lipoproteins in normolipidemic adults. *Am J Clin Nutr*. 67:31-8.
61. Mihos C, Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Biliannou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G (2011). Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol* 9:271-80.
62. Silva KD, Wright JW, Williams CM, Lovegrove JA (2005). Meal ingestion provokes entry of lipoproteins containing fat from the previous meal: possible metabolic implications. *Eur J Nutr* 44:377-83.
63. Weiss EP, Fields DA, Mittendorfer B, Haverkort MA, Klein S (2008). Reproducibility of postprandial lipemia tests and validity of an abbreviated 4-hour test. *Metabolism* 57:1479-85.
64. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (2008) *Fundamentals of Clinical Chemistry*, 6th Edition, Tietz, 402-431.
65. Wojcynski MK, Glasser SP, Oberman A, Kabagambe EK, Hopkins PN, Tsai MY, Straka RJ, Ordovas JM, Arnett DK (2011). High-fat meal effect on LDL, HDL, and VLDL particle size and number in the genetics of lipid lowering drugs and diet network (GOLDN): an interventional study. *Lipids Health Dis* 10:181.
66. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Pavlidis AN, Salpea KD, Irakliannou SA, Tsarpalis K, Damaskos DS, Manolis A, Cokkinos DV (2005). Postprandial lipemia in men with metabolic syndrome, hypertensives and healthy subjects. *Lipids Health Dis* 30; 4:21.
67. Oka R, Kobayashi J, Miura K, Nagasawa S, Moriuchi T, Hifumi S, Miyamoto S, Kawashiri MA, Nohara A, Inazu A, Takeda Y, Mabuchi H, Yagi K, Yamagishi

- M (2009). Difference between fasting and nonfasting triglyceridemia; the influence of waist circumference. *J Atheroscler Thromb* 16:633-40.
68. Tziakas DN, Kaski JC, Chalikias GK, Romero C, Fredericks S, Tentes IK, Kortsaris AX, Hatseras DI, Holt DW (2007). Total cholesterol content of erythrocyte membranes is increased in patients with acute coronary syndrome. A new marker of clinical instability? *JACC* 49:2081–9.
 69. Nayak BS, Beharry VY, Armoogam S, Nanchoo M, Ramadhin K, Ramesar K, Ramnarine C, Singh A, Nwachi KU, Teelucksing S, Mathura R, Roberts L (2008). Determination of RBC membrane and serum lipid composition in trinidadian type II diabetics with and without nephropathy. *Vasc Health Risk Manag* 4:893-899.
 70. Vayá A , Triguero MM , Réganonb E, Vilab E, Sales VM , Solác E, Mijares AH, Ricart A (2009). Erythrocyte membrane composition in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Hemorheol Microcirc* 41:67-72.
 71. Garnica JJP, Anceschi MM, Pierucci F, Pollastrini L, Cesa F, Cosmi EV (1997). Differences in erythrocyte membrane cholesterol to phospholipids ratio in postmenopausal women with and without hormone replacement. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 72:191- 194.
 72. Memon L, Kalimanovska VS, Jovic P, Spasic S, Stanojevic NB (2003). Determination of cholesterol in erythrocyte membrane. *Jugoslav Med Biochem* 22:213-219.

9. EKLER

9.1. Ek.1 Bilgi Formu Örneği

HASTA BİLGİ FORMU

AD:
SOYAD:
DOĞUM TARİHİ:/...../.....
CİNSİYET: ☐ERKEK ☐BAYAN
TEL:
BOY:m
KİLO:kg
BEL/KALÇA:/.....cm
TANSİYON:mmHg
SİĞARA: ☐KULLANIYORUM ☐KULLANMIYORUM
ALKOL: ☐KULLANIYORUM ☐KULLANMIYORUM
EGZERSİZ: ☐HİÇ ☐1 KEZ ☐2 KEZ ☐2' DEN FAZLA ☐
DİĞER:

DÜZENLİ KULLANDIĞINIZ BİR İLAÇ VAR MI?

☐HAYIR ☐EVET

(ADI:.....)

HERHANGİBİR HASTALIĞINIZ VAR MI?

☐OBEZİTE ☐HİPERTANSİYON ☐DİABET ☐DİĞER

(.....)

AİLENİZDE HASTALIĞI OLAN BİRİ VAR MI?

☐OBEZİTE ☐HİPERTANSİYON ☐DİABET ☐DİĞER

(.....)

YAKINLIK

DERECESİ:.....

9.2. Ek2. 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 “Postprandiyal lipemide dolaşımdaki endotelial progenitor hücre (EPC) düzeyi ve bunun lipid düzeyi ile ilişkisi” adlı araştırmaya denek olarak katılmayı gönüllülükle kabul ediyorum.

Bana, Doç. 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 (110 g), kaşar peyniri (100g) ve tereyağı (60 g) kullanılarak hazırlanan tost ve ayran) tüketeceğim söylendi. Bu öğünün ardından, eğer yağ metabolizmam normal değil ise, kan yağ düzeylerimin normale getirilmesi için bana doktor tarafından uygun bir tedavi verileceğini ve kan yağlarım normale geldikten sonra, sonuçların tedavi öncesi ile karşılaştırılabilmesi için, tekrar aynı öğünü tüketeceğimi biliyorum. Yağ metabolizmamın normal olması durumunda, işlemin burada sonlandırılacağı ve ikinci bir kez yağlı öğün almayacağımı biliyorum.

Yemek sonrası yağ metabolizmasının, damarlarda bulunan ve damar duvarının yapısının korunarak damar sertliği riskini azaltan özel hücreler ile ilgisinin araştırılacağı ve beklenen sonuçların alınması halinde, ben ve benim gibi kişilerin ileride karşılaşılabileceği bu risklerin azaltılmasında önemli bir adım atılmış olacağı tarafıma anlatıldı.

Araştırmanın herhangi bir yan etkisi veya tehlikesinin olmadığını biliyorum.

9.2. Ek2. Onam Formu Örneği (Devam)

Yağlı yemek sonrası, 6 saatlık süre ile bana verilen yiyecek dışında başka bir yiyecek yememem gerektiği ve biri aç karnına olmak üzere 4 kez kan alınacağı, daha sonra bu kanlarda, konu ile ilgili biyokimyasal analizler yapılacağı ve ilgili sonuçların tarafıma bildirileceği anlatıldı. Boyun damarı (Karotis Arter) kalınlığının ekokardiyografi ile değerlendirileceği tarafıma 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.

Araştırmanın 100 kişiyi kapsayan bir çalışma olduğunu biliyorum.

Araştırma sonuçlarının, eğitim ya da bilimsel amaçlarla kullanılması sırasında benim mahremiyetime saygı gösterileceğine inanıyorum. Araştırma sırasında araştırma ile doğrudan ya da dolaylı olarak ilişkisi olan herhangi bir sağlık sorunun olduğunda bu sorunun giderileceği güvencesi verildi. Gönüllü olarak katılmaya karar verdiğim araştırmanın ekonomik sorumluluğunun bana ait olmadığını biliyorum.

Bu açıklamaları anladım ve gönüllülükle bu onamı verdim. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum

Tanık / Vekil :

Adı Soyadı :

İmzası :

Telefonu :

Hasta/Deneğin :

Adı Soyadı :

İmzası :

Adresi. Telefon :

Aydınlatan Hekim Adı Soyadı ve İmzası:

ETİK KURUL ONAYI

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

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:08 Prof.Dr.Asım ÖREM'in sorumluluğunda yürütülen Arş.Gör.Sevil KÖR'e ait "Postprandiyal Lipemi İle Eritrosit Membran Kolesterol Düzeyi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi" başlıklı 2014/36 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.	Tarih: 28/04/2014
----------------------------	---	--------------------------

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 KARAHAHAN 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 ☐	
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 ☒	İZİNLİ
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 ☐	İZİNLİ
Tufan SAĞLAM Üye:	Tekstil	Serbest (Tekstil Mühendisi)	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

* :Araştırma ile İlişki / ** :Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Soyadı, Adı : KÖR, Sevil

Uyruğu : TC

Doğum tarihi ve yeri : 11/08/1987 Artvin

Medeni hali : Evli

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans	Atatürk Üniversitesi- Fen Fakültesi, Kimya Bölümü	2009
	Atatürk Üniversitesi- Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü	2011
Lise	Artvin Borçka Şehit Savaş Gedik Lisesi	2004

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre
1. Araştırma Görevlisi	KTÜ- Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2011-

YABANCI DİL

İngilizce