

T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gülsen AKSU

**YOZGAT İLİ VE ÇEVRESİNDE YAŞAYAN METABOLİK SENDROMLU
HASTALARDA LİPİD PROFİLİ VE ATEROSKLEROZ AÇISINDAN Lp(a),
Apo A1 VE Apo B DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Muhammet Fevzi POLAT

YOZGAT- 2020



**YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
YÖNERGE UYGUNLUK SAYFASI**

T.C.

**YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

“Yozgat ili ve Çevresinde Yaşayan Metabolik Sendromlu Hastalarda Lipid profili ve Ateroskleroz Açısından LP(A), Apo A ve Apo B Düzeylerinin Araştırılması” adlı Tıbbi-Biyokimya Ana Bilim Dalı yüksek lisans tezi, Yozgat Bozok Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi 'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Canlılar Akay

İmza

Danışman

İmza

Prof. Dr. Muharrem Feri Polat
Ana Bilim Dalı Başkanı
İmza



**YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI**

T.C.

**YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

İmza

Gülşen AKIÇ

	YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ TEZ ONAY FORMU
---	---

T.C.

YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Enstitümüzün Tıbbi-Biyokimya Ana Bilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı 90110516002 öğrenci numaralı öğrencisi Gülsen AKSU'nun hazırladığı "Yozgat ili ve Çevresinde Yaşayan Metabolik Sendromlu Hastalarda Lipid profili ve Ateroskleroz Açısından LP(A), Apo A ve Apo B Düzeylerinin Araştırılması" başlıklı tezi ile ilgili tez savunma sınavı, Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri gereğince 29/01/2020 tarihinde (saat: 11:00) yapılmış, tezin onayına oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Başkan : Dr. Öğr. Üyesi... Leylan... HEPKUR af

Jüri Üyesi : Prof. Dr. ... Muhemmed... P. C. C. C.
(Danışman)

Jüri Üyesi : Ayşe... Çankırılıoğlu... J. M.

ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve sayılı Enstitü Yönetim Kurulu Kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Yalçın ARAL
 Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

YOZGAT İLİ VE ÇEVRESİNDE YAŞAYAN METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA LİPİD PROFİLİ VE ATEROSKLEROZ AÇISINDAN Lp(a), Apo A1 VE Apo B DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Gülşen AKSU

Amaç: İnsan sağlığını ciddi boyutlarda tehdit edecek, metabolik sendrom son yıllarda üzerinde önemle durulması gereken konuların başında gelmektedir. Ülkemizde ve tüm dünyada ve ölüm sebeplerinin başında gelen ve kardiyovasküler hastalıkların birincil sebebi olan metabolik sendrom sıklığı gün geçtikçe artmaya devam etmektedir. Çalışmamız Yozgat genelinde, metabolik sendromlu hastalarda lipit profili ve ateroskleroz açısından Lp(a), Apo A1 ve Apo B düzeylerinin araştırılması ile aterosklerozun erken dönemde tespitinin sağlanması ve lipit profilinin düzenlenmesi amaçlandı.

Metot: Çalışmaya 18-80 yaş arası gönüllü 128 hasta alındı. Gönüllü prospektif olarak; HOMA testi (İnsülin Direç Testi= 8-10 saatlik açlık sonrası alınan kan şekeri ile açlık insülin düzeyi birbiri ile çarpılarak, 405'e bölünür ve HOMA-IR denilen insülin direnci düzeyi ortaya çıkar. Çıkan sonuç $>2,5$ ise insülin direnci var demektir.) ile insülin direnci varlığı tespit edilen, Metabolik sendromlu (Grup-1) ve metabolik sendrom olmayan Kontrol (Grup-2), olmak üzere 2 ayrı gruba ayrıldı. Bu hastalardan alınan kanlar biyokimya tüplerine aktarıldı. Bu hastaların lipit profilleri ve açlık kan şekeri Biyokimya laboratuvarında bulunan biyokimya otoanalizörü (Abbot CI8200) cihazında rutin testleri ile birlikte çalışıldı. Lp(a), Apo A1 ve Apo B Testleri, çalışılncaya kadar serumlar -20°C 'de derin dondurucuda muhafaza edildi, mikro elisa yöntemi ile çalışıldı. Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 25 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) ve MedCalc 9.2.0.1 istatistik paket programlarında değerlendirildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ve $Q-Q$ grafikleri ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız iki örneklem t testi kullanıldı. Yaşa göre düzeltilmiş değerlerin karşılaştırılmasında tek yönlü kovaryans analizinden yararlanıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiye Pearson korelasyon analizi ile bakıldı. Lp (a), Apo A1 ve Apo B

değişkenlerinin tanı testi olarak değerlendirilmesinde ROC analizinden yararlanıldı. Yaşa göre düzeltilmiş ROC analizi için olasılıklar ikili lojistik regresyon üzerinden hesaplandı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda grup-1(hasta) ve grup-2(kontrol) arasındaki Lp(a), Apo A1, Apo B, glukoz, kolesterol, trigliserit, LDL, HDL ve bel çevresi değerleri karşılaştırıldı. Hasta grubunun yaş ortalaması kontrol grubu yaş ortalamasından yüksek bulundu. Yaş değişkeni dikkate alınmadan yapılan analizde hasta grubunun Lp(a), Apo A1, Apo B, glukoz, kolesterol, trigliserit, LDL ve bel çevresi değerleri istatistiksel olarak kontrol grubu değerlerinden yüksek bulundu. Yaş değişkenine göre düzeltildiği zaman hasta grubunun Lp(a) trigliserit, LDL ve bel çevresi değerleri istatistiksel olarak kontrol grubu değerlerinden yüksek bulundu.

Sonuç: Metabolik sendrom ile Lp(a),trigliserit, LDL ve bel çevresi artışı arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Bu anlamlı artışın ateroskleroza neden olacağı düşünülmektedir. Erken dönemde yaşam tarzı değişikliği yada farmakolojik olarak kontrol altına alınması halinde Lp(a), trigliserit, LDL ve bel çevresi artışının önlenmesi ile metabolik sendrom ile aterosklerozun da önüne geçilebileceği düşünülmektedir. Ancak yapılan bu çalışmanın daha geniş bir grup ve yaş ortalamaları birbirine yakın gruplar arasında kapsamlı olarak tekrarlanması halinde daha sağlıklı sonuçlara ulaşılabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom, Lp(a), lipid profili, Ateroskleroz.

ABSTRACT

Master's Thesis

INVESTIGATION OF Lp (a), Apo A1 AND Apo B LEVELS IN TERMS OF LIPID PROFILE AND ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME LIVING IN AND AROUND YOZGAT PROVINCE.

Gülşen AKSU

Objective: Metabolic syndrome, which poses a serious threat to human health, is one of the most important issues that need to be emphasized in recent years. The incidence of metabolic syndrome, which is the leading cause of cardiovascular diseases in our country and all over the world and the leading cause of death, continues to increase day by day. Our study was planned and carried out in Yozgat in order to provide early detection of atherosclerosis and to regulate lipid profile by investigating Lp (a), Apo A1 and Apo B levels in terms of lipid profile and atherosclerosis in patients with metabolic syndrome.

Methods: 128 volunteer patients aged between 18-80 years were planned to participate in the study. As a prospective volunteer; Control group with metabolic syndrome (Group-1) and non-metabolic syndrome (Group-2) were included in this study. Blood from these patients was placed in gel biochemistry tubes. Lipid profiles and fasting blood sugars of these patients were studied with routine tests on biochemistry autoanalyser (Abbot C18200) in Biochemistry laboratory. The results were obtained from biochemistry laboratory. Lp (a), Apo A1 and Apo B Tests were kept in the freezer at -20°C until the study and micro elisa method was studied. Data were analyzed using IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 25 (IBM Corp., Armonk, New York, USA) and MedCalc 9.2.0.1. The normal distribution of the numerical variables was evaluated by the Shapiro Wilk normality test and Q-Q graphs. Two independent samples t test was used for numerical variables. One-way covariance analysis was used to compare age-adjusted values. The relationship between numerical variables was analyzed by Pearson correlation analysis. ROC analysis was used to evaluate LP (a), Apo A1 and Apo B variables as diagnostic tests. The probabilities for age-adjusted ROC analysis were calculated using binary logistic regression. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: In our study, Lp (a), Apo A1, Apo B, glucose, cholesterol, triglyceride, LDL, HDL and waist circumference values were compared between group-1 (patient) and group-2 (control). The mean age of the patient group was higher than the control age. When corrected according to age variable, LP(a) triglyceride, LDL and waist circumference values of the patient group were statistically higher than the control group values.

In our study, Lp (a), Apo-A1, Apo-B, glucose, cholesterol, triglyceride, LDL, HDL and waist circumference values were compared between group-1 (patient) and group-2 (control). In the analysis performed without taking into account the variable of Lp(a), Apo A1, Apo B, glucose, cholesterol, triglyceride, LDL and waist circumference values were found to be higher than the control group. The difference between the HDL values of the patient group and the control group was not statistically significant. ($P = 0.001$). When corrected according to age variable, Lp(a) triglyceride, LDL and waist circumference values of the patient group were statistically higher than the control group values.

Conclusion: In this study significant relationships between metabolic syndrome and increase in LP(a) triglyceride, LDL and waist circumference were found. This significant increases might be interpreted as causes of atherosclerosis. Metabolic syndrome and atherosclerosis will be prevented by preventing lifestyle changes or increasing pharmacologically controlled Lp A, triglycerides, LDL and waist circumference in the early period. However, this study should be repeated extensively between a wider group and age-matched groups.

Key words: Metabolic syndrome, Lp(a), lipid profile, Atherosclerosis,

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

YÖNERGE UYGUNLUK SAYFASI	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI	ii
TEZ ONAY FORMU	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiii
ÖNSÖZ	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Metabolik Sendrom	3
2.1.1. Metabolik sendrom tanımı.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Metabolik sendrom patogenezi	6
2.1.4. Metabolik sendrom kılavuzu 2007	7
2.1.5. Metabolik sendromun bileşenleri.....	7
2.1.5.1. İnsülin direnci (İD).....	8
2.1.5.2. Santral obezite	9
2.1.5.3. Dislipidemi.....	9
2.1.5.4. Hipertansiyon.....	10
2.1.5.5. Diyabet.....	11
2.1.6. Tedavi	11
2.2. Ateroskleroz	12
2.2.1.Arter duvarının yapısı.....	13
2.2.2. Metabolik sendrom ateroskleroz ilişkisi.....	14
2.3. Lipidler	15
2.3.1. Lipid profil değerleri.....	15
2.4. Lipoproteinler	16
2.4.1. Lipoproteinlerin Temel Yapısı	16

2.4.1.1. Apolipoproteinler	17
2.4.1.1.1 Apolipoprotein A1	18
2.4.1.1.2 Apolipoprotein B	18
2.4.1.1.3 Lipoprotein (a)	19
2.4.1.1.3.1. Lipoprotein(a) patojenliğinin muhtemel mekanizmaları	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	21
3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Toplanması.....	21
3.2. Araştırmaya Dâhil Olma Kriterleri.....	21
3.4. Kan Örneklerinin Toplanması	22
3.5. Laboratuvar Ölçüm Yöntemi.....	22
3.6. Kullanılan Kitler ve Malzemeler	22
3.7. Kullanılan Cihazlar	23
3.8. Biyokimyasal Analizör ve Mikro Elisa Sistemi.....	23
3.9. Laboratuvar Kitleri ve Çalışılma Yöntemleri.....	23
3.9.1. Lp(a) elisa kiti analizi ve kit içeriği.....	23
3.9.1.1. Test prensibi.....	24
3.9.1.2. Örnek hazırlama.....	25
3.9.1.3. Tipik veri	26
3.9.2. ApoA1 elisa kiti analizi ve kit içeriği	26
3.9.2.1. Test prensibi.....	27
3.9.2.2. Örnek hazırlama.....	28
3.9.2.3. Tipik veri	29
3.9.3. ApoB elisa kiti analizi ve kit içeriği.....	30
3.9.3.1. Test prensibi.....	30
3.9.3.2. Örnek hazırlama.....	31
3.9.3.3. Tipik veri	32
3.10. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ	45
7. KAYNAKLAR.....	46
8. EKLER	52

EK 1. Etik Kurul Raporu	52
9. ÖZGEÇMİŞ	54



TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. Metabolik sendromda saptanan bulgular	4
Tablo 2. NCEP-ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri	6
Tablo 3. Metabolik sendromun klinik yansımaları (Grundy, 1998)	8
Tablo 4. NCEP ATP III kılavuzunda belirtilen lipid düzeyleri	10
Tablo 5. Çalışılan cihazlar ve çalışılan test parametreleri	23
Tablo 6. LP(a) elisa kiti içeriği	24
Tablo 7. ApoA1 elisa kiti içeriği.....	27
Tablo 8. ApoB elisa kiti içeriği.....	30
Tablo 9. Yaşa göre düzeltilmemiş değerlere göre gruplar arası karşılaştırmalar	34
Tablo 10. Yaşa göre düzeltilmiş değerlere göre gruplar arası karşılaştırmalar	35
Tablo 11. Hasta ve kontrol grubu birlikte, değişkenler arasındaki korelasyonlar	36
Tablo 12. Hasta grubunda sayısal değişkenler arasındaki korelasyonlar	37
Tablo 13. Kontrol grubunda sayısal değişkenler arasındaki korelasyonlar	38
Tablo 14. Hasta ve kontrol gruplarını ayırmada LP (a), Apo A1 ve Apo B'nin ROC analizi ile tanı testi olarak değerlendirilmesi	39
Tablo 15. Hasta ve kontrol gruplarını ayırmada Lp (a), Apo A1 ve Apo B'nin ROC analizi ile tanı testi olarak değerlendirilmesi (Yaşa göre düzeltilmiş değerlere göre)	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. Metabolik sendrom tanımları (Alberti ve Zimmet, 1998).....	2
Şekil 2. Cinsiyete göre metabolik sendrom sıklığı (METSAR).....	5
Şekil 3. ABD ‘de yaşa göre metabolik sendromun görülme yüzdesi.....	5
Şekil 4. Bel çevresi, Ateroskleroz riskini BKİ’e oranla daha iyi belirlenmesi (Rexrode, 1998).....	9
Şekil 5. Ateroskleroz	12
Şekil 6. Normal arter duvarı (Stary, 1992).	13
Şekil 7. Endotel disfonksiyonu ve Ateroskleroz	14
Şekil 8. Plazma lipoproteinlerin genel yapısı.....	17
Şekil 9. ELISA ölçümü ATX-Lp(a) ve ATX-ApoB	18
Şekil 10. Apolipoprotein (a) ve plazminojen arasındaki yapısal homolojiler.	19
Şekil 11. Lp (a) yapısının şeması.	20
Şekil 12. LP(a) Dilüsyon gradyanı standart referansları	25
Şekil 13. LP(a) (OD) grafiği	26
Şekil 14. ApoA1 Dilüsyon gradyanı standart referansları	29
Şekil 15. Apo A1 (OD) grafiği.....	29
Şekil 16. ApoB Dilüsyon gradyanı standart referansları.....	32
Şekil 17. Apo B (OD) grafiği	32
Şekil 18. LP (a), Apo A1 ve Apo B değişkenlerinin tanı testi olarak karşılaştırılması. 39	
Şekil 19. Yaşa göre düzeltilmiş LP (a), ApoA1 ve Apo B değişkenlerinin tanı testi olarak karşılaştırılması	40

KISALTMALAR DİZİNİ

MetS	: Metabolik Sendrom
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
LDL-C	: Low density lipoprotein cholesterol
KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
TG	: Trigliserit
HDL-C	: High-density lipoprotein cholesterol
VLDL	: Very low density lipoprotein cholesterol
WHO	: World Health Organization
TEKHARF	: Türk Erişkinlerde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
NCEP	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NCEP-ATP III	: National Cholesterol Education Program-Adult treatment Panel
METSAR	: Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
İD	: İnsülin Direnci
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
Apo	: Apolipoprotein
ACE	: Anjiyotensin Dönüştüren Enzim İnhibitörü
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokörü
MI	: Miyokard İnfarktüsü

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim boyunca önemli bilgileri ve tecrübeleriyle yanımda olan saygı değer danışman hocam sayın Prof. Dr. Muhammed Fevzi POLAT'a, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalından sayın Dr. Öğr. Üyesi Elif BÖREKÇİ'ye teşekkür eder onları saygıyla selamlarım.

Yüksek lisans eğitimim boyunca tüm desteği ve sevgisiyle hayatımı kolaylaştıran her zaman yanımda olan canım eşim Ömürlü Aksu ve çocuklarım Sabiha ile Ahmet'e, bu günlere gelmeme sebep olan canım anneme ve babama yürekten teşekkür ederim.

Bu çalışmaya 6601-SBE/19-311 numaralı Bilimsel Araştırma Projeleri ile destek sağlayan Bozok Üniversitesi Proje Koordinasyon Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne teşekkürlerimi sunarım.

Gülşen AKSU

Yozgat-2020

1. GİRİŞ

Metabolik sendrom (MetS), başta insülin direnci olmak üzere, glukoz intoleransı, abdominal obezite veya diabetes mellitus tablosunun temelini oluşturduğu ve bunlara ek olarak dislipidemi ve hipertansiyonun da katıldığı bir endokrinopatidir. Bu bileşenler kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli risk faktörleridir (Laaksonen ve diğerleri, 2002).

Gelişmiş ve gelişmekte olan tüm ülkelerde ciddi sağlık sorunu olarak nitelendirilen MetS sıklığı etnik ve bölgesel açıdan farklılık göstermekte ve cinsiyet farklılığı, yaş grupları gibi özelliklere göre de değişebilmektedir. Metabolik sendrom tüm dünyada artmakla birlikte çoğu ülkede erişkin nüfusun %20- %30'unu etkileyen salgın bir hastalık olarak kabul edilmektedir (Atul ve Agarwal, 2006).

Total ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeylerinin yüksek olduğu ülkemizde de bu sendromun temelinde insülin direncinin yattığı düşünülmekte ve bu nedenle KKH riski açısından önemi fazlasıyla artmaktadır.

Metabolik sendrom ilk olarak 1988 yılında Gerald M. Reaven tarafından metabolik bozuklukların toplandığı bir sendrom olarak tanımlanmış, Sendrom X adı verilmiştir (Alberti ve Zimmet, 1998). Metabolik sendrom, çoğunlukla insülin direnci yüksek kişilerde görülmektedir. Metabolik sendromun diğer bileşenlerine etkisi ve hastalığın ilerlemesi üzerindeki kritik rolü nedeniyle, insülin direnci bu hastalığın merkezinde bulunmaktadır. İnsülin direnci; abdominal obezite, aterosklerotik dislipidemi, fiziksel aktivite yetersizliği, karbonhidrat içeriği yüksek diyetlerin tüketimi, aşırı yemek yeme, hormonal değişiklikler, yaşlanma ve genetik gibi pek çok etkene bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Hiperinsülinemi ile birlikte gelişen hiperglisemi, hipertansiyon ve dislipidemi insülin direnci sendromunu oluşturmaktadır (Ford, Giles ve Mokdad, 2004). İnsülin direnci dışında metabolik sendromu oluşturan diğer bileşenler ise; abdominal obezite, yükselmiş kan basıncı, lipid anormallikleri (artmış plazma trigliserit (TG) ve azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL-K) düzeyleri, hiperürisemi, protrombotik durum ve proinflamatuar durumdur (Ford, Giles ve Mokdad, 2004).

Metabolik Sendromun tanımında; (1998) Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nın Raporu ve 2001 yılı Ulusal kolesterol Eğitim Programı (NCEP) ATP III Teşhis ve

Tedavi Raporu kullanılır. ATP III metabolik sendrom tanımı için; en az üç kriteri bulundurmak yeterli iken, Dünya Sağlık Örgütü, insülin direnci yanında iki kriterin varlığının tanı için yeterli olduğunu söylemektedir (Expert Panel on Detection, E. (2001). Metabolik sendrom tanımları Şekil 1’de gösterilmiştir.

DSÖ (1998)	NCEP ATP III (2001)
BAG veya BGT veya DM ve/veya insülin direnci ile birlikte aşağıdakilerden iki yada daha fazlasının olması	Aşağıdakilerden üçü yada daha fazlasının olması
✓ <i>Bel/kalça</i> >0.85(K), >0.9(E) ve/veya <i>VKI</i> > 30kg/m ²	➤ <i>Abdominal Obezite</i> ➤ <i>APG</i> ≤ 110 mg/dl
✓ <i>Trigliseridler</i> ≥ 150 mg/dl ve/veya	➤ <i>Trigliseridler</i> ≥ 150 mg/dl
✓ <i>HDL Kolesterol</i> < 35 mg/dl(K) < 40 mg/dl(E)	➤ <i>HDL Kolesterol</i> < 50 mg/dl (K), < 40 mg/dl (E)
✓ <i>Kan basıncı</i> ≥140/90 mmHg ✓ <i>Mikroalbuminüri</i> (İdrar albümin atılımı ≥20µg/dk veya albumin/kreatinin oranı ≥30mg/gün)	➤ <i>Kan basıncı</i> ≥130/85 mmHg

BAG: Bozulmuş açlık glukozu,
APG: Açlık Plazma Glukozu,
BGT:Bozulmuş glukoz tolerans,
K:Kadın, E: Erkek

Şekil 1. Metabolik sendrom tanımları (Alberti ve Zimmet, 1998)

Metabolik sendrom gelişmiş ve az gelişmiş olan ülkelerde farklı yaşam tarzından dolayı salgın bir hastalık haline gelmiş, ateroskleroz oluşumu ve kardiyovasküler hastalıkların artışına sebep olmuştur. Kadınlar erkeklere göre MetS açısından yüksek risk taşımaktadır.

Çalışmamızda metabolik sendromlu, insülin direnci yüksek hastalarda ve metabolik sendromlu olmayan sağlıklı bireylerde; ateroskleroz ve lipit profili açısından Lp(a), Apo A1 ve Apo B düzeylerinin ölçülmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Sendrom

Ülkemizde ve dünyada metabolik sendrom sıklığı toplumun üçte birinde görülmektedir. Yaşla birlikte artan metabolik sendrom, mortalite ve morbitide artışına neden olmaktadır. Metabolik sendrom (MetS), çevresel ve genetik faktörlerle ortaya çıkan, kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesi için gerekli olan risk faktörleri topluluğudur (Laaksonen ve diğerleri, 2002).

2.1.1. Metabolik sendrom tanımı

Metabolik sendrom, abdominal obezite, bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyonla birlikte seyreden, artmış diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık riski taşıyan multifaktoriyel bir hastalıktır (Atul ve Agarwal, 2006). Bu hastalık, toplumda görülme sıklığı giderek artan ciddi bir sağlık problemi olarak görülmektedir. (Grundy ve diğerleri, 2004). Gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde yaşam tarzı değişiklikleri nedeni ile artan MetS, ateroskleroz sebepli kardiyovasküler hastalık artışına neden olmaktadır. MetS'un oluşumunda, hareketsiz yaşam tarzı, sağlıksız beslenme, sigara içimi, kilo artışı ve genetik faktörler önemli yer tutar. Ülkemizde de şehir hayatına geçilmesi, toplumda obezitenin artması, sigara içiminin artışı gibi çevresel sebepler de, metabolik sendrom sıklığının artmasına sebep olmaktadır.

Metabolik sendromun bileşenleri; hipertansiyon, dislipidemi, hiperkoagulabilite, hiperglisemi, visceral obesite, olarak sıralanabilir. MetS temelindeki asıl sebep, insülin direncidir. Metabolik sendromda saptanan bulgular Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Metabolik sendromda saptanan bulgular

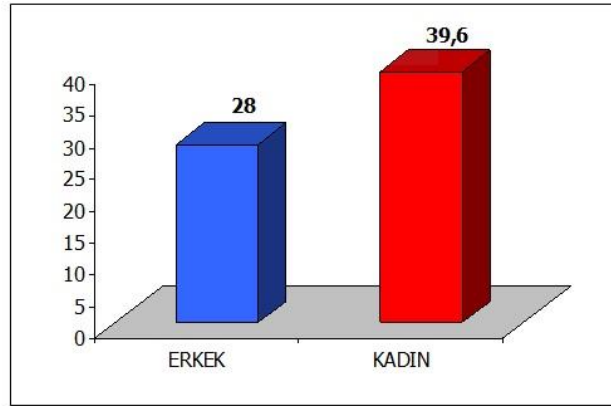
Ana bulgular	Diğer sık rastlanan bulgular
Abdominal Obezite	Mikroalbuminüri
Dislipidemi	Hiperürisemi ve gut
- hipertrigliseridemi	Bozulmuş fibrinoliz ve artmış koagulobite
- düşük HDL	- yüksek PAİ-I
- küçük yoğun LDL partikülü	- yüksek fibrinojen
- postprandiyal lipemi	- artmış von Willebrand faktör seviyesi
Glukoz intoleransı	Kronik inflamasyon bulguları
- bozulmuş açlık glukozu	- yüksek CRP
- bozulmuş glukoz toleransı	Endotel disfonksiyonu
- tip 2 diyabet	Karaciğer yağlanması
İnsülin rezistansı	Polikistik over sendromu
Hipertansiyon	Artmış sempatik aktivite

İlk olarak Dr. Reaven 1988’de, çeşitli risk faktörlerinin birlikte bulunduğunu belirterek sendrom X olarak adlandırmıştır. Reaven bu birlikteliğin kardiyovasküler hastalıkların oluşum riskini arttırdığını bildirmiştir (Grundy ve diğerleri, 2004). Metabolik sendrom; polimetabolik sendrom, uygarlık sendromu, insülin direnci sendromu, ölümcül dördü gibi farklı isimlerle de adlandırılmaktadır. (Alberti ve Zimmet, 1998)

2.1.2. Epidemiyoloji

Metabolik sendrom sıklığı ileri yaş ve kilo artışıyla artar, bunun yanında toplumlar arasında da farklılık göstermektedir (Ford, Giles ve Mokdad, 2004). Amerikada 20 yaş üzerindeki kişilerde %27 olarak bulunan metabolik sendrom sıklığının kadınlarda erkeklere oranla daha hızlı arttığı belirtilmiştir. Ülkemizde, Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) 2004 yılında yapılmış ve sonuçlarına bakıldığında metabolik sendrom sıklığının 20 ve üzeri yaşlarda %35 olduğu görülmüştür. Araştırmada kadınlardaki metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha fazla bulunmuştur (erkeklerde %28,8, kadınlarda %41,1) (XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi, 2004).

Cinsiyete göre metabolik sendrom sıklığı şekil- 2’de gösterilmiştir.



Genel %33.9

Şekil 2. Cinsiyete göre metabolik sendrom sıklığı (METSAR)



Şekil 3. ABD ‘de yaşa göre metabolik sendromun görülme yüzdesi

Panel III Raporunda (Expert Panel on Detection, 2001) detaylı bir şekilde belirtilen metabolik sendrom, aynı bireyde aşağıdaki bulgulardan en az üçünün bulunması olarak adlandırılır. Üç kriterden birinin mutlaka abdominal obezite olması gerekmektedir. Tablo 2’de metabolik sendrom tanı kriterleri gösterilmiştir.

Tablo 2. NCEP-ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri

Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm)
Hipertrigliseridemi (>150 mg/dl)
Düşük HDL (erkeklerde <50 mg/dl, kadınlarda <40 mg/dl)
Hipertansiyon (>130/85 mmHg)
Açlık kan glukoza >110 mg/dl veya Tip 2 diyabet

Genetik ve çevresel faktörlerle oraya çıkan; metabolik sendromda ilk yapılması gereken hayat tarzının düzenlenmesidir, amaç kardiyovasküler hastalıkların ve diyabetin önüne geçilmesidir. Uygun beslenme ve egzersiz alışkanlıkları ile sağlanan ağırlık kaybı, metabolik sendromla birlikte ortaya çıkan bozuklukları düzeltici yönde etki eder. Böylelikle kardiyovasküler ve genel mortalitenin azaltılabileceği gösterilmiştir (Gregg ve diğerleri, 2003) Metabolik sendromun yaşam biçimi değişiklikleri ile düzeltilemediği durumda ilaç tedavisi gerekmektedir. Dislipidemi tedavisinde ilk hedef LDL kolesterolü düşürmektir. Statinler bu sebeple kullanılır (Grundy ve diğerleri, 2004). HDL kolesterol düşüklüğü ve trigliserid yüksekliği için fibrat tedavisi uygulanır (Rubins ve diğerleri, 1999).

İnsülin direnci de denilen metabolik sendrom da kardiyovasküler riski artıran sebepler lipid ve lipoprotein metabolizmasındaki bozukluklardır. İnsülin direnci olan kişilerde lipid bozukluklarının en önemli göstergesi (HDL) kolesterol ve trigliserid yüksekliğidir. DSÖ sonuçlarına göre aşırı kilo ve obezite, Avrupa'da yetişkin bireylerde iskemik kalp hastalıklarının %35'inden, Tip2 DM vakalarının %80'inden, hipertansiyon'un %55'inden sorumludur. Obezite ve aşırı kilo her yıl bir milyondan fazla kişinin ölümüne neden olmaktadır (Obesity-Preventing, W. H. O. 1998).

2.1.3. Metabolik sendrom patogenezi

Metabolik sendrom, kendi aralarında ilişkili patofizyolojiye sahip risk faktörlerinden oluşmaktadır. Bu metabolik risk faktörleri; santral obezite (artmış bel çevresi), yüksek kan basıncı, yüksek plazma glukoza (Tip 2 diyabet, bozulmuş glikoz intoleransı veya bozulmuş açlık glukoza), aterojenik dislipidemi ve insülin direnci olarak belirtilmektedir (Arıtcı, 2013). Metabolik sendrom, insülin direnci ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Genetik yatkınlığın yanında, kentsel yaşam şartlarının

benimsenmesi hareketsiz yaşam ve aşırı kalorili beslenme metabolik sendromu artırmaktadır.

2.1.4. Metabolik sendrom kılavuzu 2007

Aşağıdakilerden en az biri

- Diabetes mellitus veya bozulmuş glukoz toleransı
- İnsülin direnci ve

Aşağıdakilerden en az ikisi;

- Hipertansiyon (sistolik kan basıncı 130 mm/Hg ve diyastolik kan basıncı 85 mm/hg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (trigliserid düzeyi 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte <40 mg/dl kadında <50 mg/dl)
- Abdominal obezite (BMI> 30 kg/m² veya bel çevresi erkekte> 94 cm ve kadında> 80 cm)

2.1.5. Metabolik sendromun bileşenleri

Metabolik sendrom, kendi aralarında ilişkili patofizyolojiye sahip risk faktörlerinden oluşmaktadır. Bu metabolik risk faktörleri; santral obezite (artmış bel çevresi), aterojenik dislipidemi, yüksek kan basıncı, yüksek plazma glikozu (Tip 2 diyabet, bozulmuş glikoz intoleransı veya bozulmuş açlık glikozu) ve insülin direnci olarak belirtilmektedir (Arıttıcı, 2013). Metabolik sendromu oluşturan beş başlık dışındanda birçok klinik tabloda da bu sendromun klinik yansımaları görülmektedir (Grundy, 1998).

Metabolik sendromun klinik yansımaları tablo-3 de gösterilmiştir.

Tablo 3. Metabolik sendromun klinik yansımaları (Grundy, 1998)

Metabolik sendromun klinik yansımaları:	
Diabetes mellitus	Dislipidemi
Esansiyel Hipertansiyon	Hiperkoagulabilite
Viseral obezite	Hiperürisemi
Osteoporoz	Yağlı karaciğer sendromu
Polikistik over sendromu	Uyku apnesi

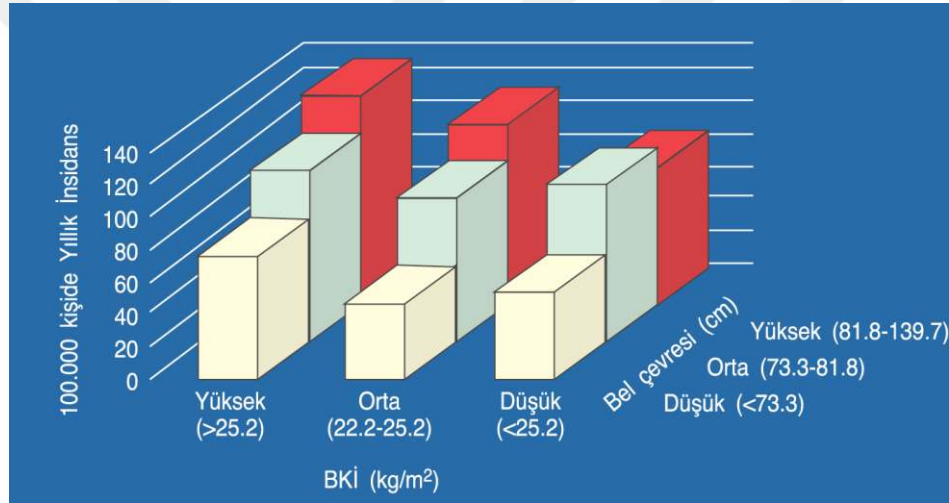
2.1.5.1. İnsülin direnci (İD)

Metabolik sendromun gelişmesindeki asıl faktör insülin direncidir. İnsülin direnci, konsantrasyonu normal olan insülinin, olduğundan daha az biyolojik cevap vermesi durumudur. İnsülin glikoneogenezi ve glikojenolizi engelleyerek (karaciğerde) hepatik glikoz oluşmasını durdurur. Aynı zamanda glikozu yağ ve kas dokusuna taşıyarak glikojen şeklinde depolanmasını veya enerji üretmek için okside olmasını gerçekleştirir. İnsülin direnci varlığında; insülinin, kas ve yağ dokusundaki ayrıca karaciğerdeki, bu etkilerine karşılık direnç oluşarak hepatik glikoz salgılanmasını durdurur. Yağ dokusunda ve kas dokusundaki insülin ile oluşan glikozun kullanımı azalmaktadır. Meydana gelen insülin direncini karşılamak için sürekli olarak beta hücreleri insülin salgısını arttırmak isterler. Böylece kandaki normal şeker miktarı sağlanır ve insülin seviyesi de normal düzeye kıyasla 1,5-2,0 kat daha yükselmiş olur (Temüray, 2010).

Metabolik sendromun diğer faktörlerinden birisi de insülin direncinin prediyabetle yakın bir ilişkisi olduğu düşüncesidir. Yemek yenildikten sonra kana insülin salgılanması, pankreas tarafından gerçekleşir ve böylelikle hücreler glikozu enerjiye dönüştürmek için alır. Bu enerji kullanılır veya daha sonrası için depolanır. Hücreler insüline yanıt oluşturmazlarsa besinlerle alınan glikoz, hücreye giremez ve enerji oluşturmaz. Böylece kandaki glikoz miktarı yükselir. Hücreler insüline cevap oluşturmamıyınca, pankreas tarafından insülin salgılanması artar. Artan insülin düzeyi sebebi ile insülin direnci diye adlandırılan durum tip iki diyabetin aşamalarındandır.

2.1.5.2. Santral obezite

Viseral yağlanmada karaciğere serbest yağ asidinin çok daha fazla salınması gerçekleşir. Böylelikle anormal yapıdaki (trigliseridden zengin) lipid partikülleri ve insülin direnci oluşmaktadır. Viseral yağlar, diğer subkutan yağlara oranla insülinin lipolizdeki kırıcı etkisine daha fazla direnç gösterir (Tracy, 2001). Viseral ve subkutan yağ dokusundaki artış obeziteye yol açar. Özellikle santral ve visseral obezite daha çok direnç gelişmesine neden olmaktadır (Oğuz, 2005). Metabolik sendrom bileşenlerinden üç ya da daha fazlasına sahip olan kişilerin büyük çoğunluğunda santral obezitenin varolduğu ileri sürülmektedir (Ito ve diğerleri, 2003). Bel çevresindeki artış ile ateroskleroz arasındaki ilişki şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Bel çevresi, Ateroskleroz riskini BKİ'e oranla daha iyi belirlenmesi (Rexrode, 1998)

2.1.5.3. Dislipidemi

Metabolik sendromda gözlenen dislipidemi aterojenik dislipidemi olarak adlandırılır. Azalmış HDL kolesterol, artmış trigliserid düzeyleri, küçük-yoğun LDL kolesterol ve artmış Apoprotein B seviyeleri ile kendini gösterir. Yağ dokusunda insülin direncinin varlığı aterojenik dislipidemisinin oluşumuna sebep olan birincil faktördür (Carr ve Brunzell, 2004).

İnsülin direnci varlığında adipositlerce salınan serbest yağ asidi seviyesinde artış gerçekleşir. NCEP ATP III kılavuzunda belirtilen lipid düzeyleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. NCEP ATP III kılavuzunda belirtilen lipid düzeyleri

Lipoprotein	Sınır Değer (mg/dL)	Sınıflandırması
LDL-K	<100 100 – 129 130 – 159 160 – 189 ≥ 190	Optimal miktar İstenilen miktar Sınırdan yüksek miktar Yüksek miktar Çok yüksek miktar
Toplam Kolesterol	< 200 200 – 239 ≥ 240	İstenilen miktar Sınırdan yüksek miktar Yüksek miktar
Trigliserid	< 150 150 – 199 200 – 499 ≥ 500	İstenilen miktar Sınırdan yüksek miktar Yüksek miktar Çok yüksek miktar
HDL-K	< 40 ≥ 60	Düşük miktar İstenilen miktar

Bu dislipidemi fazlasıyla aterojeniktir ve insülin dirençli kişilerde artan kardiyovasküler hastalık riskini gösterir (Carr ve Brunzell, 2004). MetS'in belirtilen tüm komponentleri, koroner kalp hastalığı ile çok yakından ilişkili olup ateroskleroza neden olmaktadır (Gemili, 2011).

2.1.5.4. Hipertansiyon

MetS'li hastaların yaklaşık 1/3'ünde hipertansiyon görülmektedir. Aynı zamanda MetS'li hastaların, bu hastalığa sahip olmayanlara kıyasla 5,5 kat daha fazla Tip 2 diyabet ve iki kat daha fazla hipertansiyon görülme riskine sahip oldukları bilinmektedir. İnsülin direnci ve obezitenin bu hastalığın patofizyolojisinde yer alan birincil faktörler olduğu kabul edilmektedir. Metabolik sendromun tüm öğelerinin kalp, böbrek ve beyin dokularında damar hasarına yol açan artan kan basıncına katkıda bulunduğu belirtilmektedir (Duvnjak, Bulum ve Metelko 2008).

MetS'de gözlenen hipertansiyon farklı metabolik anormalliklerin bir sonucudur. İnsülin direncini kompanse etmek amacıyla gelişen hiperinsülinemi sempatik sinir sistemini aktive etmekte, vazokonstriksiyonu uyarmakta, kardiyak outputu, renal sodyum tutulumunu arttırmakta ve hipertansiyon gelişimine neden olmaktadır (Gemili,

2011). Ayrıca, artmış viseral yağ birikimi arteriyel kan basıncının güçlü bir belirleyicisidir. Santral obeziteyle bağlantılı olduğu öne sürülen mekanizmalardan biri sempatik sinir sisteminin aşırı aktivasyonunu içermektedir. Ayrıca, portal ven yağ asidi seviyelerindeki kronik artışın, visseral obeziteye eşlik eden hipertansiyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir (Rupp ve Maisch, 2003).

2.1.5.5. Diyabet

Hastalığın sebebi insülin hormonunun herhangi bir sebeple olmaması veya yetersiz olması, ya da insüline karşı vücut dokularının duyarsız olmasıdır. İlk olarak hiperglisemi ile kendini gösteren protein, karbonhidrat ve yağ metabolizması bozulmaları ile seyreden bir hastalıktır. En son Amerikan Diyabet Derneği (ADA) kriterleriyle aşağıdakilerden birinin olması diyabet tanısı için yeterlidir (American Diabetes Association, 2014).

- HbA1C $\geq$ %6,5 veya
- Açlık plazma glikozu $\geq$ 126 mg/dL (7,0 mmol/l) veya
- OGTT sırasında 2. saat plazma glikozu $\geq$ 200 mg/dL (11,1 mmol/l) veya
- Klasik hiperglisemi veya hipoglisemi ataklı hastalarda, olası plazma glikozu $\geq$ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)

Farklı metabolik risk faktörleri ile kıyaslandığında, bozulmuş açlık kan şekeri (açlık glukozu 100 -125 mg/dL) diyabet açısından en fazla tahmin gücünü oluşturur. Diğer ölçüt bozulmuş glikoz toleransıdır, oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2.saat plazma glukozunun $\geq$ 140 mg/dL ve $<$ 200 mg/dL olarak tanımlanmasıdır.

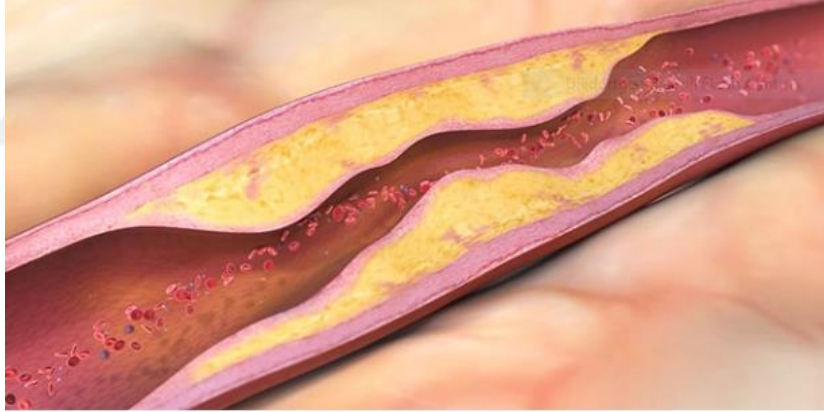
2.1.6. Tedavi

Metabolik sendrom tedavisinde öncelikli hedef; insülin direncine sebep olan risk gruplarının yaşam tarzı değişiklikleri ile ortadan kaldırılmasıdır. Yaşam tarzı değişiklikleri ile istenilen düzeye ulaşılamadığı durumlarda gerekirse ilaç tedavisi başlanmalıdır. Metabolik sendrom öncelikle yaşam şekli değişikliği ile tedavi edilebilir. En uygun tedavi şekli, kilo kaybının gerçekleşmesi ve düzenli egzersiz, sağlıklı beslenme ve sigaranın bırakılmasıdır (Rosenson, 2005).

Hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi gibi durumlar tek başına yaşam tarzı değişiklikleri yeterli olmayabilir. Bu gibi durumlarda ilaç tedavisi tercih edilir. Statinler dislipidemi tedavisinde LDL-K düzeyini düşürüp, HDL-K düzeyini yükseltebilirler. Hipertansiyon kontrolünde ise anjiyotensin dönüştüren enzim inhibitörü (ACE) veya anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) gibi ilaçlar kullanılır. İnsülin tedavisinde ise Metformin ve Glitazonlar gibi insülin duyarlılığını arttıran ilaçlar hastalara verilir (Gregg, 2003).

2.2. Ateroskleroz

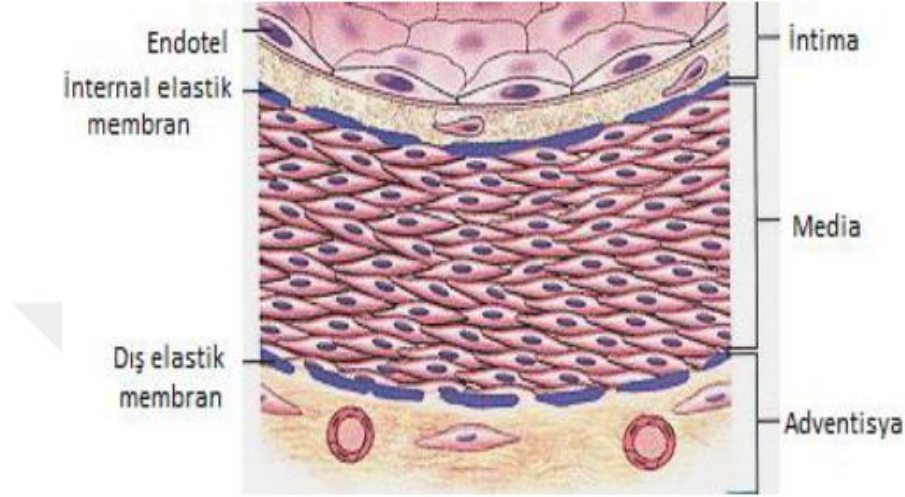
Ateroskleroz terimleri, Yunanca'da lapa+kitle+katı anlamlarına gelen athero+oma+sklerosis kelimelerinden oluşmuştur (Thomson, 1990). Kalbi besleyen arterlerde (koroner arterler) meydana gelen plaklar veya lezyonlar, arterlerdeki kan akışının bozulmasına sebep olarak ateroskleroz meydana gelir. Şekil 5'te ateroskleroz gösterilmiştir.



Şekil 5. Ateroskleroz

2.2.1. Arter duvarının yapısı

Arter duvarı başlıca intima, media ve adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşur (Sary, 1992). Şekil 6’da Normal arter duvarı gösterilmiştir.



Şekil 6. Normal arter duvarı (Sary, 1992).

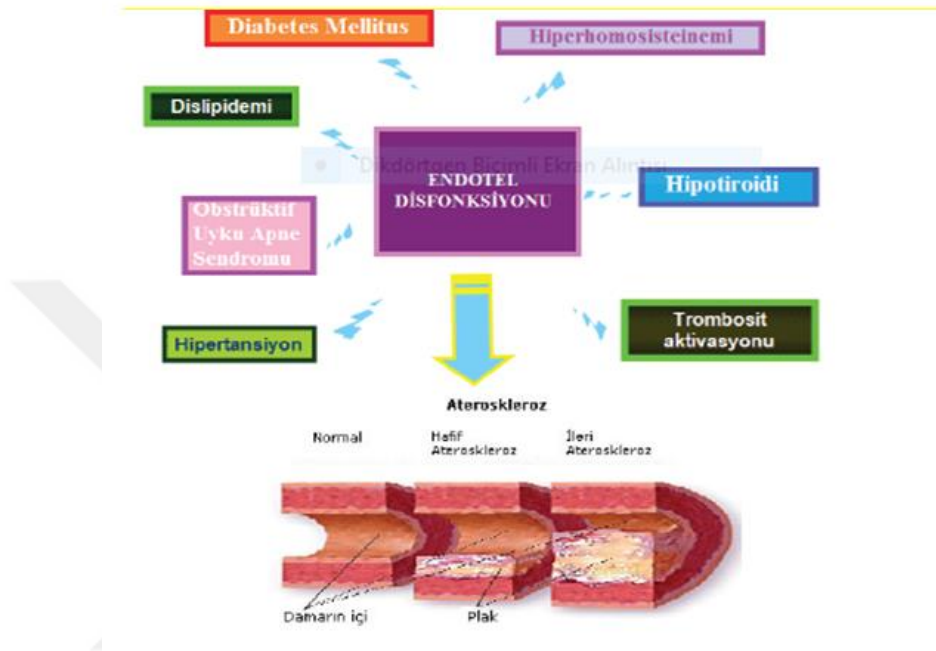
İntima: Aterosklerotik lezyonların geliştiği bölgeye intima denir. Media, düz kas hücrelerinden oluşmuştur, arter duvarının en geniş bölgesidir. Adventisya tabakası ise damarın dış yüzeyini çevreleyen gevşek bir bağ dokudan oluşmaktadır. Bu tabaka kan damarlarını içermektedir.

Dünyada ölüm sebepleri arasında aterosklerotik kalp ve damar hastalıkları ilk sırada yer alır. Ateroskleroz, damar iç duvarında farklı birçok maddenin birikmesine bağlı, ortaya çıkan kalınlaşma ve sertleşme olarak tanımlanan bir hastalıktır.

Bugüne kadar yapılan bazı çalışmalar birçok etkenin ateroskleroz ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar HDL kolesterol, total kolesterol, LDL kolesterol, vücut kitle indeksi gibi faktörlerdir. Ayrıca ateroskleroz risk faktörleri arasında diyabet, hipertansiyon gibi kronik hastalıklarda yer almaktadır. Bu hastalıkların yanında dislipidemi durumu varlığında, ateroskleroz riski fazlasıyla artmaktadır (Üstünsoy, 2012).

Endotel disfonksiyonu ateroskleroz oluşumunda ilk basamağı oluşturur. Metabolik, immünolojik toksik, mekanik, olaylar endotel disfonksiyonuna sebep

olurlar. Varolan risk faktörlerinin tamamı (sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi) endotel fonksiyon bozukluğuna sebep olabilir. Endotel disfonksiyon ile endotel hücrelerinin antitrombotik yüzey özelliği ve seçici geçirgen özelliği bozulur. (Koeng, 1999). Şekil 7’de endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gösterilmiştir.



Şekil 7. Endotel disfonksiyonu ve Ateroskleroz

2.2.2. Metabolik sendrom ateroskleroz ilişkisi

Son dönemlerde aterosklerozun gelişiminde genetik ve çevresel faktörler üzerindeki çalışmalar artmaya başlamıştır. Ateroskleroz, çocukluktan başlayarak ileriki yaş ve daha sonrasında koroner arter hastalığı (KAH) ile sonuçlanır. Gelişmiş toplumlarda ölüm sebeplerinin başında gelmektedir.

Genetik faktörler, lipoprotein seviyelerini etkiler ve aterosklerozun oluşumunu hızlandırır (Castelli, 1996). Lipoproteinlerin plazmadaki seviyeleri, yüzeylerindeki Apolipoproteinler ve metabolik hızları, tarafından kontrol edilmektedir. Birçok araştırmacı tarafından Apolipoproteinlerde meydana gelen genetik değişikliklerin, KAH'nın ilerlemesinde kişiler arası farklılıkları oluşturan önemli faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir (Azad ve diğerleri, 1994)

Metabolik sendrom ile (LDL) miktarında ve yüksek trigliserid miktarında artma, (HDL) seviyesinde azalma ile gerçekleşen dislipidemi ile aterojenik plak oluşumunu gerçekleştirmektedir (Grundy, 2004). Böylelikle metabolik sendrom, kalp damar hastalıklarında ciddi risk faktörüdür.

Ülkemizde diğer birçok gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ölüm nedenlerinin başında serebrovasküler olaylar ve koroner arter hastalıkları gelmektedir. (WHO) çalışmasında, koroner arter hastalıkları ve inme riskinin metabolik sendrom ile 4 kat daha arttığı bulunmuştur (Isomaa, 2001).

Dünyada ve ülkemizde, lipid ve lipoprotein değerleri ile koroner arter hastalığı arasında bir ilişki olduğuna dair birçok araştırma yapılmış fakat aterosklerotik damar hastalığı ile ilgili araştırmalar sınırlı sayıda kalmıştır.

Ateroskleroz, önlenmesi ve tedavisinde gelişmeler olmasına rağmen, periferik damar hastalığı, iskemik kalp hastalığı ve inme gibi rahatsızlıklara sebep olarak, bütün dünyada ölüm sebeplerinde ilk sırada bulunmaktadır. (Lakka, 2002).

Ateroskleroza bağlı kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörleri, fizyolojik özellikler (hiperkoagulabilite, hipertansiyon, viseralobesite, diyabetesmellitus, dislipidemi), kalıtsal özellikler (yaş, genetik yatkınlık, cinsiyet) ve alışkanlıklar (ilaçlar, sedanter yaşam tarzı, sigara, düzensiz diyet) gibi başlıklar altında toplanabilir. (Grundy, 1998)

2.3. Lipidler

Lipidler suda çok az çözünen veya hiç çözünmeyen özelliğe sahip organik moleküllerdir. Hücre bütünlüğünü korurlar ve hücre zarının yapısında bulunurlar.

2.3.1. Lipid profil değerleri

Kolesterol ve lipid profilleri için standart açlık kan testleri, toplam kolesterol, HDL kolesterol ("iyi" kolesterol denilen), LDL kolesterol ("kötü" kolesterol denilen) ve trigliserit değerleridir.

Toplam Serum Kolesterol

<200mg / dL = istenen değerler

200–239mg / dL = sınır çizgisi yüksek riskli

240mg / dL ve üstü = yüksek risk

HDL kolesterol

<Erkekler için <40mg / dL ve kadınlar için <50mg / dL = daha yüksek risk

Erkekler için 40-50mg / dL ve kadın için 50-60mg / dL = normal değerler

> 60mg / dL, kalp hastalıklarına karşı bir miktar koruma ile ilişkilidir.

LDL Kolesterol

<100mg / dL = optimal değerler

100mg / dL – 129mg / dL = en yakınına en uygun

130mg / dL – 159mg / dL = sınırdaki yüksek risk

160mg / dL – 189mg / dL = yüksek risk

190mg / dL ve daha yüksek = çok yüksek risk

Trigliserid

<150mg / dL = normal

150mg / dL – 199mg / dL = sınır riskli yüksek risk

200mg / dL – 499mg / dL = yüksek risk

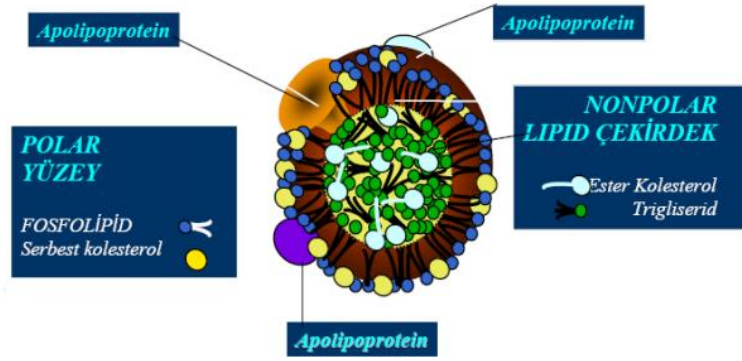
> 500mg / dL = çok yüksek risk

2.4. Lipoproteinler

2.4.1. Lipoproteinlerin Temel Yapısı

Tüm lipidler (serbest yağ asitleri dışında kalan) plazmada lipoprotein adı verilen makromoleküller şeklinde taşınırlar. Bütün lipoproteinlerin temel yapısı birbirlerine

benzemektedir. Triglicerit ve kolesterol esterleri bulunduran bir gövdeden, polar yağlardan ve Apolipoproteinlerden oluşan bir dış tabakadan oluşurlar. Asıl görevleri; lipidlerin bir organ veya dokudan başka bir organa veya dokuya taşınmasını sağlamaktır. Şekil 8’de Plazma lipoproteinlerin genel yapısı gösterilmektedir.



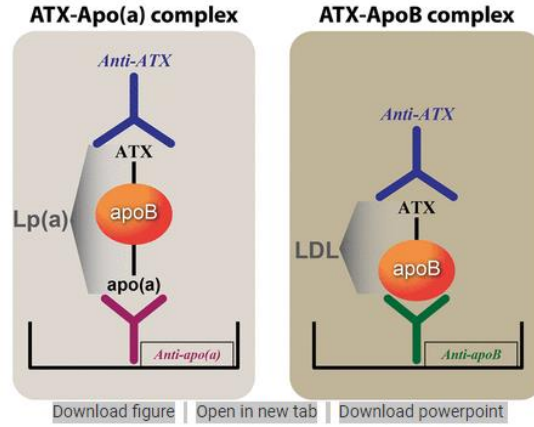
Şekil 8. Plazma lipoproteinlerin genel yapısı

2.4.1.1. Apolipoproteinler

Protein yapısındaki bu moleküller kısmen yağda, kısmen suda, eriyebilirler ve lipidlerin taşınmasında çok önemli bir role sahiptirler. Apolipoproteinlerin yalnızca yapısal değil aynı zamanda metabolik fonksiyonlarda da rolü vardır.

Plazma lipoproteinleri oluşturan Apoproteinler kolesterol ester ile trigliseridlerin çözünmesine yardımcı olur, bu lipidlerin bazı önemli enzimlerle reaksiyona girmelerini düzenler ve hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanırlar (Thompson ve Carlson, 1989).

Çeşitli Apolipoproteinlerden klinik açıdan en önemli ikisi Apo A ve Apo B dir Şekil 9’da ELISA ölçümü ATX-Lp(a) ve ATX-ApoB gösterilmektedir.



Şekil 9. ELISA ölçümü ATX-Lp(a) ve ATX-ApoB

2.4.1.1.1 Apolipoprotein A1

HDL'nin ana protein unsuru olan Apolipoprotein A'dır. Apo A1 ve Apo A2 olmak üzere iki sınıfı vardır. Bağırsak (%30) içinde ve karaciğerde (%70) sentezlenir. Disülfür bağlantıları veya glikosilasyonu olmayan 243 aminoasitten oluşan 28-kDa'lık tekli bir polipeptittir. Apo A1'in ateroskleroza karşı koruyucu bir faktör olduğu pek çok çalışmada ifade edilmiştir (Roheim ve Asztalos, 1995). Apo A1' nın artması organizmanın lehinedir.

2.4.1.1.2 Apolipoprotein B

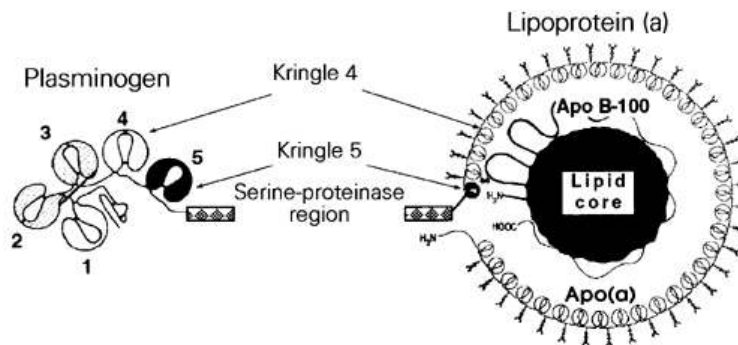
Yüksek aterojeniteye sahip küçük yoğun LDL-K ile Apo B-100 yakından ilişkili olup beraberliğinde KAH için yüksek risk faktörüdür. Serum Apo B seviyesi fazla olan bireylerde ateroskleroz görülmesi fazla olduğundan, bu kişilerde Miyokard İnfarktüsü (Mİ) geçirme riski çok yüksektir (Walldiusve Jungner, 2004). Bu nedenle LDL-K seviyeleri karşılaştırıldığında Apo B düzeyi ya da Apo B/Apo A1 oranı kardiyovasküler hastalık riskinde önemli bir göstergedir (Walldius ve Jungner, 2004). Koroner risk yönünden Apo B özellikle LDL kökenli riski yansıtır.

LDL molekülü, Apo B veya Apo A1 olmak üzere iki farklı protein çekirdeği etrafında inşa edilir. Etrafına bir kolesterol partikülünün yerleştirildiği çekirdek, LDL

molekölünün ne kadar zararlı veya zararsız olduğunun temel belirleyicisidir. Apo B molekülleri çok küçüktür ve vasküler hastalığa neden olma ile yüksek oranda ilişkilidir. Apo A1 molekülleri büyük ve kabarıktır ve sorunlara neden olma olasılığı çok düşüktür.

2.4.1.1.3 Lipoprotein (a)

Kolesterol, Apolipoprotein-B 100 türevinden ve fosfolipidlerden oluşan yapı olarak LDL'ye benzeyen lipoproteinlerdir. Lp (a)'nın LDL molekülünden farkı yapısında Apo A1 adlı bir Apoprotein bulundurmasıdır. Apo A1, LDL'nin Apolipoprotein-B 100 kısmına disülfid bağı ile bağlanmıştır. (Gosling ve diğerleri, 1999) Lp (a)'nın 30 mg/dL (immünoassay yöntemi ile ölçüldüğünde) üstünde olması aterosklerotik vasküler hastalık riski taşır. (Albers, Adolphson ve Hazzard, 1977). İnsanların %20'sinde artmış Lp(a) seviyesi çalışmalar sonrası saptanmıştır (Wald ve diğerleri, 1994)



Şekil 10. Apolipoprotein (a) ve plazminojen arasındaki yapısal homolojiler.

Lp (a), lipid bileşimini ve Apolipoprotein B-100'ü düşük yoğunluklu lipoproteinlerle (LDL) paylaşır. Lp (a) 'nın karakteristik özelliği, plazminojen benzeri bir Apolipoprotein Apo A'nın varlığıdır. Bu glikoprotein, değişken sayıda kringle 4 kopyası ve kringle 5'in tek kopyaları ve plazminojenin serin-proteinaz bölgesidir.

2.4.1.1.3.1. Lipoprotein(a) patojenliğinin muhtemel mekanizmaları

Aterosklerotik arter duvarında Lp (a)'nın plazma düzeyinin çok üstündeki miktarlarda olduğu gösterilmiştir (Koschinsky, Cote, Gabel ve Hoek, 1993). Bu noktadan hareketle, Lp (a)'nın ateroskleroz gelişimindeki rolünün LDL'ye benzerliği

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Toplanması

Bu çalışma; Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Dâhiliye polikliniğine başvuran, NCEP ATP III Met S tanı kriterlerinden en az üçünü gösteren ve MetS tanısı almış, HOMA testi ile insülin direncine sahip olduğu belirlenmiş 64 hasta ve MetS tanısı almamış 64 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yapıldı.

Çalışmamıza dâhil ettiğimiz tüm bireylere çalışmamız hakkında bilgi verildi ve yazılı onayları alındı. Hastaların boy, kilo, bel çevresi, sistolik ve diastolik kan basınçları ölçüldü. Bel çevresi ölçümü için arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arasındaki mesafenin orta noktası ölçüldü.

Bu çalışma Helsinki Bildirgesinin belirlediği etik standartlara uygun olarak yapıldı ve Yozgat Bozok Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik kurulu tarafından onaylandı.

3.2. Araştırmaya Dâhil Olma Kriterleri

Hasta grubu için;

Metabolik sendromlu olması, insülin direncine sahip olması, (Açlık kan şekeri yüksekliği (≥ 100 mg/dL) veya tip 2 diyabet. Tansiyon yüksekliği (130/85 mm Hg) veya hipertansiyon hastalığı HDL kolesterol düşüklüğü (erkeklerde < 40 mg/dL; kadınlarda < 50 mg/dL) Trigliserit yüksekliği (≥ 150 mg/dL) olması),

Kontrol grubu için;

Metabolik sendromlu olmaması, insülin direnci bulunmaması.

3.3. Araştırma Dışı Bırakılma Kriterleri

Gönüllülerin çalışmadan vazgeçmesi, metabolik sendroma sebep olan cerrahi öyküsü bulunanlar ve gebeler.

3.4. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm bireylerin kan numuneleri 12 saatlik gece açlığından sonra, sabah aç karına ve saat 8.00 ile 10.00 arasında alındı. Kanlar biyokimyasal parametreler için sarı kapaklı jelli tüpe alındı. Numuneler öncelikle 5000 devirde 10 dakika sentrifüj edildi. Serumı ayrıldı.

Biyokimyasal parametreler Biyokimya laboratuvarında bulunan biyokimya otoanalizörü (Abbot CI8200) cihazında rutin testleri ile birlikte çalışıldı. Rutin biyokimya ölçümleri olan glukoz, Total kolesterol, LDL kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserit değerleri aynı gün ölçüldü.

Lp(a), Apo A1 ve Apo B düzeylerinin eliza yöntemi ile çalışılması için serumlar -20 C' de analiz edileceği güne kadar saklandı.

3.5. Laboratuvar Ölçüm Yöntemi

Rutin biyokimya ölçümleri olan glukoz, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol trigliserit değerleri fotometrik ölçüm ile Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında biyokimya otoanalizörü (Abbot CI8200) ile çalışıldı. Lp(a), Apo A1 ve Apo B düzeyleri Eliza yöntemi ile çalışıldı. Eliza okuyucu kullanıldı.

3.6. Kullanılan Kitler ve Malzemeler

Rutin analizöründeki kitler: glukoz, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit (Abbott, USA)

Eliza kitleri: “Elabscience[®] QuicKey ELISA Kit Lp(a), Apo A1 ve Apo B kiti kullanıldı.

Yapılan mikroelisa çalışmamızdaki kit için farklı ölçülerde pipetler ve bunlara uygun pipet uçları kullanıldı.

3.7. Kullanılan Cihazlar

Araştırmamızda aşağıdaki tabloda belirtilen marka model cihazlar kullanıldı.

Tablo 5. Çalışılan cihazlar ve çalışılan test parametreleri

Cihaz Adı	Marka	Model	Menşei	Çalışılan Test Parametresi veya Kullanım Amaçları
Biyokimya Analizörü	Abbott	Cİ8200	ABD	Glukoz, Kolestrol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit
Mikro Eliza Cihazı	Biotek	LX 808	ABD	Lp(a), Apo A1 ve Apo B
Santrifüj	Eppendorf	5804R	Almanya	Toplanan kanların serumlarını ayırmak için kullanıldı.

3.8. Biyokimyasal Analizör ve Mikro Elisa Sistemi

Glukoz, Total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit Bozok Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi Biyokimya AD'nda biyokimya-hormon otoanalizöründe ve Lp(a), Apo A1 ve Apo B düzeyleri ise mikro elisa cihazında çalışıldı.

3.9. Labaratuar Kitleri ve Çalışılma Yöntemleri

Serum Lp(a), Apo(A), Apo(B) düzeylerinin ölçümü ise ELISA yöntemi ile "ELISA Kit kullanılarak, üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda gerçekleştirildi.

3.9.1. Lp(a) elisa kiti analizi ve kit içeriği

Lp(a) (Cat No: E-EL-H0160) Elabscience® ticari kiti kullanılarak Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi Biyokimya AD'nda mikro elisa cihazında çalışıldı.

LP(a) ELİSA kiti, kan sıvısı ve benzer biyolojik sıvılardaki lipoprotein a derişiminin invitro nicel tayini için geçerlidir. Bu kit örneklerde LP(a) tanır. Bu testte kullanılan kit bileşenleri ve miktarları aşağıda Tablo7'deki gibidir.

Tablo 6. LP(a) elisa kiti içeriğı

MADDE	ÖZELLİKLER	DEPOLAMA
Mikro ELİSA Plakası	8 kuyu ve 12 şerit	-20 °C, 6 ay
Referans Standart	2 Vial	
Konsantre Biotinli Tespit Ab 100x	120 uL x 1 Vial	
Konsantre HRP konjugat (100x)	120 uL x 1 Vial	-20 °C, 6 ay
Referans Standart & Sample Dilüent	20 mL x 1 Vial	4°C, 6 ay
Biotinli Tespit Ab Seyreltici	14 mL x 1 Vial	
HRP Konjugat Seyreltici	14 mL x 1 Vial	
Konsantre Yıkama Tamponu 25x	30 mL x 1 Vial	
Substrate Reaktifi	10 mL x 1 Vial	4°C, 6 ay
Durdurma Solüsyonu	10 mL x 1 Vial	4°C
Plate Kapatıcı	5 Adet	
Ürün Açıklaması	1 Kopya	
Analiz Sertifikası	1 Kopya	

3.9.1.1. Test prensibi

1. Tüm reaktifler, kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Test için gerekli kuyucuk sayısı belirlendi. Standart çalışma solüsyonu ilk iki sütuna eklendi.
2. Her kuyucuğa 100 µL standart veya numune eklendi. Plaka, kit içinde sağlanan plate kapatıcı ile kapatıldı. 90 dakika boyunca 37 °C'de inkübe edildi.
3. Plate çıkarıldı. 100 µL Biotinile Tespit Ab eklendi. Plate kapatıcı ile tekrar kapatıldı ve 37 °C'de 1 saat inkübe edildi.
4. Plate kapatıcı çıkarıldıktan sonra pleyt 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı.
5. 100 µL HRP Konjugatı eklendi. 37 ° C'de 30 dakika inkübe edildi.
6. Aspirasyon yapıldı ve 5 kez yıkandı.
7. 90 µL Substrat Reaktifi eklendi. 37 ° C'de 15 dakika inkübe edildi.
8. 50 µL Durdurma Solüsyonu eklendi. Hemen 450 nm'de okundu.
9. Sonuçlar standart eğriye göre hesaplandı.

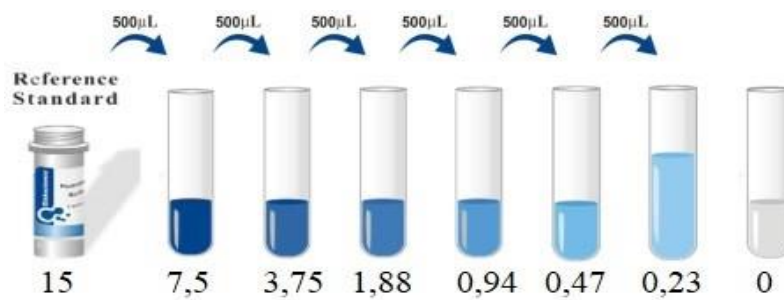
3.9.1.2. Örnek hazırlama

1. Tüm reaktifler, kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Kurulum için mikropalte okuyucu klavuzu izlendi ve optik yoğunluğun (OD) ölçümünden önce 15 dakika önceden ısıtıldı.

2. Yıkama Tamponu: 750 mL yıkama tamponu hazırlamak için 720 mL deiyonize veya distile su ile 30 mL konsantre yıkama tamponu seyreltildi. Konsantre içinde kristaller oluşmuşsa 40 °C'lik bir su banyosunda ısıtıldı ve kristaller tamamen eriyene kadar yavaşça karıştırıldı.

3. Standart Çalışma Çözeltisi: Standart 1 dakika için 10,000xg'da santrifüj edildi. Standart örnek seyrelticiden 1.0 mL eklendi, 10 dakika boyunca ve nazıkçe birkaç kez tersine çevirildi. Çözülme işlemi tamamlanınca pipet yardımıyla iyice karıştırıldı. Hazırlanan çözeltiden 15 ng/mL çalışma solüsyonu elde edildi. Daha sonra gerektiği gibi seri seyreltmeler yapıldı. Önerilen dilüsyon gradyanları: 15, 7,5, 3,75, 1,88, 0,94, 0,47, 0,23, 0 ng/mL'dir.

Seyreltme Metodu: 7 adet EP tüpü alındı, her bir tüpe 500 µL referans standart örnek seyreltici eklendi. 500 ng/mL stok çözeltisinin 15 mg/mL'si birinci tüpe pipetlendi ve 7,5 ng/mL'lik bir çalışma solüsyonu üretmek için karıştırıldı. Eski tüpten gelen solüsyondan 500 µL pipetle basamaklara göre pipetlendi. Aşağıdaki şekilde standart referansları gösterilmiştir.



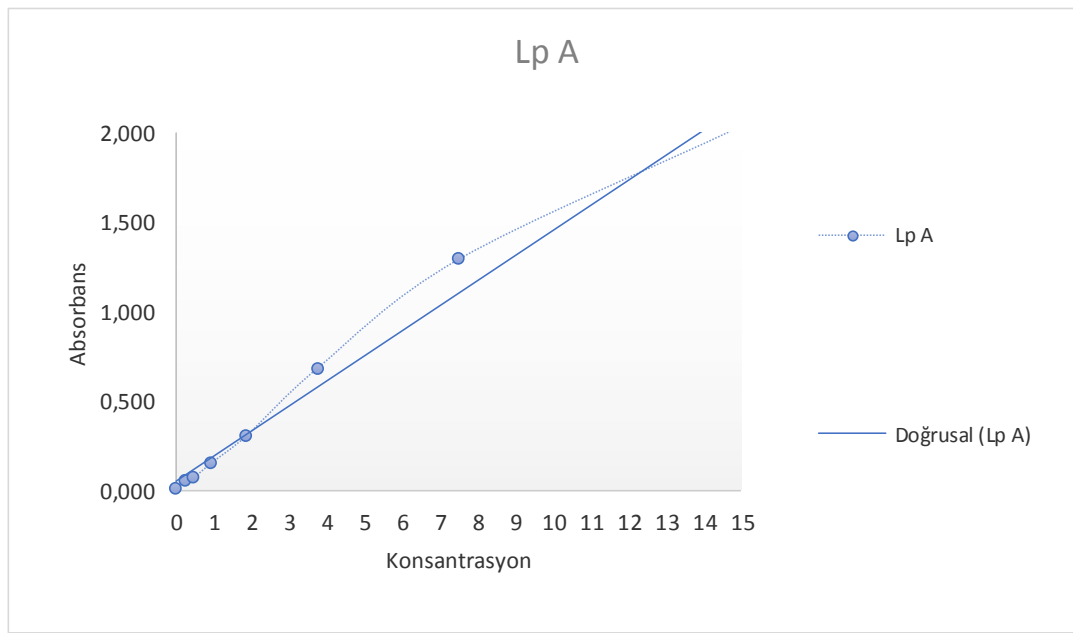
Şekil 12. LP(a) Dilüsyon gradyanı standart referansları

4. Biotin Solüsyonu: Denemeden önce işlem için gerekli miktar hesaplandı. Hesaplanandan biraz daha fazla hazırlandı. Kullanmadan önce stok tüpü santrifüjlendi. Biotin 1x işlem çözeltisi 100x konsantre Biotin ile seyreltildi.

5. Konsantre HRP konjugat çözeltisini denemeden önce gerekli miktar hesaplandı. Ve seyreltme işlemi yapıldı. Hesaplanandan biraz daha fazla hazırlandı.

3.9.1.3. Tipik veri

Standart eğri grafiğinin optik yoğunluk (OD) değerleri, gerçek analizin başarı şartlarına göre değişebileceğinden (örn. Işık etkisi, pipetleme ve yıkama yöntemleri ya da sıcaklık tesiri gibi) yapılan her test için örnek bir standart eğri grafiği çizildi. Standart eğri grafiği ve optik yoğunluk aşağıda şekil 13'te gösterildiği gibidir.



Şekil 13. LP(a) (OD) grafiği

3.9.2. ApoA1 elisa kiti analizi ve kit içeriği

ApoA1 (Apolipoprotein A1) elisa kiti (Cat No: E-EL-H0125) Elabscience® ticari kiti kullanılarak Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma Hastanesi Biyokimya AD'nda mikro elisa cihazında çalışılmıştır.

ApoA1 ELİSA kiti, kan sıvısı ve benzer biyolojik sıvılardaki ApoA1 derişiminin invitro nicel tayini için geçerlidir. Bu kit örneklerde ApoA1 tanır.

Bu testte kullanılan kit bileşenleri ve miktarları aşağıda Tablo 8'deki gibidir.

Tablo 7. ApoA1 elisa kiti içeriği

MADDE	ÖZELLİKLER	DEPOLAMA
Mikro ELİSA Plakası	8 kuyu ve 12 şerit	-20 °C, 6 ay
Referans Standart	2 Vial	
Konsantre Biotinli Tespit Ab 100x	120 uL x 1 Vial	
Konsantre HRP konjugat (100x)	120 uL x 1 Vial	-20 °C, 6 ay
Referans Standart & Sample Dilüent	20 mL x 1 Vial	4°C, 6 ay
Biotinli Tespit Ab Seyreltici	14 mL x 1 Vial	
HRP Konjugat Seyreltici	14 mL x 1 Vial	
Konsantre Yıkama Tamponu 25x	30 mL x 1 Vial	4°C, 6 ay
Substrate Reaktif	10 mL x 1 Vial	
Dursurma Solüsyonu	10 mL x 1 Vial	
Plate Kapatıcı	5 Adet	4°C
Ürün Açıklaması	1 Kopya	
Analiz Sertifikası	1 Kopya	

3.9.2.1. Test prensibi

1. Standart çalışma solüsyonu ilk iki sütuna eklendi. Her kuyucuğa hemen 50 µL Biotin çözeltisi eklendi. Plaka, kit içinde sağlanan sızdırmazlık maddesi ile kapatıldı. 45 dakika boyunca 37 °C'de inkübe edildi. Mikro ELİSA plakasının dibine solüsyonlar eklenirken iç duvara kesinlikle dokunulmadı ve mümkün olduğunca bu durum köpürmeye neden olunmadı

2. Her bir kuyucuktan solüsyon süzüldü, her bir kuyuya 350 µL yıkama tamponu eklendi. 1-2 dakika bekletildi ve her bir kuyucuktan çözelti boşaltıldı kurutucu kâğıtla kurutuldu. Bu yıkama adımı üç kez tekrarlandı. Bu adımda ve diğer yıkama adımlarında bir mikropilaka yıkayıcı kullanıldı.

3. Her bir kuyucuğa HRP Konjugat çözeltisinden 100 µL eklendi. Yeni plaka sızdırmazlık maddesiyle örtüldü. 30 °C' de yaklaşık 30 dakika inkübasyona bırakıldı.

4. Her bir kuyucuktan çözelti süzüldü, yıkama işlemi adım 2'de gerçekleştirildiği gibi beş kez tekrarlandı.

5. Her bir tüpe 90 µL substrat reaktif eklendi. Üzeri plaka sızdırmazlık maddesiyle kapatıldı. 37 °C'de 15 dakika boyunca inkübe edildi. Levha ışıktan korundu. Reaksiyon süresi gerçek renk değişikliğine göre ayarlandı ama süre 30 dakikadan fazla uzatılmadı.

6. Her kuyuya 50 µL durdurma çözeltisi eklendi. Durdurma çözeltisinin eklenmesi, substrat solüsyonu ile aynı sırayla yapıldı.

7. Her kuyucuğun optik yoğunluk değeri 450 nm’de okundu.

3.9.2.2. Örnek hazırlama

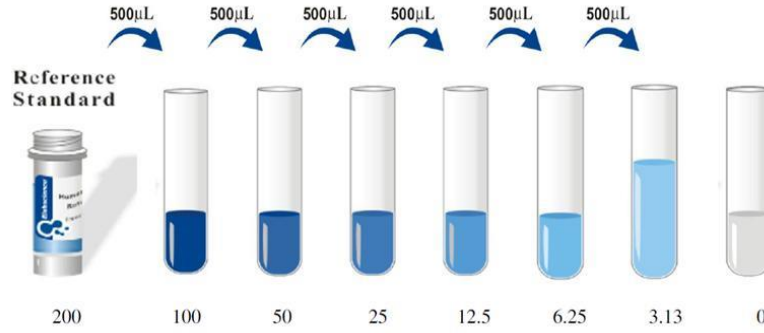
1. Tüm reaktifler, kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Kurulum için mikropalte okuyucu klavuzu izlendi ve optik yoğunluğun (OD) ölçümünden önce 15 dakika önceden ısıtıldı.

2. Yıkama Tamponu: 750 mL yıkama tamponu hazırlamak için 720 mL dionize veya distile su ile 30 mL konsantre yıkama tamponu seyreltilti. Konsantre içinde kristaller oluşmuşsa 40 °C’lik bir su banyosunda ısıtıldı ve kristaller tamamen eriyene kadar yavaşça karıştırıldı.

3. Standart Çalışma Çözeltisi: Standart 1 dakika için 10,000xg’da santrifüj edildi. Standart örnek seyrelticiden 1,0 mL eklendi, 10 dakika boyunca ve nazıkçe birkaç kez tersine çevirildi. Çözülme işlemi tamamlanınca pipet yardımıyla iyice karıştırıldı. Hazırlanan çözeltiden 400 ng/mL çalışma solüsyonu elde edildi. Daha sonra gerektiği gibi seri seyreltmeler yapıldı. Önerilen dilüsyon gradyanları: 400, 200, 100, 50, 25, 12,5, 6.25, 0 ng/mL’dir.

Seyreltme Metodu: 7 adet EP tüpü alınır, her bir tüpe 500 µL referans standart örnek seyreltici eklendi. 500 ng/mL stok çözeltisinin 400 µL ‘si birinci tüpe pipetlendi ve 200 ng/mL’lik bir çalışma solüsyonu üretmek için karıştırıldı. Eski tüpten gelen solüsyondan 500 µL pipetle basamaklara göre pipetlendi.

Aşağıdaki şekilde standart referansları gösterilmiştir.

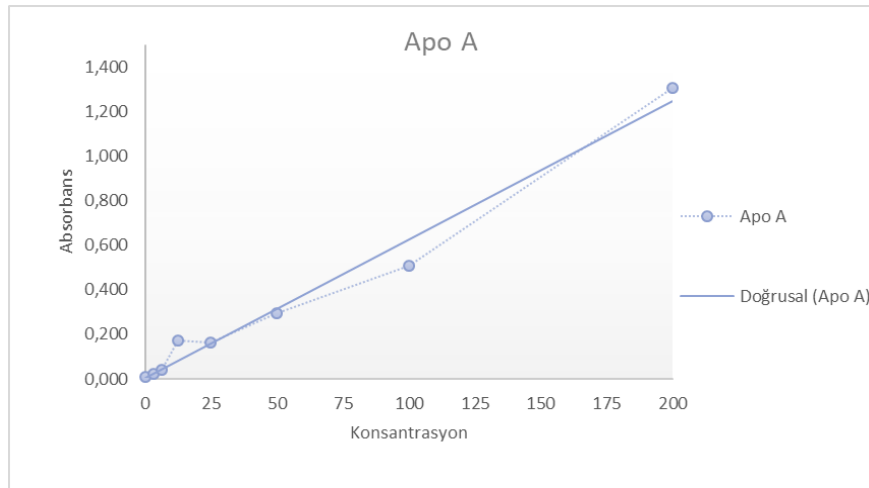


Şekil 14. ApoA1 Dilüsyon gradyanı standart referansları

4. Biotin Solüsyonu: Denemeden önce işlem için gerekli miktar hesaplandı. Hesaplanandan biraz daha fazla hazırlandı. Kullanmadan önce stok tüpü santrifüjlendi. Biotin 1x işlem çözeltisi 100x konsantre Biotin ile seyreltilti.
5. Konsantre HRP konjugat çözeltisini denemeden önce gerekli miktar hesaplandı. Ve seyreltme işlemi yapıldı. Hesaplanandan biraz daha fazla hazırlandı.

3.9.2.3. Tipik veri

Standart eğri grafiğinin optik yoğunluk (OD) değerleri, gerçek analizin başarı şartlarına göre değişebileceğinden (örn. Işık etkisi, pipetleme ve yıkama yöntemleri ya da sıcaklık tesiri gibi) yapılan her test için örnek bir standart eğri grafiği çizildi. Standart eğri grafiği ve optik yoğunluk aşağıda şekil 15’de gösterildiği gibidir.



Şekil 15. Apo A1 (OD) grafiği

3.9.3. ApoB elisa kiti analizi ve kit içeriği

ApoB (Apolipoprotein B) elisa kiti (Cat No: E-EL-H0464) Elabscience® ticari kiti kullanılarak Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma Hastanesi Biyokimya AD'nda mikro elisa cihazında çalışıldı.

ApoB ELİSA kiti, kan sıvısı ve benzer biyolojik sıvılardaki ApoB derişiminin invitro nicel tayini için geçerlidir. Bu kit örneklerde ApoB tanır. Bu testte kullanılan kit bileşenleri ve miktarları aşağıda Tablo 9'daki gibidir.

Tablo 8. ApoB elisa kiti içeriği

MADDE	ÖZELLİKLER	DEPOLAMA
Mikro ELİSA Plakası	8 kuyu ve 12 şerit	-20 °C, 6 ay
Referans Standart	2 Vial	
Konsantre Biotinli Tespit Ab 100x	120 uL x 1 Vial	
Konsantre HRP konjugat (100x)	120 uL x 1 Vial	-20 °C, 6 ay
Referans Standart & Sample Dilüent	20 mL x 1 Vial	4°C, 6 ay
Biotinli Tespit Ab Seyreltici	14 mL x 1 Vial	
HRP Konjugat Seyreltici	14 mL x 1 Vial	
Konsantre Yıkama Tamponu 25x	30 mL x 1 Vial	
Substrate Reaktif	10 mL x 1 Vial	4°C, 6 ay
Dursurma Solüsyonu	10 mL x 1 Vial	4°C
Plate Kapatıcı	5 Adet	
Ürün Açıklaması	1 Kopya	
Analiz Sertifikası	1 Kopya	

3.9.3.1. Test prensibi

1. Standart çalışma solüsyonu ilk iki sütuna eklendi. Her kuyucuğa hemen 50 µL Biotin çözeltisi eklendi. Plaka, kit içinde sağlanan sızdırmazlık maddesi ile kapatıldı. 45 dakika boyunca 37 °C'de inkübe edildi. Mikro ELİSA plakasının dibine solüsyonlar eklenirken iç duvara kesinlikle dokunulmadı ve mümkün olduğunca bu durum köpürmeye neden olmadı.

2. Her bir kuyucuktan solüsyon süzöldü, her bir kuyuya 350 µL yıkama tamponu eklendi. 1-2 dakika bekletildi. Ve her bir kuyucuktan çözelti boşaltıldı, kurutucu kâğıtla kurutulur. Bu yıkama adımı üç kez tekrarlandı. Bu adımda ve diğer yıkama adımlarında bir mikropilaka yıkayıcı kullanıldı.

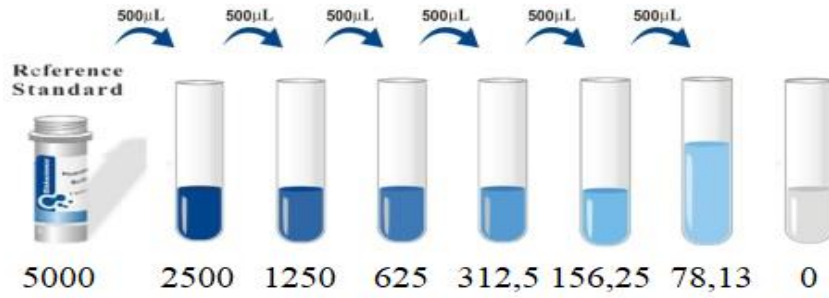
3. Her bir kuyucuğa HRP Konjugat çözeltisinden 100 μ L eklendi. Yeni plaka sızdırmazlık maddesiyle örtüldü. 30 °C’ de yaklaşık 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
4. Her bir kuyucuktan çözelti süzüldü yıkama işlemi adım 2’de gerçekleştirildiği gibi beş kez tekrarlandı.
5. Her bir tüpe 90 μ L substrat reaktifi eklendi. Üzeri plaka sızdırmazlık maddesiyle kapatıldı. 37 °C’de 15 dakika boyunca inkübe edildi. Levha ışıktan korundu. Reaksiyon süresi gerçek renk değişikliğine göre ayarlandı ama süre 30 dakikadan fazla uzatılmamalıdır.
6. Her kuyuya 50 μ L durdurma çözeltisi eklendi. Durdurma çözeltisinin eklenmesi, substrat solüsyonu ile aynı sırayla yapıldı.
7. Her kuyucuğun optik yoğunluk değeri 450 nm’de okundu.

3.9.3.2. Örnek hazırlama

1. Tüm reaktifler, kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Kurulum için mikropalte okuyucu klavuzu izlenir ve optik yoğunluğun (OD) ölçümünden önce 15 dakika önceden ısıtıldı.
2. Yıkama Tamponu: 750 mL yıkama tamponu hazırlamak için 720 mL dionize veya distile su ile 30 mL konsantre yıkama tamponu seyreltilti. Konsantre içinde kristaller oluşmuşsa 40 °C’lik bir su banyosunda ısıtıldı ve kristaller tamamen eriyene kadar yavaşça karıştırıldı.
3. Standart Çalışma Çözeltisi: Standart 1 dakika için 10,000xg’da santrifüj edildi. Standart örnek seyrelticiden 1.0 mL eklendi, 10 dakika boyunca ve nazıkçe birkaç kez tersine çevirildi. Çözülme işlemi tamamlanınca pipet yardımıyla iyice karıştırıldı. Hazırlanan çözeltiden 400 ng/mL çalışma solüsyonu elde edildi. Daha sonra gerektiği gibi seri seyreltmeler yapıldı. Önerilen dilüsyon gradyanları: 5000, 2500, 1250, 625, 312,50, 156,25, 78,13, 0 ng/mL’dir.

Seyreltme Metodu: 7 adet EP tüpü alınır, her bir tüpe 500 μ L referans standart örnek seyreltici eklendi. 500 ng/mL stok çözeltisinin 5000 μ L ‘si birinci tüpe pipetlendi ve 2500 ng/mL’lik bir çalışma solüsyonu üretmek için karıştırıldı. Eski tüpten gelen

solüsyondan 500 µL pipetle basamaklara göre pipetlendi. Aşağıdaki şekilde standart referansları gösterilmiştir.

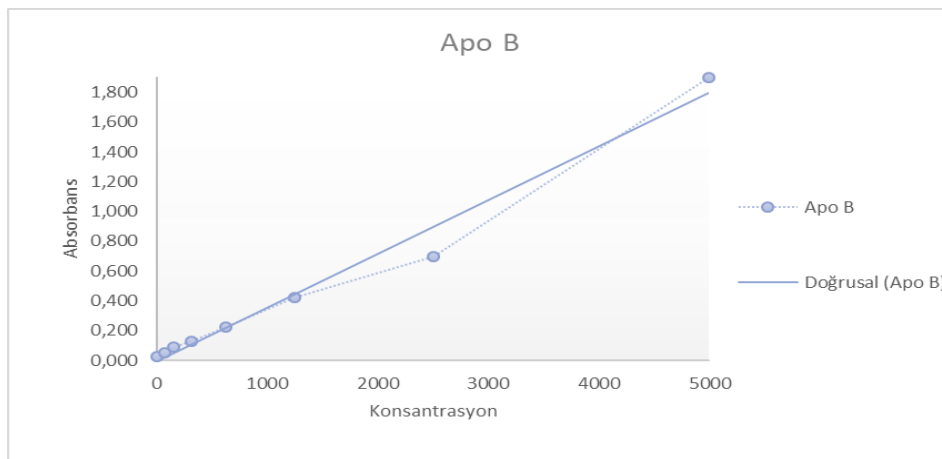


Şekil 16. ApoB Dilüsyon gradyanı standart referansları

4. Biotin Solüsyonu: Denemeden önce işlem için gerekli miktar hesaplandı. Hesaplanandan biraz daha fazla hazırlandı. Kullanmadan önce stok tüpü santrifüjlendi. Biotin 1x işlem çözeltisi 100x konsantre Biotin ile seyreltildi.
5. Konsantre HRP konjugat çözeltisini denemeden önce gerekli miktar hesaplandı. ve seyreltme işlemi yapıldı. Hesaplanandan biraz daha fazla hazırlandı.

3.9.3.3. Tipik veri

Standart eğri grafiğinin optik yoğunluk (OD) değerleri, gerçek analizin başarı şartlarına göre değişebileceğinden (örn. Işık etkisi, pipetleme ve yıkama yöntemleri ya da sıcaklık tesiri gibi) yapılan her test için örnek bir standart eğri grafiği çizildi.



Şekil 17. Apo B (OD) grafiği

3.10. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 25 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) ve MedCalc 9.2.0.1 istatistik paket programlarında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama $\pm$ standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), tahmin değerlerde ortalama $\pm$ standart hata ($\bar{x} \pm sh$) olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ve $Q-Q$ grafikleri ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız iki örneklem t testi kullanıldı. Yaşa göre düzeltilmiş değerlerin karşılaştırılmasında tek yönlü kovaryans analizinden yararlanıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiye Pearson korelasyon analizi ile bakıldı. Lp (a), Apo A1 ve Apo B değişkenlerinin tanı testi olarak değerlendirilmesinde ROC analizinden yararlanıldı. Yaşa göre düzeltilmiş ROC analizi için olasılıklar ikili lojistik regresyon üzerinden hesaplandı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya hasta grubunda 64, kontrol grubunda 64 olmak üzere toplam 128 gönüllü alındı. Hasta grubunda 48 (%75,0) erkek, 16 (%25,0) kadın; kontrol grubunda 41 (%64,1) erkek, 23 (%35,9) kadın gönüllü bulunmaktaydı. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak benzerdi ($\chi^2=1,807$; $p=0,249$). Hasta grubunun yaşları $54,87 \pm 14,05$, kontrol grubunun yaşları $45,60 \pm 16,67$ olup hasta grubu gönüllülerinin yaşları istatistiksel olarak kontrol grubu yaşlarından yüksek bulundu ($p=0,001$).

Tablo 9. Yaşa göre düzeltilmemiş değerlere göre gruplar arası karşılaştırmalar

	Gruplar				Test İstatistikleri	
	Hasta n= 64 $\bar{x} \pm ss$		Kontrol n= 64 $\bar{x} \pm ss$		<i>t</i>	<i>p</i>
Lp (a) (mg/dL)	24,13	2,32	20,07	3,89	7,167	<0,001
Apo A1 (mg/dL)	116,19	14,81	106,55	18,37	3,268	<0,001
ApoB (mg/dL)	142,91	14,85	121,83	13,81	8,316	<0,001
Glukoz (mg/dL)	153,95	94,53	91,33	11,70	5,260	<0,001
Kolesterol (mg/dL)	217,64	50,33	173,49	25,88	6,242	<0,001
Trigliserit (mg/dL)	212,64	174,82	98,01	39,40	7,498	<0,001
LDL (mg/dL)	130,32	39,21	103,60	22,98	4,702	<0,001
HDL (mg/dL)	48,25	13,66	52,05	12,10	1,670	0,097
Bel Çevresi (cm)	120,25	9,46	88,58	10,71	17,730	<0,001

Tablo 9'a göre hasta grubunun Lp(a), Apo A1, Apo B, glukoz, kolesterol, trigliserit, LDL ve bel çevresi değerleri istatistiksel olarak kontrol grubu değerlerinden yüksek bulundu. Hasta grubu ile kontrol grubu HDL değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı.

Tablo 10. Yaşa göre düzeltilmiş değerlere göre gruplar arası karşılaştırmalar

	Gruplar				Test İstatistikleri	
	Hasta n= 64 $\bar{x} \pm sh$		Kontrol n= 64 $\bar{x} \pm sh$		F	p
Lp (a)(mg/dL)	24,22	0,424	20,129	0,418	7,884	0,006
Apo A1 (mg/dL)	115,955	2,198	105,755	2,166	0,010	0,921
ApoB (mg/dL)	142,652	1,873	120,840	1,846	0,877	0,351
Glukoz (mg/dL)	149,042	8,829	92,065	8,701	0,078	0,780
Kolesterol (mg/dL)	215,442	5,202	176,105	5,126	3,152	0,078
Trigliserit (mg/dL)	196,012	9,851	101,313	9,707	6,526	0,012
LDL (mg/dL)	129,825	4,136	106,692	4,075	6,813	0,010
HDL (mg/dL)	48,841	1,653	50,812	1,629	1,307	0,255
Bel Çevresi (cm)	119,796	1,287	89,638	1,268	36,050	<0,001

Hasta grubunun yaşları istatistiksel olarak kontrol grubundan yüksek olduğu için yaş değişkeninin karıştırıcı faktör olabileceği düşünülerek Tablo 10’da yaş değişkenine göre düzeltilmiş istatistikler hesaplandı. Tablo 10’a göre hasta grubunun Lp (a) trigliserit, LDL ve bel çevresi değerleri istatistiksel olarak kontrol grubu değerlerinden yüksek bulundu. Tablo 9’da önemli çıkan ApoA1, Apo B, glukoz ve kolesterol değişkenleri için gruplar arasındaki farklar yaşa göre düzeltme yapıldığında önemliliklerini kaybettiği görüldü.

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubu birlikte, değişkenler arasındaki korelasyonlar

	Yaş	LP A	ApoA	Apo B	Glukoz	Kolesterol	Trigliserit	LDL	HDL
LP A r p	0,151 0,089	-							
ApoA1 r p	0,014 0,878	0,566 <0,001	-						
Apo B r p	0,088 0,322	0,571 <0,001	0,357 <0,001	-					
Glukoz r p	0,229 0,009	0,242 0,006	0,071 0,414	0,220 0,013	-				
Koleste rol r p	0,311 <0,001	0,364 <0,001	0,278 0,001	0,237 0,007	0,357 <0,001	-			
Triglise rit r p	0,244 0,005	0,374 <0,001	0,219 0,013	0,280 0,001	0,390 <0,001	0,596 <0,001	-		
LDL r p	0,296 0,001	0,233 0,008	0,103 0,248	0,217 0,014	0,234 0,008	0,767 <0,001	0,336 <0,001	-	
HDL r p	- 0,280 0,001	-0,158 0,075	- 0,110 0,218	-0,108 0,226	-0,173 0,051	-0,013 0,868	-0,382 <0,001	-105 0,237	-
Bel Çevre r p	0,381 <0,001	0,460 <0,001	0,242 <0,001	0,503 <0,001	0,239 <0,001	0,431 <0,001	0,534 <0,001	0,320 <0,001	-0,237 <0,001

Tablo 11’de hasta ve kontrol grubu bir arada değerlendirildiğinde sayısal değişkenler arası korelasyonlar yer almaktadır. Yaş değişkeni ile glukoz, kolesterol trigliserit, LDL ve bel çevresi arasında istatistiksel olarak pozitif yönde korelasyon bulundu. Yaş değeri arttıkça bu değişken değerlerinin de arttığı bulundu. Yaş ile HDL arasında istatistiksel olarak negatif korelasyon bulundu. Yaş değeri arttıkça HDL değerinin düştüğü görüldü. Yaş ile Lp(a), Apo A1 ve Apo B arasındaki korelasyon bulunmadı. Lp (a) ile ApoA1, Apo B, glukoz, kolesterol, trigliserit, LDL ve bel çevresi arasında istatistiksel olarak pozitif yönde korelasyon bulundu.

Tablo 12. Hasta grubunda sayısal değişkenler arasındaki korelasyonlar

	Yaş	LP A	ApoA1	ApoB	Glukoz	Kolesterol	Trigliserit	LDL	HDL
LP A <i>r</i> <i>p</i>	-0,118 0,352	-							
Apo A1 <i>r</i> <i>p</i>	0,049 0,701	0,429 0,001	-						
Apo B <i>r</i> <i>p</i>	0,052 0,683	0,268 0,032	0,122 0,337	-					
Glukoz <i>r</i> <i>p</i>	0,158 0,214	0,006 0,962	-0,072 0,570	-0,083 0,513	-				
Koleste rol <i>r</i> <i>p</i>	0,132 0,297	0,187 0,140	0,288 0,021	-0,086 0,497	0,207 0,101	-			
Triglise rit <i>r</i> <i>p</i>	0,031 0,808	0,219 0,082	0,199 0,115	-0,030 0,812	0,224 0,075	0,453 <0,001	-		
LDL <i>r</i> <i>p</i>	0,038 0,766	-0,024 0,851	-0,004 0,977	-0,009 0,942	0,080 0,531	0,676 <0,001	0,119 0,348	-	
HDL <i>r</i> <i>p</i>	-0,132 0,297	-0,074 0,559	-0,196 0,122	-0,088 0,488	-0,138 0,277	0,082 0,518	-0,418 0,001	0,081 0,524	-
Bel Çevresi <i>r</i> <i>p</i>	0,146 0,251	0,125 0,325	0,184 0,147	0,109 0,392	-0,403 0,001	-0,019 0,881	0,118 0,351	- 0,129 0,308	- 0,197 0,118

Tablo 12'ye göre hasta grubunda Lp (a) ile Apo A1 ve Apo B arasında istatistiksel olarak önemli bir pozitif korelasyon bulundu. Apo A1 ile Apo B arasındaki ilişki katsayısı istatistiksel olarak önemli bulunmadı. Apo A1 ile kolesterol arasında pozitif yönde istatistiksel olarak korelasyon bulundu.

Tablo 13. Kontrol grubunda sayısal değişkenler arasındaki korelasyonlar

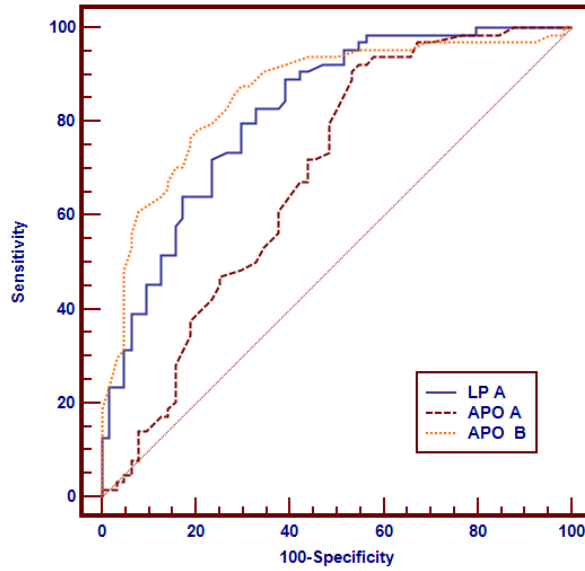
	Yaş	LP A	Apo A1	Apo B	Glukoz	Kolesterol	Trigliserit	LDL	HDL
LP A r p	0,050 0,696	-							
ApoA 1 r p	-0,156 0,218	0,561 <0,001	-						
ApoB r p	-0,257 0,040	0,462 <0,001	0,360 0,003	-					
Gluko z r p	0,227 0,071	0,134 0,290	-0,098 0,441	0,180 0,154	-				
Koles terol r p	0,364 0,003	0,137 0,279	0,024 0,850	-0,060 0,639	0,156 0,219	-			
Trigli serit r p	0,302 0,015	0,011 0,932	-0,123 0,334	-0,220 0,081	-0,026 0,836	0,439 <0,001	-		
LDL r p	0,484 <0,001	0,098 0,441	-0,010 0,940	-0,034 0,789	0,261 0,037	0,863 <0,001	0,331 0,007	-	
HDL r p	-0,370 0,003	-0,115 0,364	0,038 0,765	0,051 0,689	-0,258 0,040	0,044 0,731	-0,304 0,015	-0,315 0,011	-
Bel Çevre r p	0,356 0,004	-0,046 0,717	-0,113 0,374	-0,104 0,412	0,202 0,110	0,161 0,205	0,263 0,036	0,162 0,202	-0,232 0,065

Tablo 13'e göre yaş ile Apo B ve HDL arasında negatif bir korelasyon bulundu. Kontrol grubunda yaş arttıkça Apo B ve HDL değerlerinin azaldığı bulundu. Yaş ile kolesterol, trigliserit, LDL ve bel çevresi arasında istatistiksel olarak pozitif bir korelasyon bulundu. Lp (a) ile Apo A1 ve Apo B, Apo A1 ile Apo B arasında istatistiksel olarak pozitif yönde bir korelasyon bulundu.

Tablo 14. Hasta ve kontrol gruplarını ayırmada LP (a), Apo A1 ve Apo B'nin ROC analizi ile tanı testi olarak değerlendirilmesi

	EAA	p	Kesim Noktası	Duyarlık	Özgüllük	PBO	NBO
Lp(a)	0,821	<0,001	21,96	89,06	60,94	69,5	84,8
Apo A1	0,683	<0,001	100	92,19	45,31	62,8	85,3
Apo B	0,860	<0,001	127	87,50	70,31	74,7	84,9

EAA: Eğri Altında Kalan Alan, PBO: Pozitif Belirleyicilik Oranı, NBO: Negatif Belirleyicilik Oranı



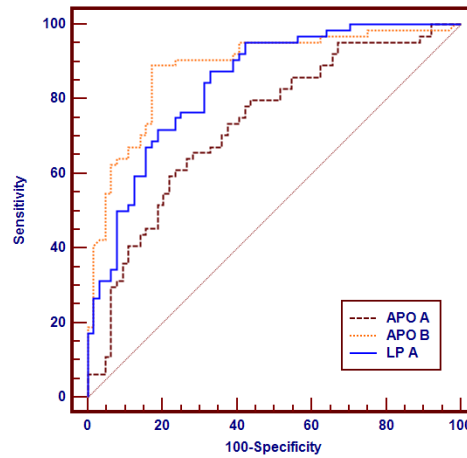
Şekil 18. LP (a), Apo A1 ve Apo B değişkenlerinin tanı testi olarak karşılaştırılması

Tablo 14 ve şekil 18'a göre en yüksek eğri altında kalan alan değeri Ap B'ye aittir. Gruplar arası yaş farklılığı olduğundan dolayı düzeltilmiş değerlere göre analiz yapılmasının uygun olacağı kanaatine varıldı. Yaşa göre düzeltilmiş değerler tablo 15, şekil 19'da verildi.

Tablo 15. Hasta ve kontrol gruplarını ayırmada Lp (a), Apo A1 ve Apo B'nin ROC analizi ile tanı testi olarak değerlendirilmesi (Yaşa göre düzeltilmiş değerlere göre)

	<i>EAA</i>	<i>p</i>	<i>Kesim Noktası</i>	<i>Duyarlık</i>	<i>Özgüllük</i>	<i>PBO</i>	<i>NBO</i>
Lp (a)	0,843	<0,001	22,57	87,50	67,19	72,7	84,3
ApoA1	0,732	<0,001	103	65,62	71,87	70,0	67,6
Apo B	0,885	<0,001	119	89,06	82,81	83,8	88,3

EAA: Eğri Altında Kalan Alan, *PBO*: Pozitif Belirleyicilik Oranı, *NBO*: Negatif Belirleyicilik Oranı



Şekil 19. Yaşa göre düzeltilmiş LP (a), ApoA1 ve Apo B değişkenlerinin tanı testi olarak karşılaştırılması

Tablo 16 ve şekil 19’da görüldüğü üzere en yüksek eğri altında kalan alana sahip Apo B değişkenidir. Apo B değeri için uygun kesim noktası 119’dur. Bu değer için duyarlık %89,06, özgüllük %82,81, pozitif belirleyicilik oranı %83,80 ve negatif belirleyicilik oranı %88,30 olarak elde edildi.

5. TARTIŞMA

Metabolik sendrom, merkezde insülin direnci olan, glukoz intoleransı, abdominal obezite veya diabetes mellitusun başta olduğu ve bunlara ilave olarak hipertansiyonun ve dislipideminin de eklendiği endokrinopatidir. Bu bileşenler ise kardiyovasküler hastalıklar açısından çok ciddi risk faktörleridir.

Dünyada ve ülkemizde ölüm sebeplerinin başında koroner kalp hastalığı gelmektedir. Diyabet kaynaklı ölüm nedenlerinin %70'i koroner kalp hastalığı kaynaklıdır. Ayrıca insülin direnci ile ilişkili düşük HDL-kolesterol seviyesi, hipertansiyon hipertrigliseridemi, koroner kalp hastalığı için büyük risk oluşturmaktadır. (World Health Organization. International Diabetes Federation, 1999).

Metabolik sendrom sıklığı toplumlar arasında da değişiklik göstermektedir. İlerleyen yaş ve vücut ağırlığı ile artar. Ülkelere göre de farklılık gösteren metabolik sendrom; Afrika'da %12,5–62,5, Avrupa'da %11,6–26,3, Asya-Pasifik ülkelerinde %11,9–37,1 merkezi Amerika'da %23–35,1, Orta Doğu'da %13,6–36,3, Güney Amerika'da %18,8– 43,3 arasında değişen sayılarla bildirilmiştir (Ranasinghe, 2017). Ülkemizdeki metabolik sendrom sıklığı Japonya, Amerika Birleşik Devletleri, Çin, Kore gibi ülkelerle kıyaslandığında yüksektir. Ülkemizde, yapılan METSAR sonuçlarına göre ise (2004 yılı) 20 yaş üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %35 olarak bulunmuştur ve kadınlarda erkeklerden yüksek olduğu tespit edilmiştir. (Kadınlarda %41,1, erkeklerde %28,8) (Grubu, M. S. A., 2004). Sonuçlar bel çevresi sınırları erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm olarak yapılan değerlendirme verilerine dayanmaktadır. Metabolik sendrom kadın ve erkeklere göre farklı dağılımlar göstermektedir. Meta-analize alınan çalışmalarda erkeklerdeki metabolik sendrom sıklığı kadınlara göre daha düşüktür. Kadınlarda %38,3 iken erkeklerde %26,8 dir. Metabolik sendromun, kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olması kadınlarda obezitenin daha fazla olmasından dolayıdır.

Metabolik sendrom ile yapılan bütün çalışmalarda kardiyovasküler hastalık ve Tip 2 diabetes mellitus riskini artırdığı üzerinde önemle durulmuştur (Ford, 2005). Aterosklerozun, gelişmiş toplumlarda ölüm sebeplerinin başında yer aldığı rapor edilmiştir (Farmer ve Gotto, 1992). Ateroskleroz oluşumunda lipoproteinler üzerinde en çok durulan konu olmuştur. Finlandiya ve İsveç'te yapılan bir aile çalışması olan

Botnia çalışmasında, metabolik sendromlu hastalarda, anlamlı olarak KKH sıklığının yüksek olduğu görülmüştür. Bu hastalarda kardiyovasküler mortalitenin ise beş kat ve KKH riskinin üç kat, arttığı ortaya konmuştur (Özbakkaloğlu ve Demirci, 2003). Ülkemizde; erişkinlerde metabolik sendrom prevalansı Onat ve ark. tarafından NCEP ATP-III kriterleri kullanılarak yapılan “Türk Erişkinler Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması (TEKHARF)” çalışmasıyla belirlenmiştir. Toplumumuzda metabolik sendrom prevalansı, 30 yaş ve üzerinde %36 oranında bulunmuştur. Aynı yaş grubunda erkeklerin %28’inde, kadınların %45’inde metabolik sendrom varlığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada metabolik sendromlu erkeklerin %15,5’i, metabolik sendromlu kadınların %11,3’ü koroner kalp hastalığı tanısı almıştır. Ülkemizdeki metabolik sendrom kaynaklı koroner kalp hastalarının oranı %53 olarak bulunmuştur (Onat ve Sansoy, 2002).

Daha önce literatürde Metabolik sendrom ile ilişkilendirilerek glukoz, kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol, HDL kolesterol, Lp (a), Apo A1, Apo B düzeyleri çalışılmıştır. Metabolik sendromlu hastalarda lipit profil değerlerinden; trigliserit, LDL kolesterol, kolesterol yüksekliğinin Koroner arter hastalığına sebep olduğu üzerinde durularak bazı çalışmalar yapılmıştır. Çalışmamızda bu testler ile yapılan ölçümlerin, diğer çalışmalarla karşılaştırılması da amaçlandı.

Çalışmamızda metabolik sendromlu hasta grubunun yaş faktörü dikkate alınmadığında; Lp(a), ApoA1, Apo B, glukoz, kolesterol, trigliserit, LDL ve bel çevresi değerleri istatistiksel olarak kontrol grubu değerlerinden yüksek bulunmuştur. HDL kolesterol düzeyleri MetS hasta grubunda düşük, kontrol grubunda yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalara bakıldığında çalışmamızın literatürle uyumlu olduğu gözlenmektedir. Metabolik sendromlu hastalarda yüksek LDL kolesterol (Okside LDL) inflamatuvar cevaplar ile endotel disfonksiyona neden olur neticesinde insülin direnci, diyabetes mellitus ve ateroskleroza sebep olur (Hayden ve Tyagi, 2002). Yapılan farklı araştırmalarda da koroner arter hastalıklarında trigliserid ve Apolipoprotein A ve B seviyeleri artmış olarak bulunmuştur (Özbakkaloğlu ve Demirci, 2003). Drexel ve arkadaşları yüksek plazma kolesterol, LDL kolesterolü, trigliserid ve Apolipoprotein B düzeylerinin periferik arter hastalığını destekleyen faktörler olduğunu göstermişlerdir. Taçoy ve ark. bizim çalışmamıza benzer bir çalışma yapmışlar MetS bulunan bireylerde, kontrol grubuna göre TG ve AKŞ yüksek bulunurken; HDL’yi düşük

bulmuşlardır. MetS bireylerde HDL düzeylerinin düşük olması, HDL'nin LDL oksidasyonunu inhibe edici etkisinin de azalmasına yol açar. Metabolik sendromlu hastalarda okside LDL düzeylerinin artmış olması, bu faktörlerle uyumludur (Sarti ve Gallagher, 2006).

Çalışmamızda yaş değişkeni ile glukoz, kolesterol, trigliserit, LDL ve bel çevresi arasında istatistiksel olarak pozitif yönde korelasyon bulunmaktadır. Yaş değeri arttıkça bu değişken değerleri de artmaktadır. Metabolik sendrom, Türkiye'de ise erkeklerin %28'inde ve 30 yaş üstü kadınların %45'inde görülmektedir. Metabolik sendrom ilerleyen yaşla birlikte artmaktadır dolayısıyla; çalışmamızda hasta grubunun yaşları istatistiksel olarak kontrol grubundan yüksek olmuştur, yaş değişkeninin karıştırıcı faktör olabileceği düşünülerek yaş değişkenine göre düzeltilip yeni bir istatistikle hesaplanmıştır. Buna göre hasta grubunun Lp (a), trigliserit, LDL ve bel çevresi değerleri istatistiksel olarak kontrol grubu değerlerinden yüksektir. Ülkemizde de Pay ve arkadaşları (Pay, Özcan ve Tokgözoğlu, 1997) tarafından erken koroner kalp hastalığının yüksek Lp(a) seviyeleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Erken koroner kalp hastalığı dışında inme sıklığı ile Lp(a) düzeyleri arasında da bağıntının güçlü olduğu bildirilmektedir. John Danesh ve arkadaşları (Danesh, Collins ve Peto, 2000) genel popülasyondaki insanların Lp (a) seviyelerinin 10 yıllık takibi sonucu, Lp(a) koroner aterosklerotik lezyon bölgesinde biriktiğini ve koroner arter hastalığı ile ilişkisini araştırmıştır. Yafei ve ark. (Yafei ve diğerleri, 2019)'nın çalışmalarında 76 tip 2 diabetes mellitus ve 30 diyabet olmayan kontrol grubu karşılaştırması yapılmış. Epikardiyal yağ dokusu (EYD) ve arter intima kalınlığı ölçülmüş. Epikardiyal Yağ Dokusu kalınlığı ile DM, yaş, bel çevresi vücut kitle indeksi, HbA1C, lipid profili, insülin direnci ve arter intima kalınlığı arasında korelasyon bulunmuştur. Verna ve ark. (Verna ve diğerleri, 2019) 250 koroner arter hastası ve 250 koroner arter hastası olmayan kişiler karşılaştırmıştır. Koroner arterli hasta grubunda EYD kalınlığı çok daha fazla bulunmuştur. Kardiyovasküler riski düşürmek için yaşam tarzı değişikliğinin ve tedavinin önemli olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan çalışmalara bakıldığında çalışmamızın literatür ile uyumlu olduğu gözlenmektedir.

Yaş grupları dikkate alınmaksızın yapılan çalışmada yüksek olan Apo A1, Apo B, glukoz ve kolesterol değişkenleri için gruplar arasındaki farklar yaşa göre düzeltme yapıldığında önemliliklerini kaybetmiştir.

Ülkemizde 1990 yılı öncesinde lipoproteinler ve lipit ile ilgili geniş kapsamlı araştırma yapılmamış, koroner risk faktörleriyle ilgili olarak epidemiyolojik ilk çalışmalar TEKHARF (1998) ve Türk Kalp Çalışması (TKÇ) olmuştur.

Metabolik sendromun yüksek Lp(a) seviyeleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Erken koroner kalp hastalığı dışında inme sıklığı ile Lp(a) düzeyleri arasında da bağıntının güçlü olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda; yaş değişkeni ile glukoz, kolesterol trigliserit, LDL ve bel çevresi arasında istatistiksel olarak pozitif yönde korelasyon bulunmaktadır. Yaş değeri arttıkça bu değişken değerleri de artmaktadır. Yaş ile HDL arasında istatistiksel olarak negatif korelasyon bulunmaktadır. Yaş değeri arttıkça HDL değeri düşmektedir. Lp(a) ile Apo A1, Apo B, glukoz, kolesterol trigliserit, LDL ve bel çevresi arasında istatistiksel olarak pozitif yönde korelasyon bulunmaktadır. Watanabe ve ark. (Watanabe ve diğerleri, 2017) çalışmasında MetS'li bireylerde sebze meyve tüketiminin artmasının ve düşük yağlı beslenmenin MetS risklerini azalttığını bulmuştur. Lin ve ark. (Lin ve diğerleri, 2017) çalışmalarında; ofiste çalışanların hareketsiz kaldığı zamanı en aza indirmek için yürüyüş yapılmasının MetS risklerini azaltacağını belirtmiştir.

Lp(a) içinin güvenilir bir referans aralığı henüz belirlenmemiştir. Yapılan çalışmada 50 mg/dL yi geçen Lp (a) değerlerinin endovasküler ve vasküler işlemlerde sonrası artan oklüzif yan etkileri ile ilişkilendirilebileceğini savunmuştur (Lippi, 1998) Bu çalışmada ise metabolik sendromlu hastalarda Lp (a) düzeyi yüksek bulunmuş ve ateroskleroz ile ilişkisi gösterilmiştir. Çalışmamızın literatür ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda hasta grubu gönüllülerinin yaşları istatistiksel olarak kontrol grubu yaşlarından yüksekti. Yaşa göre düzeltilmemiş değerlere göre gruplar arası karşılaştırma yapıldığında, hasta grubunun Lp (a), Apo A1, Apo B, glukoz, kolesterol, trigliserit, LDL ve bel çevresi değerleri istatistiksel olarak kontrol grubu değerlerinden yüksek bulundu. Yaş değişkeninin karıştırıcı faktör olabileceği düşünülerek ikinci bir hesaplama yapılmış ve yaşı göre düzeltilmiş değerlerle hasta grubunun LP(a), trigliserit, LDL ve bel çevresi değerleri istatistiksel olarak kontrol grubu değerlerinden yüksek bulundu. Metabolik sendrom ile Lp (a) trigliserit, LDL ve bel çevresi artışları arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Bu anlamlı artışların ateroskleroza sebep olan faktörlerden biri olarak kabul edilebileceği kanaatine varıldı. Erken dönemde yaşam tarzı değişikliği ya da farmakolojik olarak kontrol altına alınan; Lp (a), trigliserit, LDL ve bel çevresi artışının önlenmesi durumunda metabolik sendromlu hastalarda aterosklerozun yavaşlatılabileceği veya önlenileceği düşünülmekte ve bu yönde yapılacak daha kapsamlı araştırmaların literatüre kazandırılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

Albers, J. J., Adolphson, J. L., & Hazzard, W. R. (1977). Radioimmunoassay of Human Plasma Lp (a) lipoprotein. *Journal of Lipid Research*, 18(3), 331-338.

Alberti, K. G. M. M., & Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Provisional report of a WHO consultation. Diabetic medicine*, 15(7), 539-553.

American Diabetes Association. (2014). Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes care*, 37(Supplement 1), S14-S80.

Arıtcı, G. (2013). *Metabolik sendromu olan ve olmayan kadınlarda diyetle kalsiyum tüketiminin vücut kompozisyonu ve kan değerleri üzerine etkisinin incelenmesi*. (yüksek lisans tezi). Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara.

Atul, G., & Agarwal, P. K. (2006). Practitioners section-Metabolic syndrome. *Indian Journal of Medical Sciences*, 60(2), 72-81.

Azad, K., Court, S., Parkin, J. M., Laker, M. F., & Alberti, K. G. M. M. (1994). Lipid levels in schoolchildren in North East England: effects of feeding and age. *Annals of clinical biochemistry*, 31(3), 233-239.

Brunner, C., Kraft, H. G., Utermann, G., & Müller, H. J. (1993). Cys4057 of Apolipoprotein (a) is essential for lipoprotein (a) assembly. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(24), 11643-11647.

Carr, M. C., & Brunzell, J. D. (2004). Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 89(6), 2601-2607.

Castelli, W. P. (1996). Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis*, 124, S1-S9.

Danesh, J., Collins, R., & Peto, R. (2000). Lipoprotein (a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Circulation*, 102(10), 1082-1085.

Duvnjak, L., Bulum, T., & Metelko, Z. (2008). Hypertension and the metabolic syndrome. *Diabetologia Croatica*, 37(4), 83-89.

Expert Panel on Detection, E. (2001). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*, 285(19), 2486.

Farmer JA., Gotto A.(1992) Risk factor for coronary artery disease. In: Braunwald Heart Disease A Textbook of cardiovascular medicine. 4th ed An HBJ International Edition, Volume 1, Chapter 37, 1125-55.

Ford, E. S., Giles, W. H., & Mokdad, A. H. (2004). Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes care*, 27(10), 2444-2449.

Ford, E. S. (2005). Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US. *Diabetes care*, 28(11), 2745-2749.

Gemili, Ö. (2011). *Metaboliksendrom tanısı alan kadınların vücut kompozisyonları ve beslenme durumlarının değerlendirilmesi*. (yüksek lisans tezi). Hacettepe Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara.

Gosling, J., Slaymaker, S., Gu, L., Tseng, S., Zlot, C. H., Young, S. G., ... & Charo, I. F. (1999). MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human Apolipoprotein B. *The Journal of clinical investigation*, 103(6), 773-778

Gregg, E. W., Cauley, J. A., Stone, K., Thompson, T. J., Bauer, D. C., Cummings, S. R., ... & Study of Osteoporotic Fractures Research Group. (2003). Relationship of changes in physical activity and mortality among older women. *Jama*, 289(18), 2379-2386.

Grubu, M. S. A. (2004). METSAR sonuçları. XX. *Ulusal Kardioloji Kongresi*. Antalya.

Grundy, S. M. (1998). Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *The American journal of cardiology*, 81(4), 18B-25B.

Grundy, S. M., Brewer Jr, H. B., Cleeman, J. I., Smith Jr, S. C., & Lenfant, C. (2004). Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 109(3), 433-438.

Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Merz, C. N. B., Brewer, H. B., Clark, L. T., Hunninghake, D. B., ... & Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. (2004). Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(3), 720-732

Hastalıklarda Beslenme Tedavisi (2013). ALphanTüfekçi, M.E. (Ed.). Hatipoğlu yayınevi, (1.Baskı). Ankara. 385-414.

Hayden, M. R., & Tyagi, S. C. (2002). Intimal redox stress: Accelerated atherosclerosis in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Atheroscleropathy. *Cardiovascular Diabetology*, 1(1), 3.

Isomaa, B. O., Almgren, P., Tuomi, T., Forsén, B., Lahti, K., Nissen, M., ... & Groop, L. (2001). Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes care*, 24(4), 683-689.

Ito, H., Nakasuga, K., Ohshima, A., Maruyama, T., Kaji, Y., Harada, M., ... & Sakamoto, M. (2003). Detection of cardiovascular risk factors by indices of obesity obtained from anthropometry and dual-energy X-ray absorptiometry in Japanese individuals. *International journal of obesity*, 27(2), 232.

Ito, Y. (2012). Apolipoprotein B and small, dense LDL-C. Rinsho byori. *The Japanese journal of clinical pathology*, 60(4), 336-342.

Koeng, W., 1999. Atherosclerosis involves more than just lipids: Focus on inflammation. *Eur. Heart. J.* 19-26.

Koschinsky, M. L., Cote, G. P., Gabel, B., & van der Hoek, Y. Y. (1993). Identification of the cysteine residue in Apolipoprotein (a) that mediates extracellular coupling with Apolipoprotein B-100. *Journal of Biological Chemistry*, 268(26), 19819-19825.

Laaksonen, D. E., Lakka, H. M., Salonen, J. T., Niskanen, L. K., Rauramaa, R., & Lakka, T. A. (2002). Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes care*, 25(9), 1612-1618.

Lakka, H. M., Laaksonen, D. E., Lakka, T. A., Niskanen, L. K., Kumpusalo, E., Tuomilehto, J., & Salonen, J. T. (2002). The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama*, 288(21), 2709-2716.

Lin, Y. P., Lin, C. C., Chen, M. M., & Lee, K. C. (2017). Short-term efficacy of a “sit less, walk more” workplace intervention on improving cardiometabolic health and work productivity in office workers. *Journal of occupational and environmental medicine*, 59(3), 327-334.

Lippi, G., Veraldi, G. F., Dorucci, V., Dusi, R., Ruzzenente, O., Brentegani, C., ... & Cordiano, C. (1998). Usefulness of lipids, lipoprotein (a) and fibrinogen measurements in identifying subjects at risk of occlusive complications following vascular and endovascular surgery. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 58(6), 497-504.

McGill Jr, H. C., McMahan, C. A., Herderick, E. E., Tracy, R. E., Malcom, G. T., Zieske, A. W., & Strong, J. P. (2000). Effects of coronary heart disease risk factors on atherosclerosis of selected regions of the aorta and right coronary artery. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 20(3), 836-845.

Obesity-Preventing, W. H. O. (1998). Managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity.

Onat, A., & Sansoy, V. (2002). Halkımızda koroner hastalığın başsuçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 30(1), 8-15.

Oğuz, D. (2005). Metaboliksendrom. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*. 9(4), 252-253

Özbakkaloğlu, M., & Demirci, C. (2003). Yüzyılın salgını: metabolik sendrom. *SSK Tepecik Hast Derg.*, 13, 121-12.

Pay, S., Özcan, N., & Tokgözoğlu, S. L. (1997). Elevated Lp (a) is the most frequent familial lipoprotein disorder leading to premature myocardial infarction in a country with low cholesterol levels. *International journal of cardiology*, 60(3), 301-305.

Ranasinghe, P., Mathangasinghe, Y., Jayawardena, R., Hills, A. P., & Misra, A. (2017). Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the asia-pacific region: a systematic review. *BMC public health*, 17(1), 101.

Roheim, P. S., & Asztalos, B. F. (1995). Clinical significance of lipoprotein size and risk for coronary atherosclerosis. *Clinical chemistry*, 41(1), 147-152.

Rosenson, R. S. (2005). New approaches in the intensive management of cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Current problems in cardiology*, 30(5), 241-279.

Rubins, H. B., Robins, S. J., Collins, D., Fye, C. L., Anderson, J. W., Elam, M. B., ... & Wilt, T. J. (1999). Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *New England Journal of Medicine*, 341(6), 410-418.

Rupp, H., & Maisch, B. (2003). Abdominal fat and sympathetic overactivity. *Herz*, 28(8), 668-673.

Sarti, C., & Gallagher, J. (2006). Metabolik sendrom Prevalansı, KKH riski ve tedavisi. *Journal of Diabetes and its Complition*, 2(2), 106-120.

Stary HC. Atlas of atherosclerosis progression and regression. 2nd. Ed: The Partheonon Pulishing Group, New York, USA, 2003.13-15.

Stary, H. C., Blankenhorn, D. H., Chandler, A. B., Glagov, S., Insull Jr, W., Richardson, M., ... & Wagner, W. D. (1992). A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, *American Heart Association. Circulation*, 85(1), 391-405.

Temüray, B. (2010). *KOAH'lı Hastalarda Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler Hastalık ilişkisi*. (yüksek lisans tezi). Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin, 35-42

Thompson, G. R., & Carlson, L. A. (1989). A handbook of hyperlipidaemia. Current Science.

Tracy, R. P. (2001). Is visceral adiposity the “enemy within”

Üstünsoy, S. (2012). Hiperkolesterolemi ile oluşabilecek oksidatif stresin ve monosit CD36 reseptör ekspresyonunun ateroskleroz riski açısından değerlendirilmesi.

Verma, B., Katyal, D., Patel, A., Singh, V. R., & Kumar, S. (2019). Relation of systolic and diastolic epicardial adipose tissue thickness with presence and severity of coronary artery disease (The EAT CAD study). *Journal of family medicine and primary care*, 8(4), 1470.

Yafei, S., Elsewy, F., Youssef, E., Ayman, M., Elshafei, M., & Abayazeed, R. (2019). Echocardiographic association of epicardial fat with carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 16(4), 378-384.

Wald, N., Watt, H., Bailey, A., Johnson, M., Ledue, T. B., & Haddow, J. (1994). Apolipoproteins and ischaemic heart disease: implications for screening. *The lancet*, 343(8889), 75-79

Walldius, G., & Jungner, I. (2004). Apolipoprotein B and Apolipoprotein AI: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid modifying therapy. *Journal of internal medicine*, 255(2), 188-205.

Watanabe, M., Yokotsuka, M., Yamaoka, K., Adachi, M., Nemoto, A., & Tango, T. (2017). Effects of a lifestyle modification programme to reduce the number of risk factors for metabolic syndrome: a randomised controlled trial. *Public health nutrition*, 20(1), 142-153.

World Health Organization. International Diabetes Federation (1999) The Economics of Diabetes and Diabetes Care-A Report of the Diabetes Health Economics Study Group. *World Health Organization/International Diabetes Federation WHO, Geneva.*

8. EKLER

EK 1. Etik Kurul Raporu



T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı : 60174989-
Konu : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu.

03/01/2019

Sayın Prof. Dr. Muhammet Fevzi POLAT,

Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na yapmış olduğunuz başvuru dosyası incelenmiş ve değerlendirme sonucu ekte sunulmuştur. Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Soykan DİNÇ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı



T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ	: 02.01.2019
TOPLANTI SAYISI	: 01
DOSYA KAYIT NUMARASI	: 2018-12-206
KARAR NUMARASI	: 2017-KAEK-189_2019.01.02_15
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ	: Prof. Dr. Muhammet Fevzi POLAT
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	: Dr. Öğr. Ü. Elif BÖREKÇİ - Biyolog Gülsen AKSU - Kimyager Serkan CERİT

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Anatomi Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Muhammet Fevzi POLAT'ın sorumluluğunda yürütülecek olan **2018-12-206** kayıt numaralı "Yozgat İli ve Çevresinde Yaşayan Metabolik Sendromlu Hastalarda Lipid Profili ve Ateroskleroz Açısından Lp(a), Apo A ve Apo B Düzeylerinin Araştırılması" başlıklı çalışma dosyası, "İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik", "İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu" ve "Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesi" ne göre değerlendirilmiştir. Çalışmanın etik ve bilimsel açıdan uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Soykan DİNC (Başkan)

Doç. Dr. Yayuz Selim İNTEPE (Üye)

Dr. Öğr. Ü. Ayça ÇAKMAK (Üye)

Dr. Öğr. Ü. Yunus KANTEKİN (Üye)

Dr. Öğr. Ü. M. Serdar BAŞÇIL (Üye)

Dr. Öğr. Ü. Levent ALBAYRAK (Üye)

Dr. Öğr. Ü. Mehmet HAMAMCI (Üye)

(İzinli)

Dr. Öğr. Ü. Gülhan GÜREL (Üye)

Dr. Öğr. Ü. Yaşar TURAN (Üye)

Dr. Öğr. Ü. Yunus HACIMUSALAR (Üye)

Uzm. Dr. Umut OTLU (Üye)

Av. Fatih DEMİRCİ (Üye)

Ziraat Yük. Müh. Harun ASLAN (Üye)

9. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Gülsen Aksu

Doğum Yeri, Tarihi : 08.05.1979

Yabancı Dil Bilgisi : İngilizce

Görev Yeri : Yozgat Bozok Üniversitesi

Görev Ünvanı : Yardımcı Araştırmacı

Yazışma Adresi : Bahçeşehir Mah. Elmalık Cad. Güneşli Köşk. Kat:4/8

Telefon Numarası : 505 884 30 87

E-Posta : gulsenaksuyozgat@hotmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezuniyet Tarihi	Derecesi	Üniversite	Öğrenim Alanı
03.07.2001	61	ERCIYES ÜNİVERSİTESİ	BİYOLOJİ