

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA VE KLİNİK BİYOKİMYA
ANABİLİM DALI

SİGARA ALIŞKANLIĞININ TIP II DIABETES MELLİTUSLU
HASTALARDA VE OBEZLERDE HbA_{1c}, SERUM FRUKTOZAMİN,
KOLESTEROL, TRİGLİSERİD VE KOLİNESTERAZ DÜZEYLERİNE
ETKİSİ.

Dr. İclal MERAM
Uzmanlık tezi

TEZ DANIŞMANI:
Yard. Doç. Dr. Ahmet ÇIĞLI
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim
Dalı Başkanı

GAZİANTEP 1993

KISALTMALAR

AKS:	Açlık Kan Şekeri
BUN:	Serum Üre Nitrojen
AST:	Aspartat Amino Transferaz
ALT:	Alanine Amino Transferaz
GGT:	Gama glutamil Transferaz
ALP:	Alkalen Fosfotaz
LDH:	Laktik Dehidrogenaz
HDL-C:	High Dansity Lipoprotein-Cholesterol (Yüksek Dansiteli Lipoprotein-kolesterol)
LDL-C:	Low Dansity Lipoprotein-Cholesterol (Düşük Dansiteli Lipoprotein-kolesterol)
ERF:	Established Risk Factor
CRF:	Coroner Risk Factor
Hb :	Hemoglobin
5HMF:	5 Hidroksimetilfurfural
TBA:	2 Tiobarbütirik asit
rpm:	revalution per minute
PVS:	Polivinil sülfat
S.O.D:	Süpernatan Optik Dansitesi
TG:	Trigliserid
HK:	Hekzokinaz
GO:	Glikoz oksidaz
G-6PD:	Glikoz Fosfat Dehidrogenaz
L-B:	Lieberman Burchard
KVH:	Kardio Vasküler Hastalık
CE:	Kolesterol esteraz
CO:	Kolesterol oksidaz
LP:	Lipoprotein Lipaz
FFA:	Serbest Yağ Asitleri
MRFIT:	Multiple Risk Factor Intervention Trial (Multi Risk Faktör Aracısı)
EDTA:	Etilen diamin tetra asetik asit

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.DIABETES MELLİTUS.....	2
2.2.OBEZİTE.....	6
2.3.ÇALIŞILAN PARAMETRELER.....	7
2.3.1.HbA ₁ -c.....	7
2.3.2.Fruktozamin.....	9
2.3.3.Lipidler.....	10
2.3.3.1.Total Kolesterol.....	11
2.3.3.2.HDL.....	12
2.3.3.3.LDL.....	13
2.3.3.4.Trigliserid.....	14
2.3.4.Kolinesteraz.....	15
2.3.5.ERF.....	17
3.MATERYAL VE METODLAR.....	18
3.1.MATERYAL.....	18
3.1.1.Tez çalışması anket formu.....	20
3.1.2.Çalışmada kullanılan cihaz ve malzemeler..	21
3.1.3.Kullanılan kitler.....	23
3.2.METODLAR.....	23
3.2.1.AKŞ.....	23
3.2.2.Trigliserid.....	24
3.2.3.Total kolesterol.....	25
3.2.4.HDL Kolesterol.....	26
3.2.5.LDL Kolesterol.....	26
3.2.6.Kolinesteraz.....	27
3.2.7.Fruktozamin.....	28
3.2.8.HbA ₁ -c.....	29
4.BULGULAR	32
5.TARTIŞMA	48
5.1.MATERYAL TARTIŞMASI.....	48
5.1.1.Grupların seçilmesi.....	48
5.1.2.Metodların seçilmesi.....	48
5.2.HASTALARLA KONTROLLERİN KARŞILAŞTIRILMASI...	53
6.SONUÇ	69
7.KAYNAKLAR	71

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (D.M.,diabet) eski Mısırlılardan beri (3000 yıldır) bilinmesine rağmen pankreatik dokudan insülinin elde edilmesine (1921) kadar uzun süre etkili bir tedavi uygulanamamıştır (1,2). Hastalığa diabet ismi Roma'lı bir hekim tarafından verilmiştir (3). Son yirmibeş yıl içerisinde sık rastlanan bir hastalık olan diabet ve komplikasyonlarının tedavisinde etkili umut verici önemli gelişmeler olmuştur (4,5). Yapılan çalışmalarda çeşitli immünite ve metabolizma olayları üzerinde durulmakta (3,6,7,8), özellikle obeziteyle ilişkisi çok yönlü araştırmalara konu olmaktadır (2,4,9).

Diabetlilerde kısmi veya tam bir insülin yetersizliğine bağlı olarak (10,11,12) karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmaları bozulmaktadır. Bunun sonucu olarakta hastalığın klinik görünümleri ortaya çıkmakta, komplikasyonlar gelişmektedir (13,14).

Tip II DM kontrol altında tutulduğunda hastalığın prognozunda bir düzelme ve komplikasyonların ortaya çıkmasında gecikme görülmektedir (13,14).

Diabetin en korkutucu ve ölümlerin %75 ini oluşturan komplikasyonu aterosklerozdur. Aterosklerozun sebep olduğu kardiovasküler hastalıklar normal toplumun iki misli, alt ekstremite gangrenleri ise beş misli fazladır (15,16,17,18,19). Hastalığın her döneminde biyokimyasal parametrelerin pek çoğu normallere göre değişmektedir.

Hemen her toplumda nüfusun kabaca %1.5-2 sini diabetik hastalar oluşturup, artan hayat standartı ile de bu rakam yükselme meyli göstermektedir (20,21,22).

Olanaklarımız ölçüsünde Tip II diabetlilerde glikate albumin (glikate total protein, Fruktozamin), glikate hemoglobin (glikozile hemoglobin, HbA_{1c}), kolinesteraz (PCHE), kolesterol, high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein - cholesterol (LDL-C), established risk factor (ERF) ve trigliserid gibi bazı parametreleri çalıştık.

Hastalığın yaygın ve komplikasyonlarının oldukça ö

nemli olması diabetle ilgili çalışmalarını her zaman gündemde tutmaktadır. Özellikle sigara ve obesitenin diabete etkisini olanaklarımız ölçüsünde araştırmaya çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus, insülin yetersizliği (11,12, 23) veya etkisizliği sonucu karbonhidrat, protein ve lipid metabolizması bozukluğu ile karakterize çeşitli komplikasyonlara yol açan, kesin ve küratif tedavisi olmayan kalıtsal faktörlerin rol aldığı kronik bir hastalıktır (3,8,24,26).

Günümüzde National Diabetes Data Group (NDDG) unun diabetle ilgili sınıflandırması kabul edilmiştir. Bu sınıflandırmaya göre diabet öncelikle insüline bağımlı diabetes mellitus (IDDM) ve insüline bağımsız diabetes mellitus (NIDDM) olarak ikiye ayrılır (24,25,27). Diabetin sınıflandırılması Tablo I'de gösterilmiştir.

Bizim konumuz olan tip II DM' de insülinin glikoza cevabı ve duyarlılığı azalmıştır. Açlık plazma insülin konsantrasyonları normal veya yüksektir. Etiopatogenezinde iki önemli faktör üzerinde durulmaktadır.

1- Hedef dokularda insüline karşı rezistans gelişmiştir.

Hedef dokuya karşı rezistans üç faktöre bağlıdır:

a. İnsülinin suprese edemediği artmış hepatik glikoz yapımı

b. Glikozun karaciğer hücresi tarafından kullanılmasındaki bozukluk,

c. Reseptör defektleri,

2- Beta hücrelerindeki sekretuar bozukluklar görülür (24,29, 30,31).

Tablo I: Tip I DM (IDDM) ve Tip II DM (NIDDM) un farkları:

<u>Özellik</u>	<u>Tip I DM(IDDM)</u>	<u>Tip II DM(NIDDM)</u>
Başlangıç yaşı	45 yaş>	30 yaş<
Vücut ağırlığı	Genellikle zayıf	Genellikle şişman
Genetik	I.dereceden akra baların %10 unda bulunur.	I.dereceden akra baların %20 sinden fazlasında bulunur
İmmünite	Oto-immün fenomenlerin insidansı artmıştır.	Oto-immün fenomenlerinde artış yoktur.
HLA	HLA-B-8,BW-15,DW-3, DW-4 ile ilişkili.	HLA ilişkisi yok.
Metabolizma	Ketozise yatkın.	Ketozise dirençli.
Tedavi	İnsülin	Kilo verme Oral hipoglise mikler. İnsülin (24)
Serum İnsülini	Çok düşük	Normal veya yüksek (28)

Tip II diabetli hastaların %20 kadarında adacık antikorları pozitifdir (32). Şehirleşmeyle birlikte hazır gıdalarla beslenme önce obeziteyi (15,33,34) sonra hiperinsülinemi ile insülin direncini doğurmaktadır (35,36). Sonuç olarak normoglisemik bireyler hiperglisemik hale gelmektedir (37). Kronik pankreatit, hemokromatozis, kistik fibrozis sonucu gerçek bir insülin yetersizliği, akromegali, cushing sendromu, tiazid grubu diüretikler alınması ise rölatif bir

insülin yetersizliğine yol açıp diabet geliştirirler (38).

Pankreasın alfa ve beta hücrelerinin çeşitli uyarılara verdikleri cevaplar, direk olarak plazma glikoz konsantrasyonuna (glisemi) bağlıdır (39).

Alfa hücrelerinden glukagon salgılanması, normal şartlarda insülin tarafından baskılanır. Glukagonun çok az artması bile insülinin bu fonksiyonu görmesine bir uyarıcı etki yapar (39). Delta hücrelerinden salgılanan somatostatın salgısıyla, hem insülin hem de glukagon baskılanır (40).

Santral sinir sistemi nonketotik durumlarda enerji ihtiyacını glikozdan sağlar. Glikoz seviyesindeki düşme insülin salınımını azaltıp glukagon salınımını arttırır. Böylece glikoz seviyesi sabit tutulmaya çalışılır. İnsülin azalması periferdeki glikoz kullanımını azaltırken, glukagonun karaciğerdeki etkisini güçlendirir, adipoz dokudan serbest yağ asidi (FFA) salınması artar (41). Böylece hipoglisemi önlenmiş, beyne ve kaslara yeterli glikoz gönderilmiş olur (42,43).

İnsülinin yetersizliğinde veya çevre dokularının insüline cevapsız kalması halinde glisemi yükselir, karaciğerde glikojen seviyesi düşer. Beyin dokusu gibi glikoza şiddetle ihtiyaç duyan dokular glikozu kullandıkları halde karaciğer ve kaslar kan glikozundan yararlanamamakta, bolluk içinde açlık çekmektedirler. Bu durumu kompanse etmek için vücut, glisemi arttırmaktadır. Bunuda diabetiklerde lipidlerin mobilizasyonu ile sağlamaktadır (43). Normal kişilerde glikozun oral veya IV verilmesine karşı süratli bir insülin salınması, glikojen düşüşü (ilk faz) gözlenir (44). Tip II diabetlilerde ise bu hızlı insülin cevabı kaybolmaktadır (45). İkinci fazda daha fazla insülin salgılanmasına ihtiyaç vardır (44). Diabetlilerde bihormonal bir patoloji olduğu ileri sürülmektedir (46). Bu hastalarda hipergliseminin glukagonu baskılamaya yeteneği de kaybolmuştur (47). Tip II diabette insülin-glukagon dengesizliği söz konusudur. Stresle ilgili hormonlar ikinci derecede önemlidir (48,49). Yanık, miyokard enfaktüsü ve enfeksiyon stresle ilgili hormonları salgılatarak, tabloyu başlatır ya da ağırlaştırır (50).

Glisemi kontrolü kötü olan hastalarda veya ailevi hipertrigliseridemi olan hastalarda trigliserid seviyeleri

yüksektir (51). İnsülinin rölatif yetmezliği sonucu onun yağ dokusu enzimi olan lipoproteinlipaz (LP) üzerindeki inhibisyonu kalkar. Lipoliz sağlayan bu enzim aracılığıyla kana bol serbest yağ asitleri (FFA) salınır. FFA periferde kullanılmayıp karaciğer tarafından tutulur ve trigliserid halinde sentez edilip, kana çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL, very low density lipoprotein) olarak verilir (41,52). NIDDM'de lipid analizleri yapıldığında NIDDM hiperlipidemisinin bütün tipleri görülebilir (53,54).

Diabetiklerde fruktoz, sorbitol yolunun açılması sonucu glikozdan meydana gelir. Sorbitol ise glikozdan fruktoz oluşumu sırasında bir ara üründür (16,55,56). Hücre içi glikoz seviyesi fizyolojik seviyelerin üstüne çıkınca aldoz- redüktaz enziminin aktif hale geçmesiyle sorbitol yolu açılır (16). Oluşan fruktoz ortamdaki heksokinaz enzim kapasitesini aşar (11,16,55,57,58). Fruktozdan elde edilen gliseraldehitin gliserole dönüşmesi ve gliserolün de lipid sentezinde kullanılması diabetiklerdeki lipid düzeyini değiştirir (11, 16,55,57,58,59). Diabetiklerde lipoproteinlerin tüm major sınıflarında glikozilasyon artışı meydana gelir (60,61).

Kan glikoz konsantrasyonlarının kantitatif olarak ölçülmesi 20. yüzyılın başlarına rastlayıp diabetli hastaların tanısı buna göre konurdu (62,63). Şimdilerde, oldukça yakın bir tarihte geliştirilmiş bir test olan HbA₁-c ölçümleri ile uzun süreli glisemi kontrolü yapılabilmektedir. Ayrıca HbA₁-c ve kan glikoz konsantrasyonlarının beraberce tayini daha önceleri farkedilmemiş diabetiklerin tanımlanmasına yarar. HbA₁-c'nin yanısıra ikinci yeni bir test de fruktozamin dir (64,65,66,67). Uzun süreli kan glikozunu bildirmesi açısından HbA₁-c ve fruktozamin ölçümleri önem kazanmıştır.

2.2. OBEZİTE

Kabaca vücutta yağ fazlasının bulunması anlamına gelir. Yaşlanmaya bağlı kilo artışının ve hafif kilonun sağlığı tehdit edici bir etken olmadığı kabul edilir (68,69). Obez olanlarla, olmayanları kesin sınırlarla ayırmak güçtür (69). Vücut suyu ve potasyumunu ölçerek ya da yağda çözünen inert gazların kullanılmasıyla dolaylı yoldan yağ hacmini hesaplamak karmaşık, uygulaması güç metodlardır (70). Daha basit ve çok kullanılan metod ise vücut boy ve ağırlığını ölçerek yapılan hesaplamaya dayanır. Boy ve ağırlığa göre ideal ağırlığı gösteren tablolar geliştirilmiştir. Sık kullanılan indeksler vücut kitle indeksi ve pondral indekstir (71,72,73,74). Vücut kitle indeksi (BMI, Body Mass Index) 120 yıl kadar önce Quetelet tarafından önerilmiş olup vücut yağıyla daha iyi ilişkilidir (72,75,76). Dünya Sağlık Örgütüncü de (WHO) benimsemiş olup ağırlık/(boy x boy) olup birimi kg/m^2 dir (72,73,74,77). BMI 25.95 den fazla olanlar obez kabul edilmektedir (77). Tip II diabetlilerde abdominal yağ dağılımı ile pozitif korelasyon gösteren insülin duyarsızlığı tespit edilmiştir (75). Obezitede pankreas beta hücrelerinin glikoz stimülasyonuna daha az hassas oluşu ve obezitenin, hedef hücrenin insülin reseptörlerini azaltması Tip II diabet riskini etkilemektedir (74,78). Obezitenin diabete zemin hazırlamasının yanı sıra diabete bağlı olmaksızın kardiovasküler hastalık ve hipertansiyonda etkisi olduğu sanılmaktadır (37,79). Diabetle birlikte olduğu zaman bu hastalıklarda morbidite ve mortalite daha büyük olmaktadır (79).

Obezitenin patogenezinde ise genetik ve çevresel faktörler rol oynar (79).

2.3. ÇALIŞILAN PARAMETRELER

2.3.1.HbA₁-c

Hemoglobinler büyük, kompleks protein molekülleri olup, dokularla akciğerler arasında oksijen ve karbondioksit taşınmasını sağlarlar. Hemoglobin, dört polipeptid zinciri ve her bir zincire bağlı bir hem grubu içerir. Polipeptid zincirleri 2 alfa ve 2 beta zincirlerinden oluşur (38,80). Hemoglobin bir tetramer olup 64.500 molekül ağırlığına sahiptir (81, 82,83,84,85,86,87).

Erişkinlerde Hb'nin % 90'nı HbA, % 2.5'i HbA₁, % 0.5'i HbF dir. Bunların yanı sıra % 6 kadarını da HbA₁-c oluşturur. HbA₁, HbA₁-a, HbA₁-b ve HbA₁-c den meydana gelir (60,62,64,88,89,90).

Allen ve arkadaşları 1958'de katyon değiştirici kromotografi ile HbA₁'i ayırtmışlardır. Non-enzimatik glikozilasyon ile yavaş ve devamlı oluşan HbA₁ diabetiklerde normal kişilere oranla 2-3 katı daha yüksektir (60,62,88,90,91). HbA₁'in en fazla bulunan subgrubu HbA₁-c olduğundan diabetiklerde bunun artışı belirgindir (92). Glikozilasyon glikoz konsantrasyonuna bağlı, yavaş ve devamlı olarak gerçekleşir. HbA₁-c, diabetiklerde hipergliseminin doğru bir indeksi olarak kabul edilmektedir (62,88,89,90,93).

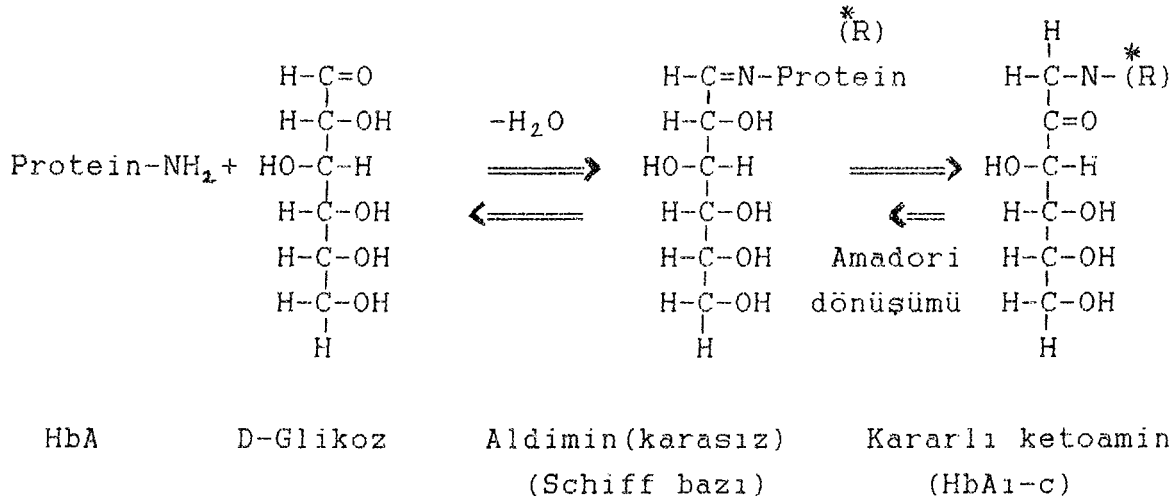
Eritrositlerin 120 günlük yaşam süreleri boyunca glikozilasyon devam ettiği için HbA₁-c seviyeleri 2-3 ay önceki kan glikoz seviyelerinin ölçümünü ifade eder (38,64). Kan glikozunun uzun süreli kontrolunda güvenilir bir parametredir (62,94,95).

Posttranslasyonel modifikasyon ile glikozun aldehit grubu hemoglobinin beta zincirindeki N-terminal valine aldimin bağı ile bağlanır (60,88,96). Schiff bağı oluşumu ile dayanıksız bir bileşik olan preHbA₁-c, ondanda amadori çevrilmesiyle irreversibl bir karaktere sahip olan HbA₁-c (1.amino-1.deoksifruktoz türevi) meydana gelir (38,60,62,88,89,95,96, 97,98,99,100,101,102). HbA₁-c analizi için aç kalmaya gerek

yoktur. Glikoz tolerans testine göre uygulaması kolay, spesifikliği fazladır (103). Glikohemoglobinlerin ölçüm metodlarının tümü total HbA değerlerini de verir. Klinikte bu iki değer arasında yüksek bir korelasyon vardır (28,38).

Normal kişilerde HbA_{1-c} miktarı % 3-6 arasında olduğu halde, iyi kontrol edilmeyen diabetiklerde % 6-12'ye çıkmaktadır (23,55,104,105). HbA_{1-c} oksijenin hepsini taşıyamaz, % 50 sini bırakır. Bunun yanısıra HbA_{1-c}'nin 2,3- difosfogliseratla reaktivitesi azalır. Her iki durum da doku hipoksisinin gelişmesine neden olur. Gelişen doku hipoksisi diabetik damar bozukluğunda önemli rol oynar (23,106,107,108,109) Diabetin kötü kontrolü ile HbA_{1-c} arasındaki korelasyon çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (110,111,112,113).

Hemoglobinin non-enzimatik glikozillenmesi şekil 1' de gösterilmiştir.



*R=Hb'nin beta zinciri

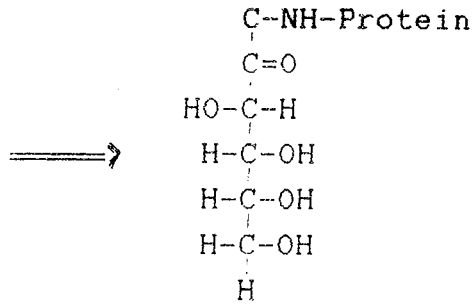
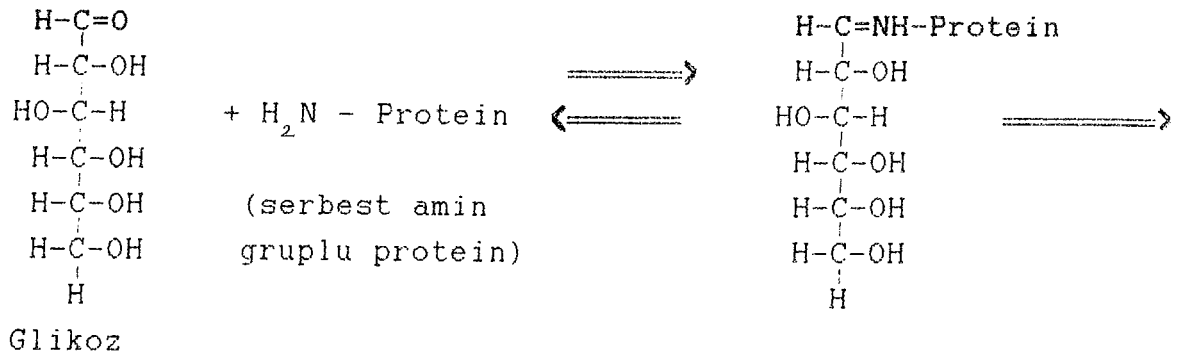
Şekil 1: Hemoglobinin non-enzimatik glikozillenmesi (23,55,64,114,115).

2.3.2. FRUKTOZAMIN

Fruktozamin, glikoz konsantrasyonuna bağlı olarak proteinlerin nonenzimatik glikozilasyonu ile oluşup (65,116, 117,118)glikozillenmiş (glikate) protein,glikozillenmiş albümin anlamına gelir (5,65,67). Fruktozamin oluşumu serum albümin seviyesinden etkilenip albüminin yarı ömrü kadar bir süre için kan glikozu hakkında fikir verip(95) diabetlilerde hastanın 2-3 haftalık glisemi durumunu gösterir (5,116,119, 120,121,122,123). Glikozilasyon oluşurken glikoz albumin moleküllerinin serbest amino gruplarına bağlanırlar(124,125).

Fruktozamin açlık kan şekerine göre üstünlükleri olan bir testtir.Yaşa, cinse, hastanın kilosuna, diabet süresine ve tedavisine (65,67), serum kolesterol ve trigliserid seviyesine (65,67,116,119,120), açlık tokluk durumuna, stres ve egzersize bağlı değildir (5,116,119,120,123,126).Glikozun 1000 mg/dl'ye, bilirubin 4.0 mg/dl' ye kadar olan değerlerinden etkilenmediği bildirilmektedir (119).

Fruktozaminin kimyasal adı 1-amino 1-deoksifruktoz (izo-glikozamin) dur. Reaksiyon iki basamaklı olup birinci basamak hızlı ve reversibl(schiff bağı oluşumu), ikinci basamak yavaş ve çoğunlukla irreversibldır. Reaksiyon sonunda kararlı bir ketoamin oluşur (8,28,119,123).Non-enzimatik olan reaksiyon şekil 2'de gösterilmiştir (65,67,124).



Şekil 2: Fruktozamin oluşumu (65, 67, 124).

2.3.3. LİPIDLER

Suda çözünmeyip, non-polar (eter, kloroform) çözücülerde çözülebilen, yağ asitleri ile ilişkili heterojen yapıdaki bileşiklerdir (68, 70, 127). Serumdaki başlıca lipidler kolesterol, trigliserid, fosfolipid ve FFA (43, 128) dır.

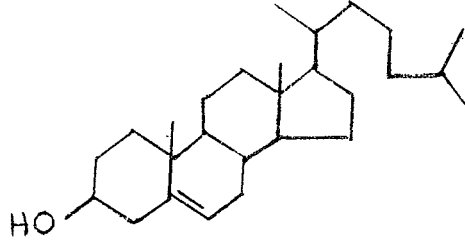
İnsülinin glikoz metabolizmasına olduğu kadar lipidler üzerine düzenleyici etkisi de önemlidir. Diabetiklerde a normal lipid ve lipoprotein metabolizması bozuklukları vardır (129, 130, 131). Diabetiklerdeki lipid ve lipoprotein metabolizmasındaki bozukluğun uzun süren vakalarda ateroskleroza zemin hazırladığı kabul edilir (129, 132, 133).

Diabete bağlı olmaksızın diabetiklerdeki lipid ve lipoprotein metabolizmasındaki bozukluk KVH riskini etkiler (134,135,136). Belli toplumlarda yapılan araştırmalar diabetiklerin KVH'lara yakalanma oranının düşük olduğu, fakat serum lipid seviyeleri yüksek olan diabetiklerde KVH'a yakalanma riskinin çok yüksek olduğu gözlenmiştir (129,137,138,139,140). Diabetik kadınlarla erkekler KVH artışı yönünden karşılaştırıldığı zaman lipid ve lipoprotein etkilerinin erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğu görülür (129,136).

2.3.3.1.TOTAL KOLESTEROL

Kolesterol steroid yapıda bir alkoldür (70,141). Tüm vücut hücreleri ve sıvılarında bulunup en çok sinir dokusu içerisinde (70,142,143). Plazmadaki kolesterolün üçte ikisi yağ asitleriyle esterleşerek bağlı halde, üçte biri ise serbest haldedir (43, 70,144,145). Vücut kolesterolünün yaklaşık günde 1 gr'ı vücutta sentezlenir, 0,3 gr'ı alınan gıdalarla sağlanır (70,142). Vücutta yapılan kolesterolün büyük çoğunluğu karaciğerde, bir kısmı da sürrenal korteks, deri, barsaklar, testis ve aortta sentezlenir (146). Dolaşımdaki kolesterolün bir bölümü safra tuzları ve kolesterol şeklinde safra yoluyla barsağa atılır. Bunun bir kısmı yeniden emilerek entero-hepatik dolaşıma katılır, geri kalanı da feçesle dışarı atılır (142, 143,145,147,148). Bu durumda kolesterolün büyük çoğunluğu vücutta kalır. Kolesterol; kortikosteroidler, seks hormonları, safra asitleri gibi vücuttaki tüm steroidlerin ve D vitamininin ön maddesidir (43). şekil 3' de kolesterolün yapısı görölmektedir (70,141).

Diabetiklerde serum kolesterol seviyesindeki artışın KVH'ın artmasında multi risk faktör aracısı (MRFIT = Multiple Risk Factor Intervention Trial) olduğu bulunmuştur. Aracı olmasına rağmen diabetiklerde KVH'lara yakalanma riskini etkiler (129,149,150).



Şekil 3: Kolesterolün yapısı (70,141).

2.3.3.2. HDL- KOLESTEROL

Lipoproteinler; kolesterol, fosfolipid ve trigliserid içeren proteinle kaplanmış oluşumlardır. Önemli miktarlarda lipid içermelerine rağmen suda eriyebilme yeteneğine sahiptirler. Farklı dansitelere sahip 4 fraksiyonu vardır.

.HDL-C: High Density Lipoprotein kolesterol

.LDL-C: Low Dansity Lipoprotein kolesterol

.VLDL: Very Low Dansity Lipoprotein

.Şilomikronlar (127,153)

HDL, en fazla protein içeren lipoprotein olup içerdiği proteinden dolayı (%50) dansitesi en yüksek olandır. Lipid olarak fosfolipid (%30) ve kolesterol (%20) içerirler(127,154) Karaciğer ve barsaklarda sentezlenirler (146,155,156). Katabolizmasından karaciğer ve böbreğin sorumlu olduğu bilinse de kesin yeri hakkında çok az şey bilinmektedir (156).

HDL, kolesterolün damar dışına taşınmasında ve dokulardan uzaklaştırılmasında çok büyük rol oynar (156). HDL, aynı zamanda kolesterolün safra asitleri halinde atılmak üzere dolaşımından toplanması işine katılmaktadır. Buna tersinir kolesterol taşınması adı verilir (156). Bütün bunlara ek olarak HDL, şilomikronların ve VLDL'lerin normal katabolizmasında lipidlerin ve apolipoproteinlerin ana indirgeyicisi olarak rol alır (156). Diabet, damar cidarını bozan ve lipid seviyelerini arttıran bir hastalık olduğu için HDL seviyeleri

çok önemlidir. KVH ve aterosklerotik damar hastalıkları ile HDL- kolesterol arasında ters bir ilişki kuvvetli ihtimaldir (157,158,159). Hiperlipidemilerde azalma meyli gösterirler (160). Diabetik hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda obezite, alkol ve sigara gibi faktörlerin HDL-kolesterol seviyesini etkilediği gözlenmiştir (129,130,151,152,161,162,163,164).

2.3.3.3. LDL-KOLESTEROL

LDL, HDL'den düşük ,VLDL ve şilomikronlardan yüksek dansiteye sahip lipoproteinler (127,142). olup majör kolesterol taşıyıcısıdır (165,166). LDL'nin %79'i lipid, % 21'i proteindir. Lipid fraksiyonlarından kolesterol (%47), fosfolipid (%23) ve trigiserid (%9) içerirler (167,168).

LDL, Intermediate Dansiteli Lipoprotein (IDL) 'nin karaciğer kaynaklı lipoprotein lipaz tarafından parçalanmasıyla oluşur. IDL ise VLDL' nin katabolizması sonucu ortaya çıkar. LDL katabolizması ise karaciğerde ve periferel dokulardadır. LDL yüksek affinitesi olan reseptör bölgeleriyle etkileşime girer. LDL yüksek oranda kolesterol içerdiğinden serbest kolesterolün açığa çıkması ve kolesterol dengesinin sağlanmasında 3 düzenleyici durumdan sorumludur.

a- Yeni kolesterol sentezinin oluşması.

b- Kolesterol ester damlacıkları halinde hücreler içi fazla kolesterolün esterleşmesini sağlayan açil kolesterol açil transferaz (ACAT) etkinliğinin başlatılması.

c- Reseptörler boyunca hücreler arası kolesterolün fazla birikimini önlemek için LDL reseptörlerinin sayısının ayarlanması.

LDL'nin fibroblastlar, lenfositler ve düz kas hücrelerinde özel reseptörleri vardır. Reseptör aracılığıyla hücreye giren LDL, lizozomlarda protein kısmından kolesterol es-

çığa çıkan kolesterol LDL'nin azalmasını sağlayan LDL reseptörlerini azaltır. Bunun sonucunda kolesterol alımında azalma olur. Hücre yüzeyinde LDL reseptör sayısı hücrenin kolesterol gereksimine göre ayarlanır (169).

Diabetiklerdeki anormal lipoprotein metabolizmasından çeşitli mekanizmalar sorumludur. Bu mekanizmalar diabetin tipine, insülin yetersizliğinin derecesine ve diabetin kontrolüne bağlıdır (129). LDL-C seviyesi hiperglisemiye ve diabetin kontrol derecesine bağlıdır. Glikozilasyonun derecesi arttığı zaman insan fibroblastlarında bulunan LDL reseptörleri aracılığıyla LDL'ler glikozillenir (60,170). Kötü diabet kontrolüyle LDL konsantrasyonu değişir (133). LDL'nin glikozilasyonunun derecesi ise diabetik kontrolün HbA_{1c} ve kan glikozu gibi diğer parametreleriyle ilgilidir (129,171). Glikozillenen LDL kolesterol endotelial hücreler tarafından tutulur (129,172). LDL'nin damar endoteline bağlanması reseptörleri aracılığıyla olur (129,173).

Diabetiklerde kollajenin glikozillenmesi arter duvarında lipoproteinlerin yakalanmasına neden olur. Bu aterogenezisde rol alır. Kolesterol normal kollajene göre glikozile kollajene 3 kat daha fazla bağlanır (23,174). Glikozillenmiş damar cidarı lipid birikimine zemin hazırlar ve ateroskleroza davet eder (104,108,132). Hiperglisemide damar duvarının bazal membranında bir glikoprotein (mukopolisakkarid) birikir (175,176). Diabetiklerdeki glikozillenmiş hemoglobin oranlarındaki artış bunu destekler (23). Damar duvarının bozulmasının bir başka sebebidir HDL kolesterol ve LDL kolesterol oranlarının bozulmasıdır (57,59,177).

insülin yetersizliğine bağlı mekanizmada ise insülin LDL katabolizmasını direk olarak uyarır (129,178) ve bu insülin reseptör aktivitesiyle ilgili olabilir (129,179,180).

2.3.3.4. TRİGİLİSERİD (TG)

Trigliserid, nötral yağların büyük çoğunluğunu (%95) oluşturan bir lipid fraksiyonu olup nötral yağlara kendi adı

nı vermiştir (43,127,142,145). Ekzojen kaynaklı olup diyetle alınabildiği gibi, endojen kaynaklı olarakta karaciğerde sentezlenir (69,128,145). Gliserolün üç alkol grubunun yağ asitleriyle yaptıkları esterlerdir (83,128,141,154). Vücuda alınan besin maddelerinin fazlası trigliseride dönüştürülerek depolanır, (181) lipaz etkisiyle ise yağ asidi ve gliserole ayrılır (43). Trigliseridler; kolesterol esterleri, fosfolipidler ve yağda erir vitaminlerle (A,D,E,K) birlikte bir protein tabakasıyla kaplanarak şilomikronları oluştururlar (145). Yüksek trigliserid düzeyleri ateroskleroz ve KVH'lara yatkınlık bakımından, özellikle diabetlilerde önen taşırlar. (141) Tedavi olmayan Tip II diabetiklerde serum lipidlerinden en çok yükselen (%25-30) trigliseriddir (129,182,183). Trigliserid seviyeleri erkeklerde 2 kat, kadınlarda ise 1.2-1.5 kat daha fazladır (129,184, 185,186,187).

2.3.4.KOLINESTERAZ

Enzimler; çok az miktarları ile ve üstün katalitik güçleri ile biyolojik sistemlerdeki biyokimyasal reaksiyonları hızlandıran protein yapısında katalizörlerdir (43,188,189, 190,191). Bütün proteinler gibi enzimlerde ribozomlarda genetik kontrol altında yapılırlar. Sadece etki edeceği moleküle özgü bir aktif merkezleri bulunur (189,190,192). Kimyasal reaksiyonların hızını enzimsiz reaksiyonlara oranla 10^{12} katına kadar hızlandırıp, reaksiyon sonunda değişime uğramadan çıkarlar. Enzim tarafından etkilenen spesifik bir bileşik olan substrata bağlanarak enzim + substrat kompleksi oluştururlar (188,189,190,191,193,194).

Enzimler katalize ettikleri reaksiyon tiplerine göre altı sınıfa ayrılırlar.

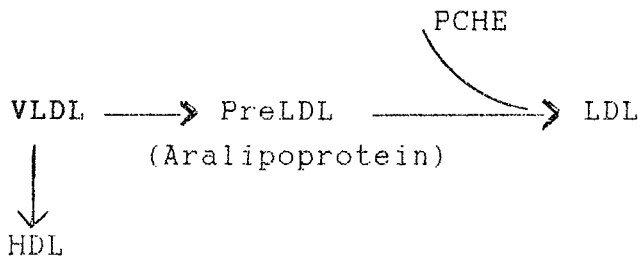
1. Oksidoredüktazlar
2. Transferazlar
3. Hidrolazlar
4. Liyazlar
5. İzomerazlar

6. Ligazlar (188,189,190,192,195).

Her sınıfın 4-13 kadar alt sınıfı veya kod numarası vardır. Kod numarası reaksiyonun ayırt edilmesini sağlar. Psödokolin_esterazın kod numarası E.C. 3.1.1.8. dir. (E.C. enzim klasifi kasyonu) Bu sayılardan 1.si enzimin hangi sınıfa ait olduğunu 2.si etki ettiği kimyasal yapıyı ve fonksiyonel grubu, 3.sü akseptörü, 4.sü ise belli bir sınıfta enzimin aldığı sıra numarasını gösterir(194,195).

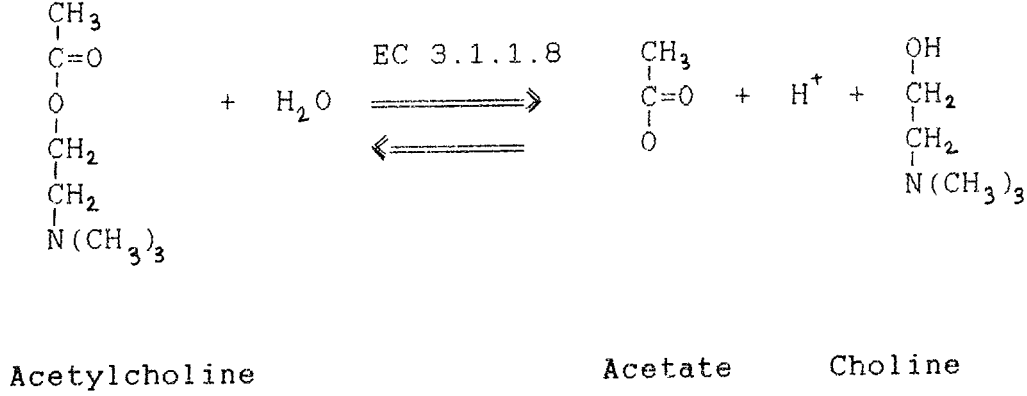
Asetilkolini hidroliz eden, yapısal özellikleri bir_ birine benzeyen 2 önemli enzim vardır. Bunlardan biri kolin_esteraz I (sistemik ismiyle asetilkolin asetil hidrolaz, pra_ tik ismiyle asetilkolinesteraz, spesifik olarak kolisterezaz, ACHE) olup EC 3.1.1.7. koduna sahiptir. İkincisi ise kolines_teraz II (sistemik ismiyle akolinaçilhidrolaz, pratik ismiyle psödokolinesteraz, benzoylkolinesteraz, nonspesifik kolines_teraz, serum kolinesteraz,PCHE) dir ve EC 3.1.1.8. koduna sa_ hiptir (43,190,192).

PCHE: Pankreas,karaciğer, kalp, beynin beyaz cevheri ve serumda bulunur (189,190,196,197).PCHE'nin biyolojik göre_ revisi kesin olarak bilinmemekle beraber karaciğerde sentez e_ dildiği (4,197,198), lipid ve lipoprotein metabolizması üze_ rinde etkili olduğu, lipoprotein sentezinde hatta yapısında bulunduğu, LDL ile sıkı ilişkisi olduğu düşünülmektedir (198, 199,200,201,202,203,204,205,206,207,208) LDL'nin kolinesteraz enzimi varlığında VLDL' den oluştuğu ve dönüşüm sırasında an_ stabil bir lipoprotein meydana geldiğine inanılmaktadır (203, 205). Dönüşüm şekil:



PCHE enziminin etkilediği doğal substratı asetilko_ lindir (189,203,209). 100 yıl önce keşfedilmiş olan asetilko_

linin sinir sisteminde önemli bir fonksiyonu olduğu 1920'lerde öğrenilmiş, daha sonraları asetilkolini bir enzimin inaktive ettiği bulunmuştur (196). Şekil 4'te PCHE'nin etki mekanizması görülmektedir.



Şekil 4: PCHE'nin etki yeri (209).

ACHE: Eritrositlerde, dalakta, sinir uçlarında, pleksentada, beyin gri dokusunda bulunur (189,190,196,197) Motor sinirlerin repolarizasyonu ve depolarizasyonundan sorumludur (189,190,196,210,211,212).

2.3.5. ERF

Birçok biyokimya laboratuvarı koroner arter risk faktörünü total kolesterol/HDL kolesterol oranının hesaplanmasıyla belirlemektedir (198,199). Bundan dolayı bu tanımlanmış risk faktörüne ERF (Established Risk Factor) adı verilmektedir.

ERF değerleri koroner kalp hastalıklarında kesinleşmiş risk faktörü olarak kabul edilir (216). Ayrıca ERF değerlerine aterosklerotik index de denir (217). Kutty'e göre (198) ERF değeri 3.98 den, Jain'e göre (199) ise 3.49 dan yüksek olan sağlıklı bireylerin koroner kalp hastalığına yakalanma riski yüksektir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1.MATERYAL

Çalışma Gruplarının Oluşturulması:

Araştırma 15.5.1992 - 15.8.1992 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi iç hastalıkları polikliniğine kontrol veya tedavi amacıyla başvuran en az 1 yıldan beri Tip II diabetes mellitusu olan 37 hasta (24 kadın 13 erkek) ile 50 sağlıklı obez (96) (BMI> 25.95,33 kadın ve 17 erkek) üzerinde yapıldı. Diabetlilerin yaşları 54.68 (34 - 68 arası) ve obezlerin yaşları 49.83 (35 - 70 arası) idi.

Kontrol grubuna alınacak gönüllü sağlıklı kişilerin

ruhsal, metabolik veya organik önemli bir hastalığı olmamasına, hastane personeli dışından alınmasına, diabetli ve obezlerle uyumlu yaşlardan seçilmesine özen gösterildi. Bu kriterlere uymayan ve yapılan analizlerde serum AKŞ (Açlık Kan Şekeri), BUN (Blood Urine Nitrojen), Kreatinin, ALT (Alanin Amino Transferaz), AST (Aspartat Amino Transferaz), GGT (Gama Glutamil Transferaz), Total bilirubin, Direk bilirubin, ALP (Alkalen fosfataz), ürik asit, LDH (Laktik Dehidrogenaz), Ca, Na, K, Cl, total kolesterol, fosfolipid, trigliserid, HDL-C, LDL-C, HbA_{1c}, fruktozamin, PCHE, tam kan ve tam idrar düzeyleri, ERF değerleri normallik sınırları dışına taşan herhangi laboratuvar bulgusu olanlar çalışma grubuna alınmadı. Kriterlerimize uyan sağlıklı 43 kişi (24 kadın, 19 erkek, 19.95 > BMI >25.95) (96) kontrol grubu olarak alındı. Kontrollerin yaşları 50.97 (36-70 arası) olduğu belirlendi.

Diabetli, obez ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları benzerdi. Aralarındaki yaş farkı önemsiz ($p > 0.05$) bulundu. Araştırmamızda her grup kendi içinde sigara alışkanlığına göre ayrılarak değerlendirildi.

Örneklerin alınması ve saklanması;

Kan örnekleri 10 - 14 saat aç kalmış kişilerden sabah aç iken antekubital venlerden birinden uygun pozisyonda (218,219,220) bir defada 10 ml'lik steril enjektörle alındı. Bunun 2ml'si HbA_{1c} için 0.2 ml EDTA(Etilen diamin tetra asetik asit) içeren kapaklı tüplere aktarıldı (221,222). Geri kalanı pıhtılaştıktan sonra 10 dk süre ile 3000 rpm de santrifüj edildi (219). Serumunu çalışma küvetine ayrıldı. Bir kısmı fruktozamin ve PCHE çalışması için derin dondurucuya (-20 °C) konuldu (223). Haftada bir gün önce fruktozamin sonra PCHE çalışıldı (224). EDTA 'lı tüpe alınan kandan tam kan çalışılıp HbA_{1c} için buzdolabında (+4 °C) saklandı (221). HbA_{1c} gün aşırı yapıldı (222).

Ayrıca hastalardan hemen idrar alınarak tam idrar analizi ve idrarda glikoz arandı.

3.1.1. TEZ CALIŞMASI ANKET FORMU

1. Vaka No:
2. Adı Soyadı
3. Yaşı
4. Cinsiyeti
5. Vakanın temin edildiği yer
6. Boy Kilo
BMI
7. Diabet tipi
D.M. D.I. Sağlıklı
içiyor Nadir içmiyor
9. Alkol Nadir Almıyor
alıyor
10. Ailevi diabet Var Yok
11. Diabet varsa yakınlık derecesi ?
12. Acılı yeyip yemediği ?
13. Devamlı kullandığı ilaç ?
14. Geçirdiği hastalıklar ?
15. Varsa geçirdiği ameliyatlara ?

3.1.2. ÇALIŞMADA KULLANILAN CİHAZ VE MALZEMELER

1. Beckman Synchron CX5 otoanalizör: 1990 model, Beckman Instrument Inc., BREA., U.S.A. Şekil 5 (225,226,227). Otoanalizörle birlikte kullanılan cihazlar: Bilgisayar printeri, okidata mikroline 320 (228). Örnek kabı, 2 ml hacminde, 14x24 mm çapında otoanalizör için özel. Otoanalizör 28 farklı analizi yapabilmektedir. Analiz materyali serum, plazma, idrar, BOS olabilir. Örnekler özel hazırlanmış onlu sektörlere konur. Hastaya ait bilgiler, istenen analizler bilgisayara kodlanır. 24 çeşit analiz kolorimetrik olarak, 4 çeşit analiz de iyon selektif elektrod modülü (ISE) ile yapılmaktadır (225,226).

2. Vitalab 200/210: Instruction Manuel Vital Scientific N.V. The Netherlands. Analizör iki kısımdan ibaret olup geliştirilmiş spektrofotometredir. Bir modülü programlanarak pipetleme işlevi, diğer modülü ise kolorimetrik okuma ve programı ile gerekli hesaplamaları yapar. Sonra numunedeki istenen konsantrasyonu verir.

3. Spektrofotometre: LKB Novaspec II 1989 Cambridge, England. 325-900 nm dalga boyu aralığında, dijital ayarlı bir alettir. Reaktifler ve örnek tamamen elle konup alet okuma ve hesaplamada kullanılmaktadır. 0.5-2 ml, 10x4x45 mm'lik, ışık yolu 10 mm olan küvetler kullanıldı.

4. Su banyosu: Nüve BM 101, Ankara.

5. Muhtelif santrifüjler: Nüve 1215, Nüve DT 024, Ankara.

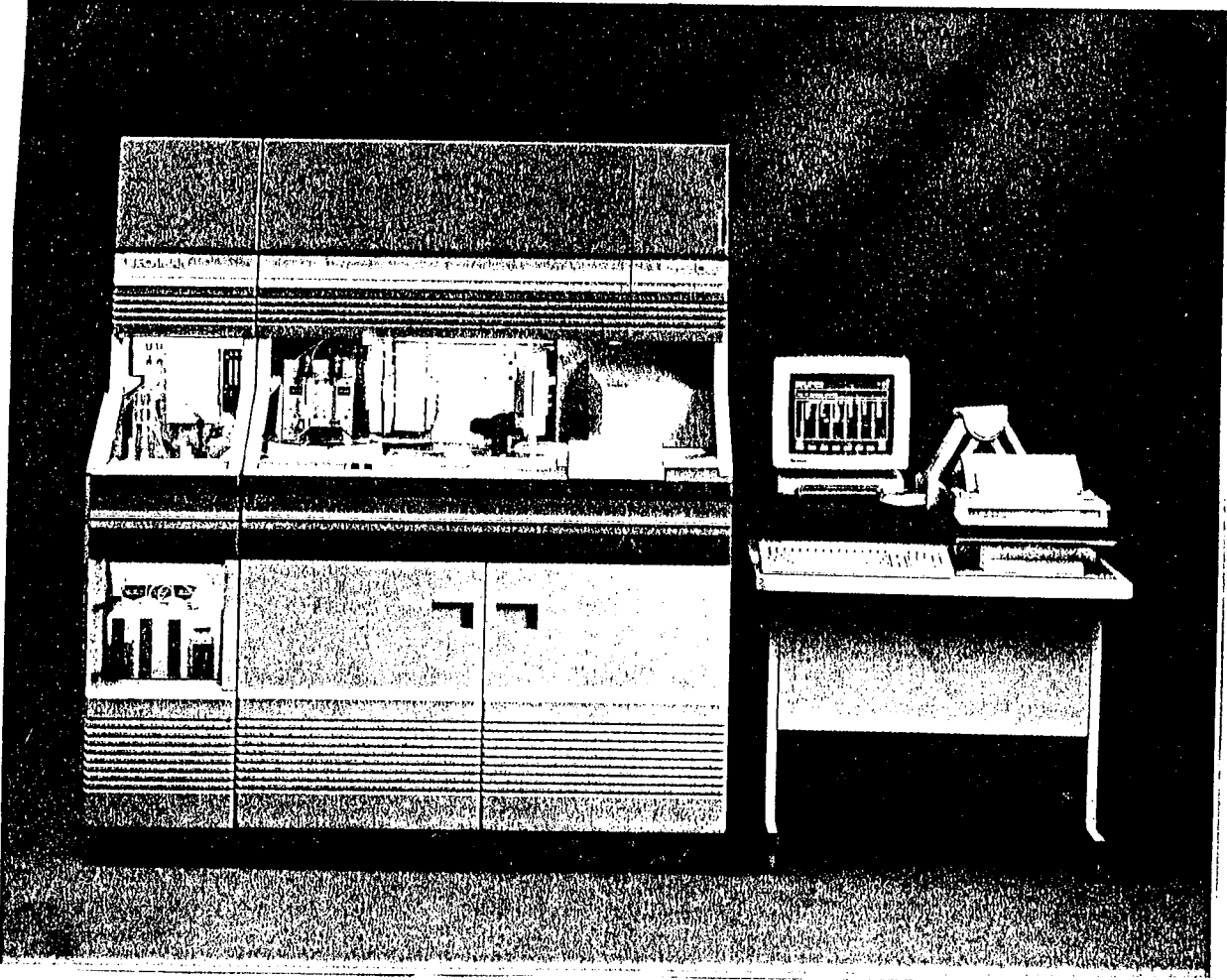
6. Muhtelif mikropipetler: Brand 50-200 μ l, 500 μ l Germany Labsystems Finpipette 5-40 μ l, 40-200 μ l Finland

7. Muhtelif tüpler: Kapaklı tüpler, 1.5 ml'lik 10x40 mm çapında polipropilen konik tüp.

Vacotainer tüpler, 10 ml'lik 13x75 mm çapında ağzı lastik tıpalı tüpler. Becton Dickinson Vacutainer Systems Europe, England.

EDTA'lı tüpler, 2 ml'lik 0.2 ml
EDTA'lı, kapaklı tüp. Gökhan marka, izmir.

8. Parafilm: American national can, CT 06836.
Greenwich.



Şekil 6: Beckman Synchron CX5 otoanalizör (226).

3.1.3. KULLANILAN KİTLER

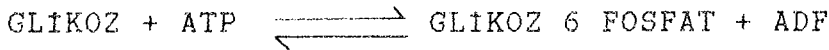
	<u>Kodu</u>	<u>Markası</u>
a. AKŞ	442640	Beckman (233)
b. Trigliserid ...	442770	Beckman (229)
c. T.Kolesterol...	442780	Beckman (230)
d. HDL-C çöktürücüsü	455417	Beckman (231)
e. HDL-C kalibratörü	455483	Beckman (231)
f. HDL-C	445395	Beckman (231)
g. LDL-C çöktürücüsü	726290	Boehringer (232)
h. Kolinesteraz ..	81791	Sclavo (224)
j. HbA _{1c}	11045	BioSystems (221)
k. Fructozamin ...	11046	BioSystems (223)

3.2. METODLAR

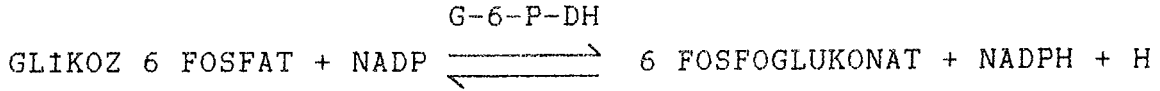
3.2.1. AKŞ

Deneyin prensibi: Enzimatik kolorimetrik bir metod olan hekzokinaz metoduyla glikoz konsantrasyonunu ölçme esasına dayanır (224,234).

Deneyin skiyometrisi:



(ATP: Adenozin Tri Fosfat, ADP: Adenozin Di Fosfat).



(G-6-P-DH: Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz, NADP: Nikotinamid Adenin Dinükleotid).

Deneyin Yapılışı: 3 μl serum 300 μl çalışma reaktifi ile karıştırılıp 37° 'de 3 dk enkübe edildikten sonra 340 nm' de okunur (233). Enkübasyon, okuma ve değerlendirme otoanalizörde yapılmıştır. Otoanalizör, kör ve standart çalışmasını çalışma başlarken otomatik olarak yapar. Standardın ve körün optik dansitesini (O.D) belleğine kaydeder.

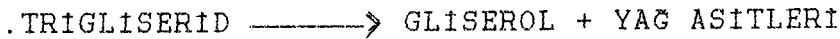
3.2.2. TRİGLİSERİD

Trigliserid, Formazone metoduna göre enzimatik kolorimetrik yöntemle yapıldı (227,229,232).

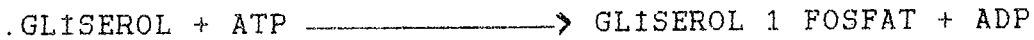
Deneyin Prensipleri: Serumdaki trigliserid lipaz aktivasyonu ile gliserol ve yağ asitlerine hidroliz olur. Reaksiyon sonunda diaphorase etkisiyle formazon oluşum esasına dayanır. Formazon oluşum hızı trigliserid miktarıyla doğru orantılıdır (229,232).

Deneyin skiyometrisi:

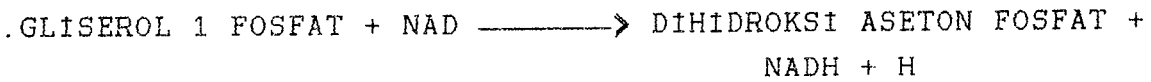
Lipaz



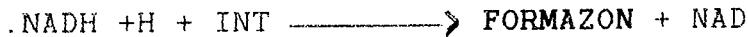
Gliserol Kinaz



G-1P-DH



Diaphoraz



(INT: 2(para-iodofenol)-3-para nitrofenol 5 fenol tetrazolim klorid, G-1P-DH : Gliserol 1fosfat dehidrogenaz).

Deneyin yapılışı: 3 μl serum 300 μl çalışma reaktifi ile karıştırılır. Tüpler vortekslenir ve 37° 'de 10 dk enkübe

edilir. 520 nm dalga boyunda okunur. Standardın konsantrasyonu 200 mg/dl dir.

Örneğin O.D.

Hesaplama: $\frac{\text{Örneğin O.D.}}{\text{Standartın O.D.}} \times 200 = \text{Trigliserid (mg/dl) (235)}$

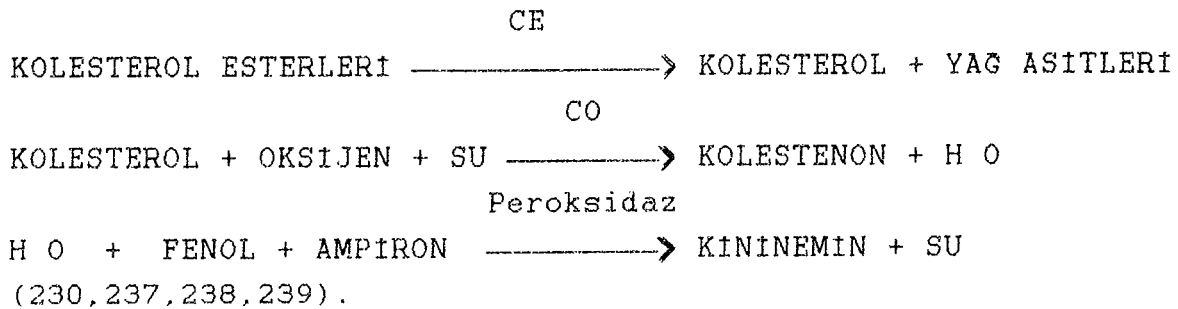
Enkübasyon, okuma ve değerlendirme otoanalizörde yapılmıştır.

3.2.3. TOTAL KOLESTEROL

Total kolesterol, Allain metoduna göre enzimatik kolorimetrik yöntemle yapıldı (230,236,237).

Deneyin Prensipleri: Örnek içindeki kolesterol esterleri serbest yağ asitleri ve kolesterole ayrışır. Kolesterol, kolesterol oksidaz enziminin etkisiyle oksijenli ortamda kolestenon ve hidrojenperoksit oluşturur. Hidrojen-peroksit peroksidaz enziminin etkisiyle fenol ve ampironla reaksiyona girerek kırmızı renkli kinon oluşturur. Meydana gelen kırmızı rengin koyuluğu örnekteki total kolesterol miktarı ile doğru orantılıdır.

Deneyin skiyometrisi:



(CE: Kolesterol Esteraz, CO: Kolesterol Oksidaz).

Deneyin Yapılışı: 3 µl serum 300 µl çalışma reaktifi ile karıştırılıp 37°C'de 8 dk enkübe edilir. 520 nm dalga boyunda okunur. Standardın konsantrasyonu 200 mg/dl dir (230, 236).

Örneğin O.D.

Hesaplama: _____ X 200 = Total Kolesterol(mg/dl) (230)
Standartın O.D.

Okuma ve değerlendirme otoanalizörde yapılmıştır.

3.2.4. HDL-KOLESTEROL

HDL-C, serum içindeki HDL-C olmayan kolesterolle_ rin çöktürülmesinden sonra elde edilen süpernatandan enzima_ tik ve kolorimetrik olarak ölçülür (231,236,240).

Deneyin prensibi ve skiyometrisi: Süpernatandan to_ tal kolesterol çalışılır.

Deneyin yapılışı: 0.1 ml serum 0.5 ml fosfotungstat içeren çöktürücü ile karıştırılıp 3 dk vortekslendi, 4000 rpm.'de 10 dk santrifüj edildi. Süpernatan kısmı ayrıldıktan sonra oda sıcaklığında 10 dk enkübe edilip HDL-C çalışma reaktifi ile kolesterol gibi çalışıldı (236,240).15 µl süpernatan 300 µl çalışma reaktifi ile karıştırılıp 37° C'de 8 dk enkü_ be edildikten sonra 520 nm dalga boyunda okundu (226,231). Kullanılan standardın konsantrasyonu 50 mg/dl dir. Süpernata_ nın okuma ve değerlendirmesi otoanalizörde yapıldı.

3.2.5. LDL-KOLESTEROL

Polivinil sülfatla (PVS) presipitasyon yöntemi.

Deneyin prensibi: LDL kolesterol analizi polivinil sülfatla (PVS) presipitasyon yöntemi ile süpernatan hazırla_ narak yapılır (232,241).

Deneyin yapılışı: 0.2 ml serum 0.1 ml PVS içeren LDL çöktürücüsü ile karıştırılır. 1 dk vortekslendikten sonra oda sıcaklığında 15 dk enkübe edilir. Enküstasyon sonrası 15 dk

santrifüj edilip süpernatanı ayrılır (232,241). Süpernatandan 10 μ l alınıp 400 μ l çalışma reaktifi ile karıştırılıp 37°C'de 5 dk enkübe edilir. 520 nm dalga boyunda standardın ve süpernatanın O.D. okunur.

Hesaplanması:

. Süpernatanın Kolesterolü = 519.4 x Süpernatanın O.D.

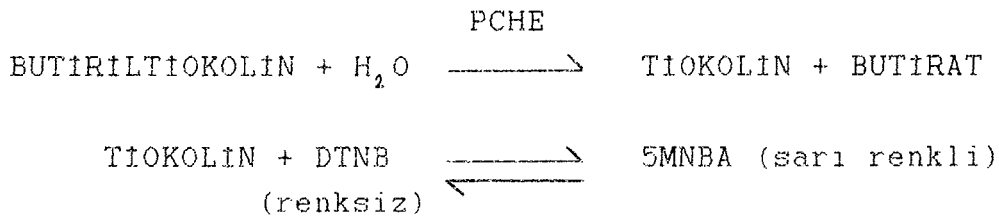
.LDL-C(mg/dl) =Total kolesterol - süpernatanın kolesterolü
(232)

3.2.6. KOLİNESTERAZ (EC 3.1.1.8.)

Kinetik yöntemle serumdaki kolinesteraz miktarı tayin edilir (224).

Deneyin prensibi: Kolinesteraz enzimi butiriltiokolini butirik asid ve tiokoline hidroliz eder. Açığa çıkan tiokolin DTNB(5-5 dithio-bis-2 nitrobenzoikasit) ile reaksiyona girip sarı renk oluşturur. Rengin koyuluğu kolinesterazın aktivasyonu ile doğru orantılıdır(131,189,209,224,242,243,244). Asetilkolin yerine butirilkolin substrat olarak kullanılabilir (224).

Reaksiyonun skiyometrisi:



(5MNBA: 5 tio-2 nitrobenzoikasit) (189,209,224)

Deneyin yapılışı: Orijinal ambalajında toz halindeki DTNB (5.5-Dithio-bis-2-nitrobenzoik asid) 20 ml distile su eklenerek çözelti haline getirilir. DTNB çözeltisinden 100 hacim substrattan 1 hacim alınarak çalışma solusyonu hazırlanır. 2 ml çalışma solusyonu alınıp 37°C'de su banyosunda 3 dk enkübe edilir.10 μ l serum konup, karıştırılır. LKB spektrofotometre ile ölçülür.

tometrede 405 nm de köre karşı okunur. Okuma işlemi 10,40, 70 ve 100.sn'lerde yapılip ortalaması alınıpA değeri bulunur.

$$\Delta = \frac{(A_{1v} - A_{111}) + (A_{111} - A_{11}) + (A_{11} - A_1)}{3}$$

$$F = \frac{TV (SV+KV)}{SV} \times \frac{1}{\epsilon} \times \frac{1}{LP} \times 10^3$$

$$F \times \Delta = \text{PCHE Konsantrasyonu (Ü/L)}$$

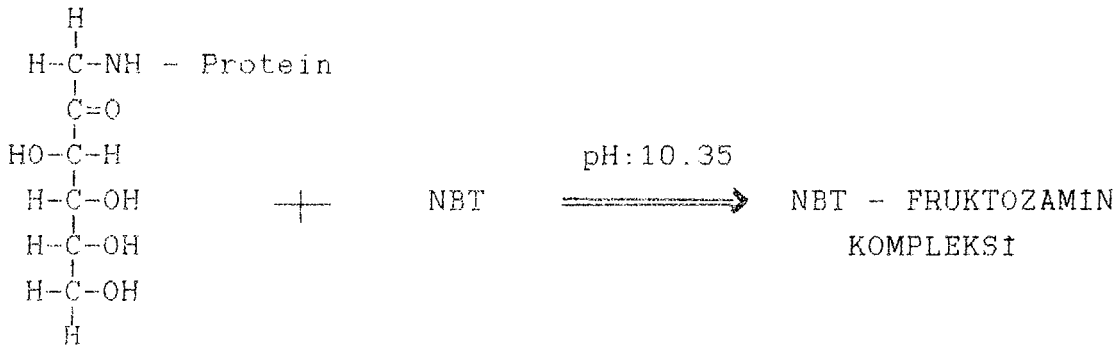
Hesaplanması: $30.225 \times \Delta \times 1000 = \text{PCHE Konsantrasyonu}$

3.2.7. FRUKTOZAMİN

Glikozillenmiş proteinler fotometrik olarak ölçüldü.

Deneyin prensibi: Son 1-3 haftada glikozillenmiş proteinlerin alkalen ortamda nitroblue tetrazolium (NBT) ile indirgenmesi esasına dayanır (91,122,245,246).

Deneyin skiyometrisi:



(28,120,223,247)

NET-Fruktozamin kompleksi içindeki formezone oluşum miktarı serumdaki glikozillenmiş proteinlerin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Reaksiyon oluşumu sırasında eflatun bir renk oluşur. Rengin koyuluğu fruktozaminin miktarıyla giderek artar.

Deneyin yapılışı: 2-8°C'de saklanan çalışma reaktifi oda sıcaklığına getirilir. Konsantrasyonu 3.88 mmol/L olan fruktozamin standardından 20µl, hasta serumundan 20µl alınıp iki ayrı deney tübüne konur. Her ikisine de çalışma solüsyonundan 200µl eklenip, karıştırılır. 37°C'de 10 dk enkübe edildikten sonra enkübasyonun hemen sonrası 10.dk'da ve 15.dk'da köre karşı okunur.

Örneğin (A₁₁-A₁)

Hesaplanması: $\frac{\text{Örneğin (A}_{11}\text{-A}_1\text{)}}{\text{Standartın (A}_{11}\text{-A}_1\text{)}} = \text{Fruktozamin Kons. (mmol/l)}$.

(223,248,249)

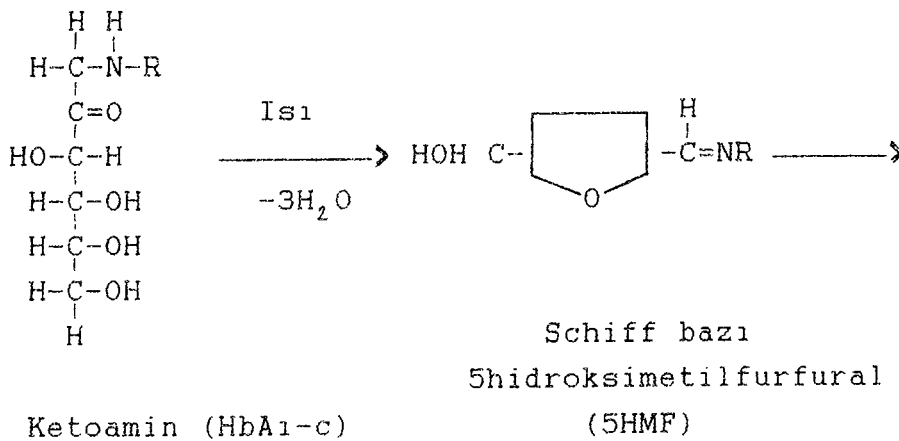
Deney ve hesaplamalar vitalab 200'de yapılmıştır.

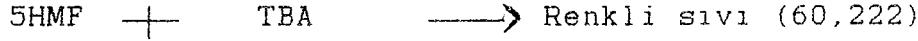
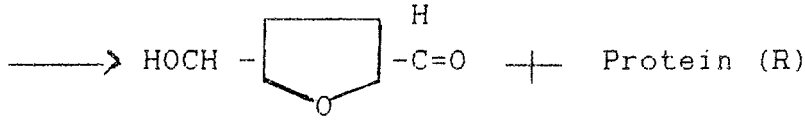
3.2.8. HbA₁-c

HbA₁-c analizi için EDTA'lı tüplere alınan örnekler mikrokolon kromatografisiyle spektrofotometrik olarak çalışılır (60,221,222).

Deneyin prensibi: Hazırlanan hemolizatın katyon değişimli reçineye uygulanmasıyla hemoglobinin reçine tarafından tutulması ve yıkanması sonucu TBA ile reaksiyona girerek renk oluşturması esasına dayanır (221).

Deneyin skiyometrisi:





2 tiobarbütirikasit (TBA)

Deneyin yapılışı:

I. Aşama: Hemolizat hazırlanması,

50 μl EDTA'lı tüpe alınmış tam kan 200 μl reaktif I ile karıştırılır.

II. Aşama: Kolonun üzerindeki filtre pipetin künt ucuyla bastırılıp süzülmesi beklenir.

III. Aşama: Kolonun alt ve üst kapakları açılıp üzerlerine sırasıyla:

- . 50 μl hemolizat
- . 200 μl reaktif I
- . 2 ml reaktif II
- . 4 ml reaktif III konur.

Reaktif I süzüntüsü atılır. Reaktif II süzüntüsü de atılır.

Reaktif III süzüntüsü HbA_{1-c} için toplanır.

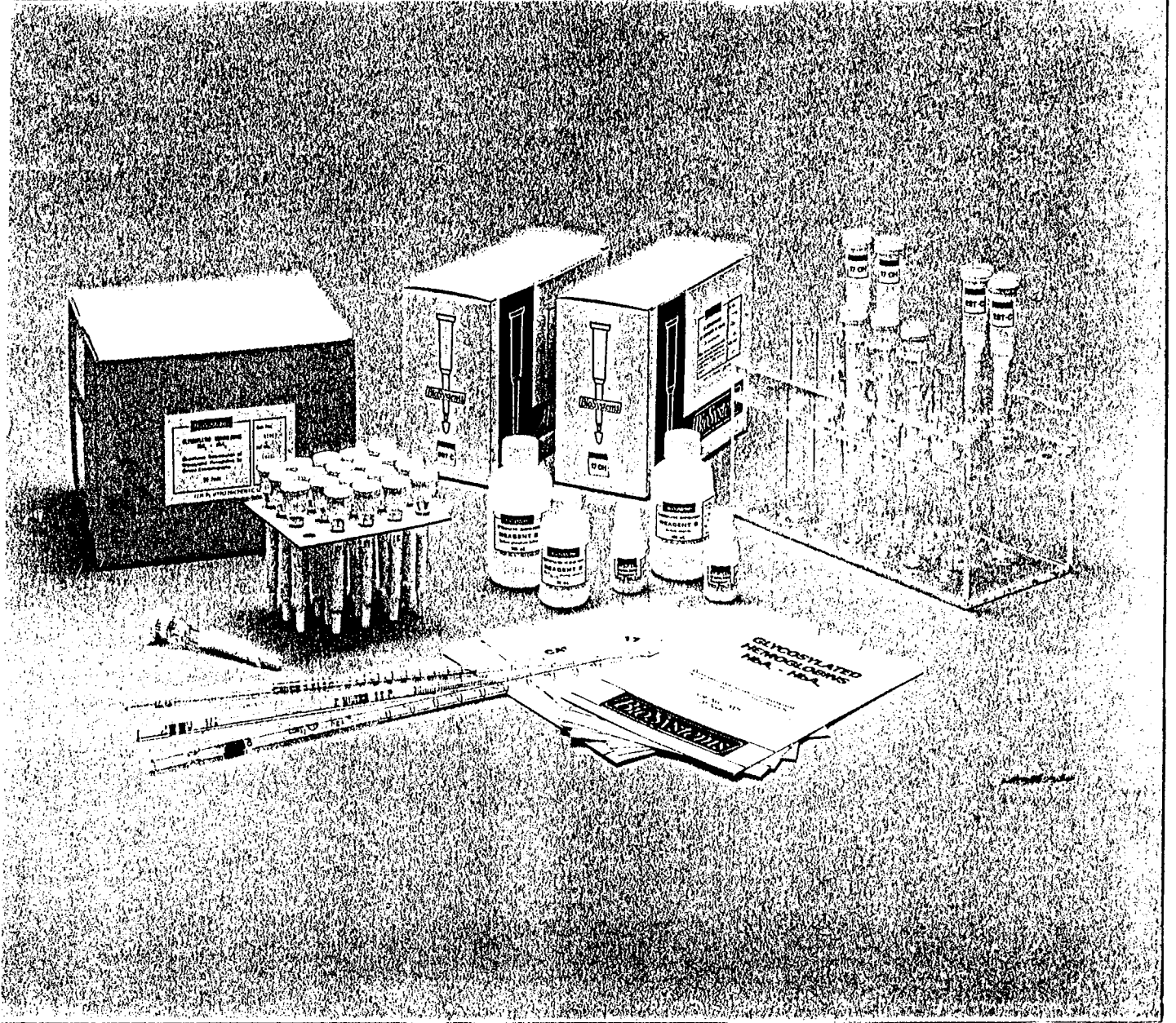
IV. Aşama: Total Hb için

- . 50 μl hemolizat
- . 12 ml reaktif III konur.

Sadece reaktif III yardımıyla toplanan süzüntü tüpü HbA_{1-c} hesaplanmasında kullanılmak üzere total hemoglobin deneyinde kullanılır. 415 nm de distile suya karşı spektrofotometrede okuma küvetlerinin yardımıyla okunur.

HbA_{1-c} O.D

$$\text{Hesaplanması: } \frac{\text{HbA}_{1-c} \text{ O.D}}{3 \times \text{Total Hb O.D}} \times 100 = \text{HbA}_{1-c} \% (221)$$



Şekil 7: HbA_{1c} için kolon kromatografisi (221).

4. BULGULAR

Tip II DM'lu 37 hasta (24 kadın, 13 erkek) ile 50 sağlıklı obez (33 kadın, 17 erkek) ve 43 kontrol grubu ($19.95 < \text{BMI} > 25.95$, 24 kadın, 19 erkek) yaş ve BMI'ne ait aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I: Grupların BMI ve yaş ortalamaları.

GRUPLAR	CINSİYET	n	n	BMI	YAŞ ORT.
DM'LU	KADIN	24	37	28.42	54.68
	ERKEK	13		±4.88	±8.59
OBEZ	KADIN	33	50	30.03	49.83
	ERKEK	17		±2.85	±9.72
KONTROL	KADIN	24	43	23.11	50.97
	ERKEK	19		±2.42	±7.44
					36-70

Tablo I'de görüldüğü gibi hasta ve kontrol grubu seçilirken yaş gruplarının mümkün olduğunca birbirine yakın yaşlardan olmasına özen gösterildi. Kontrol grubunun BMI'i 23.11 ± 2.42 olup yaş ortalamaları 50.97 ± 7.44 dir. Obezlerin BMI'i 30.03 ± 2.85 , yaş ortalamaları 49.83 ± 9.72 , diabetlilerin ise BMI'i 28.42 ± 4.88 , yaş ortalaması 54.68 ± 8.59 dir.

Diabetliler obezler ve kontrollerin bulguları, «student t» testi ile incelenmiştir. Bunun için Machintosh stats programı kullanılmış, bilgisayardan alınan «t» değerleri ve «p» (Propabilite) değerleri gruplar arasında istatistiki olarak önemlilik derecesi olup olmadığını ortaya çıkarmıştır. Diabetliler ve obezler kontrol grubuyla ayrı ayrı karşılaştırılmış, sigaranın ve obezitenin diabet ile ilişkisi araştırılmıştır. Tablo II'de diabetlilerin bulguları ve kontrollerle (normallerle) karşılaştırılması görülmektedir. Tablo III'te de obezlerin bulguları ve kontrollerle karşılaştırılması görülmektedir.

Diabetlilerle kontrol grubu arasındaki AKŞ farkı beklenen bir değerdir. Diabetiklerde 233.51 ± 77.90 mg/dl, obezlerde 89.72 ± 9.57 mg/dl, kontrollerde 84.28 ± 1.53 mg/dl bulunmuştur. Diabetlilerle kontroller arasındaki fark oldukça önemli ($t=12.46$ ve $p < 0.001$), obezlerle kontroller arasındaki fark ise çok önemli ($t=2.67$ ve $p < 0.01$) bulunmuştur.

Trigliserid değeri diabetiklerde 204.3 ± 86.39 mg/dl, obezlerde 184.2 ± 92.17 mg/dl, kontrollerde 134.65 ± 60.2 bulunmuştur. Diabetlilerle kontroller arasındaki fark oldukça önemli ($t=4.23$ ve $p < 0.001$), obezlerle kontroller arasındaki fark da oldukça önemli ($t=3.01$ ve $p < 0.005$) bulunmuştur.

Total kolesterol değeri diabetlilerde 210.76 ± 60.61 mg/dl, obezlerde 200.40 ± 52.80 mg/dl, kontrollerde 160.19 ± 36.03 mg/dl bulunmuştur. Diabetlilerle kontroller arasındaki fark oldukça önemli ($t=4.61$ ve $p < 0.001$), obezlerle kontroller arasındaki fark yine oldukça önemli ($t=4.22$ ve $p < 0.001$) bulunmuştur.

Tablo II: Diabetlilerle kontrol grubunun karşılaştırılması.

PARAMETRELER*	DIABETİK	NORMAL	«t»	«p»
AKS (mg/dl)	233.51 ±77.90	84.28 ±10.02	12.46	p<0.001
TRİGLİSERİD (mg/dl)	204.3 ±86.39	134.65 ±60.20	4.23	p<0.001
KOLESTEROL (mg/dl)	210.76 ±60.61	160.19 ±36.03	4.61	p<0.001
HDL-C (mg/dl)	50.70 ±20.16	58.37 ±18.54	1.77	p>0.05
LDL-C (mg/dl)	130.57 ±35.74	102.93 ±30.33	3.74	p<0.001
FRUKTOZAMİN (mmol/L)	3.02 ±0.69	1.63 ±0.24	12.47	p<0.001
HbA _{1c} (%)	9.50 ±3.64	5.39 ±1.82	6.22	p<0.001
ERF	4.90 ±2.68	3.03 ±1.38	3.99	p<0.001
KOLİNESTERAZ (Ü/L)	6859.49 ±2188	4574.23 ±1777.28	5.15	p<0.001

* Her parametreye ait bulgular ($\bar{X} \pm SD$) olarak verilmiştir.

HDL-C değeri diabetlilerde 50.70 ± 20.16 mg/dl, obez_lerde 57.56 ± 20.77 mg/dl, kontrollerde 58.57 ± 18.54 mg/dl bulunmuştur. Diabetlilerle kontroller arasındaki fark önemli bulunmamış ($t=1.77$ ve $p>0.05$), obezlerle kontroller arasındaki fark da yine önemli ($t=0.25$ ve $p>0.05$) bulunmamıştır.

LDL-C değeri diabetiklerde 130.57 ± 35.79 mg/dl, obez_lerde 116.62 ± 36.08 mg/dl, kontrollerde 102.93 ± 30.33 mg/dl bulunmuştur. Diabetiklerle kontroller arasındaki fark oldukça önemli ($t=3.74$ ve $p<0.001$), obezlerle kontroller arasındaki fark da önemli ($t=2.04$ ve $p<0.05$) bulunmuştur.

Fruktozamin değeri diabetiklerde 3.02 ± 0.69 mmol/L, obezlerde 1.72 ± 0.28 mmol/L, kontrollerde 1.63 ± 0.24 mmol/L bulunmuştur. Diabetlilerle kontrol grubu arasındaki fark oldukça önemli ($t=12.47$ ve $p<0.001$), obezlerle kontroller arasındaki fark ise önemli ($t=1.74$ ve $p>0.05$) bulunmamıştır.

HbA_{1c} değeri diabetlilerde $\% 9.50 \pm 3.64$, obezlerde $\% 6.16 \pm 1.76$, kontrollerde $\% 5.39 \pm 1.82$ bulunmuştur. Diabetlilerle kontroller arasındaki fark oldukça önemli ($t=6.22$ ve $p<0.001$) ve obezlerle kontroller arasındaki fark önemli ($t=2.09$ ve $p<0.05$) bulunmuştur.

ERF değeri diabetiklerde 4.90 ± 2.68 , obezlerde 4.22 ± 2.63 , kontrollerde 3.03 ± 1.38 bulunmuştur. Diabetlilerle kontroller arasındaki fark oldukça önemli ($t=3.99$ ve $p<0.001$) ve obezlerle kontroller arasındaki fark çok önemli ($t=2.65$ ve $p<0.01$) bulunmuştur.

Tablo III: Obezlerle kontrol grubunun karşılaştırılması.

PARAMETRELER	OBEZ	NORMAL	«t»	«p»
AKŞ (mg /dl)	89.72 ±9.57	84.28 ±10.02	2.67	p<0.01
TRİGLİSERİD (mg/dl)	184.2 ±92.17	134.65 ±60.2	3.01	p<0.005
T.KOLESTEROL (mg/dl)	200.40 ±52.80	160.19 ±36.03	4.22	p<0.001
HDL-C (mg/dl)	57.36 ±20.77	58.37 ±18.54	0.25	p>0.05
LDL-C (mg/dl)	116.62 ±36.08	102.93 ±30.33	2.04	p<0.05
FRUKTOZAMİN (mmol/L)	1.72 ±0.28	1.63 ±0.24	1.74	p>0.05
HbA ₁ -c (%)	6.16 ±1.76	5.39 ±1.82	1.99	p=0.05
ERF	4.22 ±2.63	3.03 ±1.38	2.65	p<0.01
KOLİNESTERAZ (Ü/L)	5500.84 ±1995.2	4574.23 ±1777.3	2.35	p<0.05

Kolinesteraz değeri diabetlilerde 6859.49±2188 Ü/L, obezlerde 5500.84±1995.2 Ü/L, kontrollerde 4574.23±1777.28 Ü/L bulunmuştur. Diabetlilerle kontroller arasındaki fark oldukça önemli (t=5.15 ve p<0.001) ve obezlerle kontroller arasındaki fark önemli (t=2.35 ve p<0.05) bulunmuştur.

Tablo IV : Grupların sigara alışkanlığına göre dağılımı.

GRUPLAR	SIGARA İÇENLER	SIGARA İÇMEYENLER	TOPLAM
DIABETLİ	11	26	37
KONTROL	20	23	43
OBEZ	11	39	50

Obezler, diabetikler ve kontrol grubu sigara alışkanlığına göre kendi aralarında ve kontrol grubuyla ayrı ayrı «student t» testine göre karşılaştırılmıştır. Gruplardaki örnek sayısı sigara içen ve içmeyen diye ayrılmıştır. Grupların sigara alışkanlığına göre dağılımı Tablo IV'de gösterilmiştir. Sigara içen diabetik ve sigara içen kontrol grubunun karşılaştırılması Tablo V'de gösterilmiştir.

Tablo V: Sigara içen diabetik ve sigara içen kontrol grubunun karşılaştırılması.

PARAMETRELER	DiABETİK	KONTROL	«t»	«p»
AKŞ (mg/dl)	242.18 ±52.98	85.40 ±9.43	13.03	p<0.05
TRİGLİSERİD (mg/dl)	179.82 ±53.80	147.20 ±57.68	2.06	p<0.05
T. KOLESTEROL (mg/dl)	198.55 ±44.36	165.55 ±40.89	2.09	p<0.05
HDL-C (mg/dl)	57.55 ±17.09	60.85 ±19.17	0.48	p>0.05
LDL-C (mg/dl)	123.91 ±37.86	105.05 ±27.67	1.58	p>0.05
FRUKTOZAMİN (mmol/L)	3.10 ±0.68	1.63 ±0.27	8.57	p<0.05
HbA _{1-c} (%)	8.60 ±1.62	5.34 ±1.44	5.38	p<0.05
KOLİNESTERAZ (Ü/L)	6413.09 ±1573.94	4587.25 ±1782.63	2.84	p>0.05
ERF	3.70 ±1.12	3.06 ±1.76	1.09	p>0.05

Tablo VI: Sigara içen obez ve sigara içen kontrol grubunun karşılaştırılması

PARAMETRELER	OBEZ	KONTROL	«t»	«p»
AKS (mg/dl)	88.55 ±10.37	85.40 ±9.43	0.86	p>0.05
TRİGLİSERİD (mg/dl)	216.18 ±101.14	147.20 ±57.68	2.43	p<0.05
T.KOLESTEROL (mg/dl)	210.09 ±46.36	165.55 ±40.89	2.70	p<0.05
HDL-C (mg/dl)	49.18 ±26.28	60.85 ±19.17	1.42	p>0.05
LDL-C (mg/dl)	126.91 ±49.84	105.05 ±27.67	1.58	p>0.05
FRUKTOZAMİN (mmol/L)	1.83 ±0.19	1.63 ±0.27	2.16	p<0.05
HbA _{1-c} (%)	6.38 ±1.51	5.34 ±1.44	2.21	p<0.05
KOLİNESTERAZ (Ü/L)	5452 ±1887.11	4587.25 ±1782.63	1.27	p>0.05
ERF	5.8 ±3.8	3.06 ±1.76	2.76	p<0.05

Sigara içen diabetiklerde AKŞ değeri 242.18 ± 52.98 mg/dl, obezlerde 89.55 ± 10.37 mg/dl, kontrollerde 85.40 ± 9.43 mg/dl bulunmuştur. Sigara içen diabetiklerle sigara içen kontroller arasındaki fark önemli ($t=13.03$ ve $p<0.05$) bulunmuştur. Sigara içen obezlerle sigara içen kontroller arasındaki fark ise önemsiz ($t=0.86$ ve $p>0.05$) bulunmuştur.

Sigara içen diabetiklerde trigliserid değeri 179.82 ± 53.80 mg/dl, obezlerde 216.18 ± 101.14 mg/dl, kontrollerde 147.20 ± 57.68 bulunmuştur. Sigara içen diabetiklerle sigara içen kontroller arasındaki fark önemli ($t=2.06$ ve $p<0.05$) bulunmuştur. Sigara içen obezlerle sigara içen kontroller arasındaki fark da önemli ($t=2.43$ ve $p<0.05$) bulunmuştur.

Sigara içen diabetiklerde total kolesterol değeri 198.55 ± 44.36 mg/dl, obezlerde 210.09 ± 46.36 mg/dl, kontrollerde 165.55 ± 40.89 mg/dl bulunmuştur. Sigara içen diabetiklerle sigara içen kontroller arasındaki fark önemli ($t=2.09$, $p<0.05$) bulunmuştur. Sigara içen obezlerle sigara içen kontroller arasındaki fark da önemli ($t=2.70$ ve $p<0.05$) bulunmuştur.

Sigara içen diabetiklerde HDL-C değeri 57.55 ± 17.09 mg/dl, obezlerde 49.18 ± 26.28 mg/dl, kontrollerde 60.85 ± 19.17 mg/dl bulunmuştur. Sigara içen diabetlilerle sigara içen kontroller arasındaki fark önemsiz ($t=0.48$, $p>0.05$) bulunmuştur. Sigara içen obezlerle sigara içen kontroller arasındaki fark da önemsiz ($t=1.42$ ve $p>0.05$) bulunmuştur.

Sigara içen diabetiklerde LDL-C değeri 123.91 ± 37.86 mg/dl, obezlerde 126.91 ± 49.84 mg/dl, kontrollerde 105.05 ± 27.67 mg/dl bulunmuştur. Sigara içen diabetlilerle sigara içen kontroller arasındaki fark önemsiz ($t=1.58$ ve $p>0.05$) bulunmuştur. Sigara içen obezlerle sigara içen kontroller arasındaki fark da önemsiz ($t=1.58$ ve $p>0.05$) bulunmuştur.

Tablo VII: Sigara içen diabetiklerle sigara içmeyen diabetiklerin karşılaştırılması.

PARAMETRELER	DIABETİKLER		«t»	«p»
	SİG. İÇEN	SİG. İÇMEYEN		
AKŞ (mg/dl)	242.18 ±52.99	229.85 ±86.99	0.44	P>0.05
TRİGLİSERİD (mg/dl)	214.65 ±95.98	179.82 ±53.80	1.13	P>0.05
T.KOLESTEROL (mg/dl)	215.92 ±66.40	198.55 ±44.36	0.79	P>0.05
HDL-C (mg/dl)	47.81 ±20.95	57.55 ±17.09	1.36	P>0.05
LDL-C (mg/dl)	133.38 ±35.19	123.91 ±37.36	0.73	P>0.05
FRUKTOZAMİN (mmol/L)	3.10 ±0.68	2.99 ±0.70	0.42	P>0.05
HbA _{1-c} (%)	9.82 ±4.17	8.60 ±1.62	0.88	P>0.05
KOLİNESTERAZ (Ü/L)	7048.35 ±2403.90	6413.09 ±1573.94	0.80	P>0.05
ERF	5.41 ±2.99	3.70 ±1.12	1.82	P>0.05

Sigara içen diabetiklerde fruktozamin değeri 3.10 ± 0.68 mmol/L, obezlerde 1.83 ± 0.19 mmol/L, kontrollerde 1.63 ± 0.27 mmol/L bulunmuştur. Sigara içen diabetiklerle sigara içen kontroller arasındaki fark önemli ($t=8.57$ ve $p<0.05$) bulunmuştur. Sigara içen obezlerle sigara içen kontroller arasındaki fark da önemli ($t=2.16$ ve $p<0.05$) bulunmuştur.

Sigara içen diabetiklerde HbA_{1c} değeri $\% 8.60 \pm 1.62$ obezlerde $\% 6.38 \pm 1.51$, kontrollerde $\% 5.34 \pm 1.44$ bulunmuştur. Sigara içen diabetiklerle sigara içen kontroller arasındaki fark önemli ($t=5.38$ ve $p<0.05$) bulunmuştur. Sigara içen obezlerle sigara içen kontroller arasındaki fark da önemli ($t=2.21$ ve $p<0.05$) bulunmuştur.

Sigara içen diabetlilerde PCHE değeri 16413.09 ± 1573.94 ü/L, obezlerde 5452 ± 1887.11 ü/L, kontrollerde 4587.25 ± 1782 ü/L bulunmuştur. Sigara içen diabetlilerle sigara içen kontroller arasındaki fark önemsiz ($t=2.84$ ve $p>0.05$) bulunmuştur. Sigara içen obezlerle sigara içen kontroller arasındaki fark da önemsiz ($t=1.27$ ve $p>0.05$) bulunmuştur.

Sigara içen diabetlilerde ERF değeri 3.70 ± 1.12 , obezlerde 5.8 ± 3.8 , kontrollerde 3.06 ± 1.76 bulunmuştur. Sigara içen diabetiklerle sigara içen kontroller arasındaki fark önemsiz ($t=1.09$ ve $p>0.05$) bulunmuştur. Sigara içen obezlerle sigara içen kontroller arasındaki fark ise önemli ($t=2.76$ ve $p<0.05$) bulunmuştur.

Tablo VIII: Sigara içen obezlerle sigara içmeyen obezlerin karşılaştırılması.

PARAMETRELER	OBEZLER		«t»	«p»
	SİG. İÇEN	SİG. İÇMEYEN		
AKS (mg/dl)	88.55 ±10.37	90.05 ±9.46	0.46	P>0.05
TRİGLİSERİD (mg/dl)	216.18 ±101.14	175.18 ±88.79	1.31	P>0.05
T.KOLESTEROL (mg/dl)	210.09 ±49.36	197.67 ±54.03	0.69	P>0.05
HDL-C (mg/dl)	49.18 ±26.28	59.67 ±18.70	1.50	P>0.05
LDL-C (mg/dl)	126.91 ±49.84	113.72 ±31.40	1.07	P>0.05
FRUKTOZAMİN (mmol/L)	1.83 ±0.19	1.69 ±0.30	1.40	P>0.05
HbA _{1c} (%)	6.38 ±1.51	6.09 ±1.81	0.47	P>0.05
PCHE (Ü/L)	5452.00 ±1887.11	5514.62 ±2048.24	0.09	P>0.05
ERF	5.8 ±3.8	3.77 ±2.04	2.37	P<0.05

Tablo IX: Sigara içmeyen obezlerle sigara içmeyen kontrol grubunun karşılaştırılması.

PARAMETRE	OBEZ	KONTROL	«t»	«p»
AKŞ (mg/dl)	90.05 ±9.46	83.30 ±10.61	2.59	P<0.05
TRİGLİSERİD (mg/dl)	175.18 ±88.79	123.74 ±61.47	2.45	P<0.05
T.KOLESTEROL (mg/dl)	197.67 ±53.03	155.52 ±31.39	3.41	P<0.005
HDL-C (mg/dl)	59.67 ±18.70	56.22 ±18.12	0.71	P>0.05
LDL-C (mg/dl)	113.72 ±31.40	101.09 ±32.98	1.50	P>0.05
FRUKTOZAMİN (mmol/L)	1.69 ±0.30	1.62 ±0.22	0.96	P>0.05
HbA _{1-c} (%)	6.09 ±1.85	5.43 ±2.14	1.21	P>0.05
PCHE (Ü/L)	5514.62 ±2048.24	4562.91 ±1812.61	1.84	P>0.05
ERF	3.77 ±2.04	3.02 ±0.98	1.66	P>0.05

Sigara içen diabetiklerle sigara içmeyen diabetikler kendi aralarında student t testine göre incelenmiş, sonuçlar Tablo VII'de gösterilmiştir. Parametrelerimiz $p>0.05$ değerine göre önemsiz bulunmuştur. Fakat sigara içen grubun aritmetik ortalamaları sigara içmeyen gruba göre daha yüksek bulunmuştur (HDL-C hariç).

Sigara içen obezlerle sigara içmeyen obezler kendi aralarında «student t» testine göre incelenmiş, sonuçlar Tablo VIII' de gösterilmiştir. ERF dışındaki parametrelerde $p>0.05$ olup istatistiki olarak önemsiz bulunmuştur. ERF değeri ise sigara içen obezlerde 5.8 ± 3.8 , sigara içmeyen obezlerde 3.77 ± 2.04 olup önemli ($t= 2.37$ ve $p<0.05$) bulunmuştur.

Sigara içmeyen kontrol grubu ile sigara içmeyen obez grup birbirleriyle karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo IX' te gösterilmiştir. Kolesterol, trigliserid ve AKŞ değerleri için fark önemli ($p<0.05$) bulunmuştur.

Sigara içmeyen diabetlilerle sigara içmeyen kontrol grup karşılaştırılmış sonuçlar Tablo X'da gösterilmiştir.

Kontrol grubu da kendi arasında sigara içen ve sigara içmeyen olmak üzere ayrılmış, sonuçlar Tablo XI'de gösterilmiştir. Kontrol grubunun parametrelerinin karşılaştırılmasında aralarındaki fark önemsiz ($p>0.05$) bulunmuştur.

Tablo X: Sigara içmeyen diabetlilerle sigara içmeyen kontrol grubunun karşılaştırılması.

PARAMETRELER	DIABETLİ	KONTROL	«t»	«p»
AKŞ (mg/dl)	229.85 ±86.99	83.30 ±10.61	8.02	p<0.001
TRİGLİSERİD (mg/dl)	214.65 ±95.98	123.74 ±61.47	3.89	p<0.001
T. KOLESTEROL (mg/dl)	215.92 ±66.40	155.52 ±31.39	3.98	p<0.001
HDL-C (mg/dl)	47.81 ±20.95	56.22 ±18.12	1.49	p>0.05
LDL-C (mg/dl)	133.38 ±35.19	101.09 ±32.98	3.30	p<0.005
FRUKTOZAMİN (mmol/L)	2.99 ±0.81	1.62 ±0.22	3.15	p<0.005
HbA _{1-c} (%)	9.87 ±4.17	5.43 ±2.14	4.35	p<0.001
PCHE (Ü/L)	7048.35 ±2403.90	5462.91 ±1812.61	4.04	p<0.001
ERF	5.41 ±2.99	3.02 ±0.98	3.66	p<0.005

Tablo XI: Sigara içen kontrol grubuyla, sigara içmeyen kontrol grubunun karşılaştırılması.

PARAMETRELER	KONTROL GRUBU		«t»	«p»
	SIG. İÇEN	SIG. İÇMEYEN		
AKŞ (mg/dl)	85.40 ±9.43	83.30 ±10.61	0.68	p>0.05
TRİGLİSERİD (mg/dl)	147.20 ±57.68	123.74 ±61.47	1.28	p>0.05
T.KOLESTEROL (mg/dl)	165.55 ±40.89	155.52 ±31.39	0.91	p>0.05
HDL-C (mg/dl)	60.85 ±19.17	56.22 ±18.12	0.81	p>0.05
LDL-C (mg/dl)	105.05 ±27.67	101.09 ±32.98	0.42	p>0.05
FRUKTOZAMİN (mmol/L)	1.63 ±0.27	1.62 ±0.22	0.09	p>0.05
HbA _{1-c} (%)	5.34 ±1.44	5.43 ±2.15	0.15	p>0.05
PCHE (U/L)	4587.25 ±1782.63	4562.91 ±1812.61	0.04	p>0.05
ERF	3.06 ±1.76	3.02 ±0.98	0.10	p>0.05

5.TARTIŞMA

5.1. MATERİYAL TARTIŞMASI

5.1.1. Grupların Seçilmesi

Çalışma gruplarımızı diabetik ve obezlerden seçtik. Gaziantep bölgesindeki beslenme alışkanlığı bizi bu yönde bir araştırmaya yöneltti.

Bu gruplar üzerine sigara, yaş ve cinsiyetin etkisi olup olmadığı, çalıştığımız parametrelerle araştırıldı.

5.1.2. Metodların Seçilmesi

Metodlar seçilirken doğru sonuç alabileceğimiz güvenilir ve laboratuvarımızda uygulanabilir olmasına özen gösterildi.

A. Açlık kan şekeri: Pek çok glikoz ölçüm metodu vardır.

- a. Enzimatik metod
 - . Hekzokinaz (HK)
 - . Glikoz oksidaz (GO)
 - . Trinder yöntemi
- b. O-Toluidine metodu
- c. Bakır reaksiyonu
 - . Nedcuprin
 - . Fosfomolibdat (Folin Wu)
 - . Arseomolibdat (Somogyi-Nelsen)
 - . Benedicte yöntemi
- d. Alkali ferrisiyonid
- e. Kütle parçalanması (234)

Biz bu metodlardan enzimatik heksokinaz metodunu kullandık. Enzimatik oluşu, glikoz konsantrasyonunu net olarak ölçmemizi sağladı. Folin-Wu ve Somogyi-Nelson gibi kanadaki keton cisimciklerini de ölçüp bizi yanıltmaz(250). Diğer metodlara göre laboratuvarında az alet ve az eleman kullanma, otomasyona uyarlanma avantajları var. Serum, idrar ve BOS'la çalışılabilir (234). Referansı en iyi metod olup en doğru sonucu verir (234). Pek çok yönden benzerlik gösteren G.O. yönteminden farklı olarak idrarda da glikoz tayini yapılabilir. Hastaların aynı anda idrar glikozlarını da ölçtüğümüz için H.K. yöntemini tercih ettik(234).

B. Trigliserid: Trigliserid tayininde kimyasal ve enzimatik yöntemler olmasına rağmen sıklıkla enzimatik yöntemler tercih edilir. Kimyasal yöntemler nadiren kullanılır. Çünkü, enzimatik yöntem trigliseridi çabuk, kolay ve direkt ölçer (251,252,253).

Enzimatik yöntemler:

- . NADH azalması
- . Formazon kolorimetrik
- . Floresan

Biz enzimatik formazon kolorimetrik metodu tercih ettik.

C. Total Kolesterol: Bilinen kolesterol analiz metodları şunlardır:

1. Liebermann-Burchard(LB)
2. Fe - Tuz - Asit
3. p - Toluen sülfonikasit
4. Enzimatik yöntem(237)

LB total kolesterolü bağlı kolesterol üzerinden reaksiyona girerek ölçer. Renk reaksiyonu stabil değildir. Fe-tuz-asit ve toluen sülfonik asit yöntemi çok nadir kullanılır. Kolesterol benzerleriyle de reaksiyona girerler. Enzimatik yöntem ise en yaygın kullanılan yöntemdir. Doğruluğu, yaygın kullanılması ve otomasyona uyarlanabilirliği nedeniyle tercih edildi(237,254).

D. HDL-Kolesterol: Aşağıdaki yöntemlerle HDL-C tayini yapılabilir.

1. Ultrasantrifügasyon
2. Kolon kromatografisi
3. Stark blok elektroforezi
4. Agar jel elektroforezi
5. Presipitasyon
 - .Dekstran sülfat
 - .Fosfotungstat
 - .Polietilenglikol
 - .Heparin-manganez-klorid (255,256,257)

Ultrasantrifügasyon ve kromatografik metod rutin çalışmalar için nadiren kullanılır. Bu metodlar özel laboratuvar ve teknik gerektirir (255). Blok elektroforezi ise çok zaman alıcı ve büyük örnek hacmi ister. Agar jel elektroforezi rutin olarak sık kullanılır. Presipitasyon yöntemi kadar iyi değildir. Kolesterol konsantrasyonu için uygun kalibratörü bulma problemi vardır. En sık kullanılan yöntemler çeşitli presipitasyon yöntemleridir(255).

Biz presipitasyon yöntemlerinden fosfotunstatı çöktürücü olarak seçen yöntemi kabul ettik. Bunu seçerken yaygın kullanıma, rutine kolayca uygulayabilme ve güvenilirliğini göz önünde tuttuk.

E. LDL-Kolesterol: PVS çöktürücü kullanarak presipitasyon yöntemi uygulanmıştır. Kolesterol, trigliserid ve HDL-C ölçümlerindeki hata payının LDL-C miktarını etkileyebileceğini düşünerek direkt LDL-C çöktürülerek çalışılmıştır(232)

F. Fruktozamin: Fruktozamin için birbirinden farklı beş metod geliştirilmiştir.

1. Fenilhidrazin
2. Furazin
3. Afinite kromatografisi
4. TBA kolorimetrik metod
5. NBT (nitroblue tetrazolium) kolorimetrik metod

(65,117,118)

Bu metotlardan NBT kolorimetrik metod tercih edildi. Çabuk olması, mikro seviyede çalışılabilmesi, ucuz oluşu ve geliştirilmiş spektrofotometreye uygulayabilmemiz tercih sebepleridir.

G. HbA₁-c: Diabetes mellituslu hastalarda uzun süreli kan glikozu kontrolünü sağlamak amacıyla yük farklılıklarına, kimyasal reaktiviteye, yapısal özelliklere dayalı yada hemoglobinden başka proteinler için geliştirilmiş çok çeşitli metotlar öne sürülmüştür (64,258,259,260,261,262,263,264,265,266,267,268).

1. Glikoze ve nonglikoze hemoglobinler arasındaki yük farklılıklarına bağlı metotlar:

- a. Katyon değiştirici kromatografi
- b. Elektroforez (Agar jel, selüloz asetat, izoelektrofokus (IEF))

2. Kimyasal reaktiviteye dayalı metotlar: Bunlar he hemoglobinin gliko ve glikoamino gruplarının direk miktar tayini üzerine dayalı metotlardır.

a. Hidroksi metil furfural (HMF), tiobarbitürik asit (TBA) kolorimetri

- b. Periodat oksidasyon

3. Hemoglobinin gliko gruplarının yapısal özelliklerine dayalı metotlar:

- a. m-amino fenilboranik asit afinite kromatografisi
- b. Radioimmünosay (RIA)
- c. Fitrik asit spektrofotometrisi

Bu metotlardan katyon değiştirme kromatografisi dünyanın dört bir yanında rapor edilen araştırmaların büyük bir bölümünde kullanılmaya yaygınlığına erişmiştir. Fevkalade kesinlik ve doğruluğa sahip olduğu kabul edilir (64,258,259,260,

261,262,263,264,265,266,267,268). Uygulamasý kolay olması ba_ kýmından rutin laboratuvarlarında kullanılmaktadır. Diđer yön_ temlerden kolorimetrik metodlar sıcaklık ve pH durumlarından etkilenmez. Büyük örnek hacmine gereksinim olması, 6-7 saat gibi uzun bir zaman dilimini gerektirmesi, hemoglobin konsan_ trasyonunun ayarlanması zorunluluğu gibi rutin kullanım için bazı arzu edilmeyen yönleri olduğundan tercih edilmedi.

Kolorimetrik metodlar ve mikrokolon kromatografisi dışındaki metodlar hemoglobino patilerden ve hemoglobinin non_ glikoze kısmından istenmeyen bir şekilde etkilenmekte veya gerektirdikleri cihaz fiyatları çok yüksek olmaktadır(64). Bu nedenle mikrokolon kromatografisi ve kolorimetrik metodlar dışındakiler tercih edilmezler. Biz mikrokolon kromatografi_ sini tercih ettik. Çünkü bu yöntemin kolay uygulanabilir ol_ ması,kısa sürede sonuç alınabilmesi, doğru sonuç elde edil_ mesi ve çok az örnek hacmine gereksinim duyması gibi avantaj_ ları vardır(64,269,270,272).

F. Kolinesteraz: Kolinesteraz aktivitesini belirle_ yen yöntemler:

- . Elektrometrik
- . Spektrofotometrik
- . Otoanalitik (131,161,197,271)

Elektrometrik yöntem özel alet gerektirir ve değer_ ler arası küçük farkları belirlemeye uygun hassas bir yöntem değildir (197,271). Diğer iki yöntem daha güvenilir sonuçlar verir. Otoanalizörümüzün 18 ml' den daha az kiti kabul etme_ mesi, çalışma reaktifinin otoanalizörün buzdolabı şartların_ da en fazla 8 saat stabil kalabilmesi nedeniyle otoanalitik yöntemi uygulamadık. Spektrofotometrik yöntemle günlük gerek_ sinim kadar çalışma reaktifi hazırlayıp kullanabilmek mümkün olduğundan bu yöntemi tercih ettik.

5.2. DIABETLİ OBEZ VE KONTROL GRUBUNUN LİTERATÜRLE KARŞILAŞTIRILMASI

Kontrol grubu, diabetik ve obezler aşağıdaki tablolarda ayrı ayrı literatürle karşılaştırılmıştır.

AKŞ: AKŞ değerlerinin diabetik grupta yüksek bulunması beklenen durumdur. Diabetlilerle kontrol grubunun ayrılmasında AKŞ > 110 olması diabetli grup için temel kriter olarak kabul edilir (72). AKŞ bakmamızın iki amacı vardı. Hem grupları diabetli, obez ve kontrol grubu diye ayırabilmek, hem de sağlıklı kişiler ve diğer grupların bölge ortalamalarını belirlemek. Tablo XII'de de görüldüğü gibi yaptığımız çalışmada AKŞ değeri 84.28 ± 10.02 (64-108) mg/dl bulunmuştur. Bu değer literatürdeki kontrol grubu ortalamalarıyla uyumluluk göstermektedir. Literatürde; Guyton 80-110 mg/dl (273), Berkow 70-110 mg/dl (274), Martin 60-110 mg/dl (142), Wallach 60-110 mg/dl (275), Aköz 80.5-120 mg/dl (276) bulmuşlardır.

Diabetlilerin AKŞ değeri 233.51 ± 77.90 (111-389)mg/dl bulunmuştur. Literatürde; Daubrese ve arkadaşları 207 mg/dl, (277) Taga ve arkadaşları 176 mg/dl (278), Bolac ve arkadaşları 252 mg/dl (279), Helvacı 242.32 mg/dl (110) bulmuşlardır. Tablo XIII'de diabetiklerin literatürle karşılaştırılması görülmektedir. Bulgularımız literatürle uyumludur. Obezlerin AKŞ değerleri ise 89.72 ± 9.57 (74-110) mg/dl dir. Literatürde Çağlayan'nın (280) sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir. Obezlerde kontrollere kıyasla AKŞ değerlerinde çok önemli ($p < 0.01$) artış görülmüştür. Bu da obezite ile diabet arasında da bir ilgi olduğunu düşündürür. Diabetin ortaya çıkmasında bazı faktörler çok önemlidir. Obezite, sosyo ekonomik durum, genetik (79). Obezite genel popülasyonda DM'un ortaya çıkmasına sebep olan faktörlerin en önemlisidir (79,281). Yapılan çalışmalarda obezite ile diabetin görülme sıklığı arasında da pozitif bir korelasyon gözlenmiştir (79,282,283). Obezlerde hiperinsülinemiye rastlanır (284). Hiperinsülinemi obezlerde AKŞ seviyelerini düşürmemiş aksine arttırmıştır. Bunun nedeni obezlerde insülin reseptörlerinin azalmasına bağlı olarak insüline direnç gelişmesidir (284,285).

(284,285). Bizim obez grup bulgularımız literatürle uyumludur. Obezitenin diabet için bir risk faktörü olması nedeniyle obezlere "prediabetik kişiler" denilebilir kanaatindeyiz. Kontrol, obez, ve diabetiklerde sigara alışkanlığının AKŞ düzeylerine etkisi önemli bulunamamıştır ($p>0.05$). Ancak sigara içen diabetlilerin aritmetik ortalamaları içmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur.

TRİGLİSERİD (TG): Sağlıklı kişilerde trigliserid düzeylerini Tietz ve arkadaşları 35-160 mg/dl (287), Sodeman ve arkadaşları 105 ± 25 mg/dl (6), Wallach erkeklerde 10-199 mg/dl, kadınlarda 10-147 mg/dl (275), Eizenberg ve arkadaşları erkeklerde 160.6 ± 86.8 mg/dl, kadınlarda 110 ± 52.2 mg/dl (288) olarak bildirmiştir. Kontrol grubumuzun trigliserid düzeyleri 134.65 ± 60.2 (65-300) mg/dl dir. Bulgularımızın Eizenberg ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumlu olduğu görülmektedir.

Diabetlilerde trigliserid düzeylerini Robert 174 ± 78 mg/dl (289), Poli ve arkadaşları 148 ± 12 mg/dl (122), Sjoberg ve arkadaşları 69.91 ± 5.30 mg/dl (290), Lyons ve arkadaşları 84.95 ± 7.96 mg/dl (171), Taga ve arkadaşları 192.7 ± 13 mg/dl (278) bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda diabetlilerin trigliserid düzeyleri 204.30 ± 86.40 (69-413) mg/dl bulunmuştur. Bulgularımız genel olarak literatürdeki sınırlar içinde olup Taga'nın bulgularına oldukça yakındır.

Tedavi olmayan veya düzensiz tedavi olan Tip II diabetlilerde serum lipidlerinden en çok artan trigliserid olup yaklaşık % 25-30 yüksektir (129,182,183,291). Diabetik ve obezlerde insülinin kapiller endotelinde yer aldığı bildirilen lipoprotein lipaz (LP) üzerinde yeterince etkisi olmadığı ve LP'nin serum trigliseridlerini temizlemede yetersiz kaldığı bildirilmektedir (293,294,295,296,297). Diabetiklerde trigliserid dengesinin düzelmesi LP aktivitesinin artmasıyla olur (54,298). Hipertrigliserideminin ikinci sebebi de VLDL-TG klirensinin bozulması (185,299) ve trigliseridin aşırı üretimidir (53,186). Aşırı üretim diabet ve obezitede karbonhidrat ve lipid metabolizmasının bozulması sonucu olarak karaciğerde yağ asitleri ve glikozun artmasıyla gerçekleşir (187). Diabetli grubumuzun diabet kontrolünü düzenli yapmaması nedeniyle trigliserid düzeyleri diabetiklerde kontrol

lere göre oldukça önemli ($p < 0.001$) bulunmuştur. Ayrıca araştırma yaptığımız bölgede daha çok karbonhidrat ve lipid içeren gıdalarla aşırı beslenme olduğundan bunun da trigliserid düzeylerini arttırıcı etki yaptığı kanaatine varılmıştır. Lipid düzeylerindeki bozukluk, diabetin yanısıra diabete bağlı olmaksızın da KHV riskini arttırır (135,300). Bu uzun süresince ateroskleroza ve periferik damar bozukluğuna zemin hazırlar (129,132,133). Buna göre obez ve diabetiklerin ateroskleroz için risk grubu olduğu kanaatindeyiz.

Sigara içen obezlerde sigara içen kontrollere göre trigliserid seviyesinde önemli artış ($p < 0.05$) bulunmuştur. Sigara içen obezlerde sigara içmeyen obezlere göre trigliserid düzeyleri artmış olup istatistikî yönden önemli bulunamamıştır. Sigara içen diabetiklerde sigara içmeyen diabetiklere göre de trigliserid düzeyleri artmış olup önemli bulunamamıştır. Sigaranın diabetiklerde ve obezlerde trigliserid düzeyini arttırdığı kanaatine vardık. Literatürde de sigara içenlerde serum trigliserid seviyelerinin sigara içmeyenlere göre artmış olduğu savunulmuştur (301). Sonuç olarak halkın beslenme alışkanlığı, düzensiz sağlık kontrolü ve sigara alışkanlığı bu bölgedeki diabetik ve obezlerin kardiovasküler hastalık riskini ve diabetin korkutucu komplikasyonu olan ateroskleroz riskini arttırmaktadır. Yaptığımız araştırmada halkın bol acılı yeme alışkanlığının olduğunu belirledik. Bu da genel popülasyonun obeziteye kaymasında sekonder bir etkindir.

TOTAL KOLESTEROL: Sağlıklı kişilerde total kolesterol düzeylerini Martin 107-320 mg/dl (142), Poli ve arkadaşları 201±5.7 mg/dl (122), Wallach erkeklerde 120-300 mg/dl kadınlarda 120-320 mg/dl (275), Berkow 120-220 mg/dl (274), Vural ve arkadaşları 120-300 mg/dl (154) bildirmişlerdir. Kontrol grubumuzun total kolesterol düzeyleri 160.19±5.49 (106-250) mg/dl dir. Bulgularımızın Berkow'un (274) bulgularıyla uyumlu olduğu görülmektedir.

Diabetlilerde total kolesterol düzeylerini Robert 217±35 mg/dl (289), Pan ve arkadaşları 152-252 mg/dl (302), Bergman ve arkadaşları 222±55 mg/dl (303), Erasmus ve arkadaşları 182.6±7.43 mg/dl (130), Orhan ve arkadaşları 269.9±77.8

mg/dl (304) olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda diabetlilerin total kolesterol düzeyleri 210.76 ± 60.60 (100-408) mg/dl bulunmuştur. Bulgularımız genel olarak literatürdeki sınırlar içinde olup Robert(289) ve Bergman ve arkadaşlarının (303) bulgularına oldukça yakındır. Diabetlilerde kontrollere göre total kolesterol seviyesinde oldukça önemli artış ($p < 0.001$) bulunmuştur. Obezlerin kontrollere göre total kolesterol değerlerinde de oldukça önemli artış ($p < 0.001$) bulunmuştur.

İnsülinin karbonhidrat metabolizmasının yanı sıra lipid metabolizması üzerine de düzenleyici etkisi vardır (109). Diabetiklerde ve obezlerde insülin etkisizliği veya azlığı sözkonusudur. Bu nedenle diğer lipidlerin yanı sıra kolesterol metabolizması da bozulur. Kolesterolün üçte ikisi alınan gıdalarla değil vücutta sentez edilmektedir. O halde bunda genetiğin rolü olabilir. Bunlar kolesterolün artmasına neden olurlar. Diabetik ve obezlerde serum kolesterol seviyelerindeki artışın kardiovasküler hastalıkların artmasında aracı bir faktör olduğu (MRFIT = Multi Risk Factor Intermediate Trial) bulunmuştur. Kolesterol aracı olmasına rağmen kardiovasküler hastalığa yakalanma riskini diabetik olmayanlara göre 3 kat arttırır (129,149,150). Diabete bağlı olmaksızın kolesterol artışının koroner kalp hastalığının bir göstergesi olduğu kabul edilmiştir (291).

Serum kolesterol seviyesi ne kadar artarsa KVVH riski o oranda artar. Sonuç olarak diabetik ve obezler hiperkolesterolemiden dolayı KVVH riski altındadır. O halde diabetikler ve obezler aterosklerotik hastalıklara adaydırlar. Buna ek olarak diabetin kötü kontrol edilmesi ve obezitenin engellenmemesi prognozu daha ürkütücü hale getirmektedir. Çünkü; belli toplumlarda yapılan araştırmalarda kontrollü diabetlilerin KVVH'a yakalanma oranının düşük olduğu, serum lipid seviyeleri yüksek olan diabetlilerde KVVH'a yakalanma riskinin çok yüksek olduğu gözlenmiştir (37,129,138,139,140).

Sigara içen diabetlilerde, sigara içen kontrollere göre total kolesterol seviyesinde önemli artış ($p < 0.05$) bulunmuştur. Sigara içen diabetlilerde sigara içmeyen diabetiklere göre total kolesterol düzeyleri artmış olup istatistiki yönden önemli bulunamamıştır. Sigara içen obezlerde kontrollere

Tablo XII: Kontrol grubunun literatürle karşılaştırılması.

PARAMETRE	LİTERATÜR	LİTERATÜR DEĞERİ	ÇALIŞMA SONUCUMUZ
AKŞ (mg/dl)	Guyton (273)	80-110	64 - 108
	Berkow (274)	70-110	
	Martin (142)	60-110	84.28±10.02
	Wallach (275)	60-110	
	Aköz (276)	80.5-120	
TRİGLİSERİD (mg/dl)	Tietz (287)	35-160	65 - 300
	Sodeman (6)	105±25	
	Wallach (275)	E:10-199	134.65±60.20
		K:10-147	
	Eizenberg(288)	E:160.6±86.8	
Öz (352)	K:110±52.2		
TOTAL KOLESTEROL (mg/dl)	Martin (142)	107-320	106 - 250
	Poli (122)	201±5.7	
	Wallach (275)	E:120-300	160.19±36.03
		K:120-320	
	Berkow (274)	120-220	
Vural (154)	120-300		
HDL KOLESTEROL (mg/dl)	Friedewald(305)	52±11.5	25 - 95
	Tietz (287)	30-85	
	Castelli (160)	E:27-67	58.37±18.54
		K:29-89	
	Kaplan (167)	40-50	
Bayındır (157)	48.7±3.4		

PARAMETRE	LİTERATÜR	LİTERATÜR DEĞERİ	ÇALIŞMA SONUCUMUZ
LDL KOLESTEROL (mg/dl)	Hugnes (312)	71-121	46 - 218 102.93±30.33
	Fridewald (304)	122±28	
	Pan (302)	73-143	
	Tietz (287)	65-175	
FRUKTOZAMİN (mmol/L)	Kennedy (318)	0.18-1.52	1.1 - 2.17 1.63±0.24
	Tho (246)	1.90-2.90	
	Gebela (319)	1.28-2.65	
	Dominiczak (321)	2.11±0.25	
	Baker (320)	1.09-2.05	
Windeler (322)	1.20-2		
HbA ₁ -c (%)	Brousolle (325)	5.14±0.62	2.27 - 10 5.39±1.82
	Boucher (326)	4.5-7.1	
	Yamanochi (327)	5.6-6.4	
	Peterson (328)	1-6	
	Kennedy (318)	1.3-5.5	
Jury (329)	3-5.5		
PCHE EC.3.1.1.8) (Ü/L)	Weber (332)	4700-14100	2166 - 10629 4574.23±1777
	Kutty (198)	3604	
	Magnothi (333)	1910-4630	
	Wetstone (202)	2130-5600	
Güven (334)	40-120 RÜ		
ERF KOL / HDL	Post (349)	4.19	3.03±1.38
	Lehtonen (200)	4.76	
	Schierf (350)	3.5-4.31	
	Kannel (351)	4-5.2	
Bayındır (157)	4.57		

ve sigara içmeyen obezlere göre de aynı artış bulunmuştur. Sigara içenlerin bulguları diabetiklerin bulgularına daha yakındır. İstatistikî yönden önemli bulunamamasına rağmen sigara alışkanlığının obezlerde kolesterol düzeylerini yükselterek aterosklerotik riski arttırdığı kanaatine varılmıştır.

HDL-C: Sağlıklı kişilerde HDL-C düzeylerini Friedewald ve arkadaşları 52 ± 11.5 mg/dl (305), Tietz ve arkadaşları $30-85$ mg/dl (287), Castelli ve arkadaşları erkeklerde $14-67$ mg/dl ve kadınlarda $29-89$ mg/dl (160), Kaplan ve arkadaşları $40-50$ mg/dl (167), Bayındır ve arkadaşları 48.7 mg/dl (157) olarak bildirmiştir. Kontrol grubumuzun HDL-C düzeyleri 58.37 ± 18.54 (25-95) mg/dl dir. Bulgularımızın Bayındır'ın dışındakilerle uyumlu olduğu görülmektedir.

Diabetlilerde HDL-C düzeylerini Carvasal ve arkadaşları 64.1 mg/dl (306), Rubba ve arkadaşları 43.69 mg/dl (307), Das ve arkadaşları 67.3 mg/dl (308), Robert 52.7 mg/dl (289), Eto ve arkadaşları 46 mg/dl (309) olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda diabetlilerin HDL-C düzeyleri 50.70 ± 20.10 (22-87) mg/dl bulunmuştur. Bulgularımız genel olarak literatürdeki sınırlar içinde olup Eto ve Robert'in bulgularına oldukça yakındır.

Diabetiklerin HDL-C bulguları kontrollere göre azalmasına rağmen fark önemli bulunamamıştır. Bu çalışma grubumuzun popülasyonunun darlığından kaynaklanabilir. Diabetlilerde HDL-C seviyesinde yaş ve cins gözetmeksizin azalma olduğunu bildiren araştırmacılar vardır (129,162,163,164,309). HDL-C'in azalmasındaki mekanizmada hem üretimin azalmasının hem de katabolizmanın artmasının rol oynadığı, üretimdeki azalmanın lipoprotein lipaz aktivitesinin azalmasından ve VLDL klirensinin artmasından kaynaklandığı bildirilmektedir (129,164). Bu araştırmaların bulgularımızı doğruladığı kanaatindeyiz.

Tablo XIII: Diabetiklerin literatürle karşılaştırılması.

PARAMETRE	LİTERATÜR	LİTERATÜR DEĞERİ	ÇALIŞMA SONUCUMUZ
AKŞ (mg/dl)	Daubrese (277)	207±9	111 - 389
	Taga (278)	176±15.75	
	Bolaç (279)	252.3±143.1	233.51±77.90
	Helvacı (110)	242.32±11.9	
TOTAL KOLESTEROL (mg/dl)	Robert (289)	217±35	
	Pan (302)	152-252	100 - 408
	Bergman (303)	222±55	
	Erasmus (130)	*4.73±0.19	210.76±60.6
	Orhan (304)	269.9±77.8	
TRİGLİSERİD (mg/dl)	Robert (289)	174±78	
	Poli (122)	148±12	69 - 413
	Sjoberg (290)	*0.79±0.06	
	Lyons (171)	*0.96±0.09	204.30±86.4
	Taga (278)	192.7±13	
HDL KOLESTEROL (mg/dl)	Carvasal (306)	64.1±31	
	Rubba (307)	*1.13±0.10	22 - 87
	Das (308)	67.3±4.6	
	Robert (289)	52±15.4	50.70±20.1
	Eto (309)	46±1.0	
LDL KOLESTEROL (mg/dl)	Pan (302)	86-161	
	Gumerson (313)	*3.73±0.36	56 - 218
	Barbara (314)	91±6	
	Eto (309)	118±2.0	130.57±35.7
	Das (308)	136.2±9.7	

PARAMETRE	LİTERATUR	LİTERATUR DEĞERİ	ÇALIŞMA SONUCUMUZ
FRUKTOZAMİN (mmol/L)	Lim (121)	2.42±0.36	1.89 - 4.60
	Poli (122)	3.41±0.08	
	Windeler (322)	2.9	3.02±0.69
	Yenice (323)	4.02±0.94	
	Aköz (276)	3.42±0.80	
HbA ₁ -c (%)	Broussolle (325)	9.5±2.1	2.87 - 18
	Guillaussea (330)	9.6±3.1	
	Yamanouchi (327)	9.1±2.4	
	Peterson (328)	7.5-18	9.5±3.64
	Efe (10)	7.0±0.36	
	Yenice (323)	13.09±2.38	
PCHE (Ü/L.)			3000 - 11979
			6859.5±2188
ERF			4.90±2.68

* mmol/L dir, mmol/L değerini mg/dl cinsinden bulmak için trigliserid 0.0113'e, kolesterol, HDL-C ve LDL-C 0.0259'a bölünür (287,331).

Sigara içimi, alkol, obezite, östrojen kullanımı diabetle uyumlu olarak HDL-C üzerine farklı etki gösterirler (311). Biz bu etkenlerden sigaranın HDL-C üzerine olan etkisini araştırdık. Bizim bulgularımızda sigara içen obezlerin içmeyen obezlere göre HDL-C değerleri daha düşüktür. Sigara içen diabetli ve sigara içen obez grubu sigara içen kontrol

grubu ile karşılaştırıldığında HDL-C değerleri içenler lehine düşüktür. Öyleyse sigaranın HDL-C değerleri üzerine etkisi azalması yönündedir Gual ve arkadaşları obezlerde HDL-C düzeylerinin düşmesinin sigara alışkanlığı olanlarda daha fazla olduğunu ve bunun kardio vasküler risk oluşturduğunu bildirmektedir (292). Bizim çalışmamızda da istatistiki yönden önemli bulunmamasına rağmen diabetik ve obezlerde daha yüksek olmak üzere diabetik ve obezlerde daha yüksek olmak üzere sigara alışkanlığının HDL-C düzeylerini düşürdüğü bunun da KVH için riski arttırdığı kanaatine varılmıştır.

LDL-C: Sağlıklı kişilerde LDL-C düzeylerini Hugnes ve arkadaşları 71-121 mg/dl (312), Pan ve arkadaşları 73- 143 mg/dl (302), Fridewalde ve arkadaşları 122 mg/dl (304), Tietz 65-175 mg/dl (287) olarak bildirmiştir. Kontrol grubumuzun LDL-C düzeyleri 102.93 ± 30.33 (46-218) mg/dl dir. Bulgularımızın literatür bulgularıyla uyumlu olduğu görülmektedir.

Diabetlilerde LDL-C düzeylerini Pan ve arkadaşları 86-161 mg/dl (302), Gumerson ve arkadaşları 144 mg/dl (313), Barbara ve arkadaşları 91 mg/dl (314), Eto ve arkadaşları 118 mg/dl (309), Das ve arkadaşları 136.2mg/dl (308) olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda diabetlilerin LDL-C düzeyleri 130.57 ± 35.70 (58-218) mg/dl bulunmuştur. Bulgularımız genel olarak literatürdeki sınırlar içinde olup Eto (309) ve Das'ın (308) bulgularına oldukça yakındır.

Lipoproteinlerin en önemli fonksiyonu kandaki lipidleri bir organ veya dokudan diğerine taşımaktır. Hiperlipoproteinemiler, serumda kolesterol ve trigliseridleri taşıyan lipoproteinlerin gecikmiş yıkımı veya hızlanmış sentezinde meydana gelen lipid transport bozukluklarıdır. Bunun sonucu olarak bir veya daha fazla major lipid ve lipoprotein aşırı miktarda birikir (291,315).

Tip II kontrollü diabetlilerle yapılan bütün çalışmalarda LDL-C seviyelerinde diabetik olmayan gruba göre yükselme bulunamamıştır (129,139,310,316). LDL-C seviyesi hiperglisemiye ve diabetin kontrol derecesine bağlıdır. Kötü diabet kontrolüyle LDL-C konsantrasyonu artar (132,291). Ayrıca oral hipoglisemik ajanlarla tedavi olan diabetiklerde lipid ve lipoprotein seviyelerinde yükselme görülür (317).

Greenfield ve arkadaşları yaptığı çalışmada glisemi kontrolü ile trigliserid, VLDL-C, kolesterol ve LDL-C yapımı arasında da negatif bir korelasyon bulmuşlardır (317).

Diabetiklerde kontrollere göre LDL-C seviyesinde oldukça önemli artış ($p < 0.001$) bulunmuştur. Yaptığımız çalışmada diabetlilerin büyük çoğunluğu oral antidiabetik kullanıyordu. Ve BMI'leri oldukça yüksekti. Kısaca obez diabetikler çoğunlukta idi. LDL-C bulgularımız diabetik grubun hem kötü kontrol edildiğini hem de oral antidiabetik kullananların çoğunluğu oluşturduğunu gösterir. Bizim diabetik grubumuzda lipid düzeylerinin yüksek bulunması diabetiklerde ateroskleroz riskini yükselttiği kanaatindeyiz.

Obezlerde kontrollere göre LDL-C düzeyinde önemli artış ($p < 0.05$) bulunmuştur. Obezlere prediabetik kişiler gözle bakarsak hiperglisemi söz konusu olmadığına göre LDL-C seviyesini yükselten, hiperglisemi ve onun kötü kontrolü değil, yalnızca BMI'sinin yüksek olmasına bağlı hiperinsülineminin lipid metabolizması üzerine etkisidir. Obezlerde insülin reseptörlerinin azalmasına bağlı olarak insüline direnç geliştiği için bir hiperinsülinemi (285,286) ve buna bağlı olarak insülinin LP aktivitesine etkisi sonucu LDL-C düzeyinde artış olduğu bildirilmiştir (285, 286).

Grupları sigara içme özelliklerine göre karşılaştırma yaptığımızda, obezlerde; sigara içen obez grubun sigara içen kontrol grubu ile karşılaştırılmasında ve sigara içmeyen obez grubun içen obez grupla karşılaştırılmasında içen grupta LDL-C değerleri daha yüksek bulunmuştur. Fakat istatistiki olarak önemli bulunamamıştır. Sigara içen diabetik grubun sigara içmeyen diabetik grup ile ve sigara içen kontrol grubu ile olan karşılaştırmalarında ortalamalar sigara içenler lehine yüksek bulunmuştur. Bunun da sigara içenlerin ateroskleroz riskinin yüksek olduğunu gösterdiği kanaatindeyiz.

FRUKTOZAMİN: Sağlıklı kişilerde fruktozamin düzeylerini Kennedy ve arkadaşları 0.18-1.52 mmol/L (318), Tho ve arkadaşları 1.90-2.90 mmol/L (246), Gebela 1.28-2.65 mmol/L (319), Baker ve arkadaşları 1.09-2.05 mmol/L (320), Dominiczak ve arkadaşları 2.11 ± 0.25 mmol/L (321), Windeler 1.20- 2.0

mmol/L (322) olarak bildirmişlerdir. Kontrol grubumuzun fruktozamin düzeyleri 1.63 ± 0.24 (1.1-2.17) mmol/L dir. Bulgularımızın Baker'ın bulgularıyla uyumlu olduğu görülmektedir.

Diabetiklerde fruktozamin düzeylerini Lim ve arkadaşları 2.42 ± 0.36 mmol/L (121), Poli ve arkadaşları 3.41 ± 0.08 mmol/L (122), Windeler ve arkadaşları 2.9 mmol/L (322), Yenice ve arkadaşları 4.02 ± 0.94 mmol/L (323), Aköz 3.42 ± 0.80 mmol/L (276) olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda diabetlilerin fruktozamin düzeyleri 3.02 ± 0.69 (1.89-4.60) mmol/L bulunmuştur. Bulgularımız genel olarak literatürdeki sınırlar için de olup literatür değerlerine uygundur. Diabetlilerde kontrollerle göre fruktozamin düzeylerinde oldukça önemli ($p < 0.001$) artış belirlenmiştir. Obezlerde kontrollere göre fruktozamin düzeylerinde artış olmasına rağmen anlamlı bulunamamıştır. Obezlerin fruktozamin değerleri kan glikozlarıyla orantılı olarak yüksek bulunmuştur. Diabetikler ve obezlerde karbonhidrattan zengin beslenme ve hiperinsülinemi vardır (284). Bunlarda hiperinsülinemiden dolayı hiperglisemi gelişmekte, gelişen hiperglisemi non-enzimatik glikozilasyona neden olup fruktozamin değerlerini yükseltmektedir (18,65,117,118).

Sigara içen diabetlilerde sigara içen kontrollere göre fruktozamin düzeylerinde önemli artış ($p < 0.05$) bulunurken sigara içmeyen diabetlilerle sigara içen diabetliler arasında önemli fark bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Sigara içen obezlerde sigara içen kontrollere göre fruktozamin düzeylerinde önemli artış ($p < 0.05$) bulunurken sigara içmeyen obezlerde sigara içmeyen kontrollere göre fruktozamin düzeylerinde artış olmasına rağmen önemli bulunamamıştır ($p > 0.05$). Bu nedenle sigaranın non-enzimatik glikozillanmaya oldukça önemli etkisi olduğu kanaatine varılmıştır. Sigaranın AKŞ seviyesini yükselttiğine dair görüşler öne sürülmektedir (324). AKŞ değerleri arasında bir fark oluşmazken fruktozamin değerleri arasında anlamlı bir fark oluşması fruktozaminin hassas ve güvenilir bir test olduğunu gösterir. AKŞ ise bir günlük bir glisemiye izah eder. Obezitenin diabetin ortaya çıkmasında çok önemli bir çevresel faktör olduğunu kabul edersek (79), sigara içen obezlerin sigara içen

kontrol grubu ile AKŞ değerleri arasında anlamlı bir fark oluşmazken fruktozamin değerlerinin anlamlı çıkması diabetin erken teşhisinde fruktozaminin önemini vurgular. Buna göre sigaranın obezite gibi major bir etken değil fakat hiperglisemi miyi provake eden minör etken olduğu kanaatine varılmıştır.

HbA₁-c: Sağlıklı kişilerde HbA₁-c düzeylerini Brousolle ve arkadaşları % 5.14±0.62 (325), Boucher % 4.5-7.1 (326), Yamanochi ve arkadaşları % 5.6-6.4 (327), Peterson ve arkadaşları % 1-6 (328), Jury ve arkadaşları % 3-5.5 (329), Kennedy ve arkadaşları % 1.3-5.5 (318) olarak bildirmiştir. Kontrol grubumuzun HbA₁-c düzeyleri % 5.4±1.8 (2.3-10) dir. Bulgularımızın literatür bulgularıyla uyumlu olduğu görülmektedir. Kontrol grubunda maksimum 10 değerinin olması sağlıklı kişilerde de hiperglisemi ataklarının gözlendiği, bu esnada Hb'lerin non-enzimatik olarak irreversibl glikozillendiğinin (60,62,88,90,91) göstergesidir. Bu da yöresel aşırı beslenme alışkanlığından ya da kontrol grubu içinde prediabetik kişilerin olmasından kaynaklanabilir.

Diabetlilerde HbA₁-c düzeylerini Broussolle ve arkadaşları % 9.5±2.1 (325), Efe ve arkadaşları % 7±0.36 (10), Guillaussea ve arkadaşları % 9.6±3.1 (330), Yamanouchi ve arkadaşları % 9.1±2.4 (327), Peterson ve arkadaşları % 7.5-18 (328), Yenice ve arkadaşları % 13.09±2.38 (323) olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda diabetlilerin HbA₁-c düzeyleri % 9.5±3.64 (2.87-18) bulunmuştur. Bulgularımız genel olarak literatürdeki sınırlar içinde olup Broussolle, Guillaussea ve Yamanouchi ile arkadaşlarının bulgularına oldukça yakındır.

Diabetli grupta kontrol grubuna göre anlamlı fark görülmesi beklenen bir durumdur. Çünkü; HbA₁-c glisemi'nin bir göstergesi olup oldukça önemli düzeyde (p<0.001) anlamlı fark gözlenmiştir.

Obezlerin kontrollere göre HbA₁-c düzeyleri arasında ki fark önemli (p=0.05) bulunmuştur. Bu, klinikte çok önemlidir. Böylelikle prediabetik olan kişiler AKŞ değerleri henüz normal seviyedeiyken farkedilebilecektir. Rutinde bu test yardımıyla toplumumuzda sık rastlanan yıllardır tedavi ve komplikasyonlarının önlenmesi için çaba sarf edilen diabetin önceden teşhis edilmesinde yararlı olabilir.

Sigara içen obezlerde sigara içen kontrollere göre HbA_{1c} düzeylerinde önemli artış (p<0.05) bulunmuştur. Obezite diabet için önemli bir risk grubudur (323). Bulgularımızda HbA_{1c} ve fruktozamin düzeylerinin sigara içen gruplar lehine artmış bulunması sigara alışkanlığının obezlerde diabet riskini arttırdığı kanaatine varılmıştır. Sigara dumanında karbonmonoksit vardır. Karbonmonoksidin oksijene göre difüzyon kat sayısı 200 kat daha fazla (273) olduğu için Hb'ler karbonmonoksidi tercih ederler. Sonuç olarak dokular yeterince oksijenlenemez, doku hipoksisi gelişir. Diabetlilerde HbA_{1c} oksijeni yeterince tutamayıp % 50'sini geri bırakır. Bunun yanı sıra HbA_{1c}'nin 2,3-difosfogliseratla reaktivitesi azalır. Her iki durum diabetlilerde doku hipoksisine neden olup, gelişen doku hipoksisi damar endotelinin bozulmasında önemli rol oynar (23,106,107,108,109). Bunlara sigaranın meydana getirdiği hipoksi de eklenince endotel harabiyetinin hızlandığı kanaatindeyiz.

PCHE: Sağlıklı kişilerde PCHE düzeylerini Weber 4700-14100 Ü/L (332), Kutty ve arkadaşları 3604 Ü/L (198), Magnothi ve arkadaşları 1910-4630 Ü/L (333), Wetstone ve arkadaşları 2130-5600 Ü/L (202), Güven ve arkadaşları 40-120 RÜ/L (334) olarak bildirmişlerdir. Kontrol grubumuzun PCHE düzeyleri 4574±271 (2166-10629) Ü/L dir. Bulgularımızın literatür bulgularıyla uyumlu olduğu görülmektedir.

Serum PCHE'nin yükseldiği patolojik durumlar:

- . TipV (276), tipIV (199,201,204,213,214,215), tipIIa (201, 204,207,213) ve tipIIb (199,201,204) hiperlipoproteinemili hastalarda.
- . Nefrotik Sendromda (189,190,214,335,336,337)
- . Obezitede (190,201,203,204,213,214,215,335,336,338,339,340)
- . Diabetes Mellitusta (189,190,204,214,338)
- . Hipertiroidizmde (198,204,336,337,340)
- . Esansiyel Hipertansiyonda, psöriazisinde (336,340)
- . Konjenital kalp hastalıklarında (336)
- . Nodüler guatrda (340)
- . Hemokromatoziste, psikiatrik hastalarda (189,190)

Serum PCHE'nin azaldığı patolojik durumlar:

- . Organofosfat zehirlenmelerinde (189,190,209,211,214,337,

- 250, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347)
- . Akut ve kronik hepatitte (189, 190, 202, 207, 213, 214, 333, 335, 337, 340, 343, 346, 348)
- . Anemilerde (214, 215, 337, 340, 343)
- . Akut myokard infarktüsünde (189, 190, 198, 214, 343)
- . Akut enfeksiyonlarda (189, 190, 214, 337, 340, 343)
- . Malnütrisyonunda (214, 335, 337, 340, 343, 344)
- . Karaciğer kanserinde ve sirozda (117, 202, 213, 333, 340, 346).

Yukardaki bilgilerin ışığı altında obezlerde ve diabetlilerde PCHE'nin yükselmesi beklenir. Nitekim diabetlilerde PCHE düzeylerinde kontrollere göre oldukça önemli ($p < 0.001$) bulunmuştur. Obezlerde ise PCHE düzeyleri kontrollere göre önemli ($p < 0.05$) bulunmuştur. Diabetli obez ve kontrol gruplarının kendi içinde sigara içenlerle içmeyenler arasında karşılaştırıldığında önemli fark bulunamamıştır.

LDL-C seviyelerimizle paralel olarak artması LDL-C ile PCHE arasında pozitif bir korelasyon olduğu fikrini akla getirir. LDL-C'un PCHE varlığında VLDL'den oluştuğu (203, 205) PCHE ile sıkı ilişkisi olduğu hatta yapısında bulunduğu düşünülmektedir (198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208).

ERF: Sağlıklı kişilerde ERF düzeylerini Fost ve arkadaşları 4.19 (349), Lehtonen ve arkadaşları 4.76 (200), Schierf ve arkadaşları 3.5-4.3 (350), Kannel 374 4-5.2 (351), Bayındır ve arkadaşları 4.57 (157) olarak bildirmişlerdir. Kontrol grubumuzun ERF düzeyleri 3.03 ± 1.38 dir. Bulgularımızın Schierf ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumlu olduğu görülmektedir. Kontrol grubumuzdakiler Kutty'ye göre ve Jain'e göre KVH riski altında değildirler. Bizim çalışmamızda diabetlilerin ERF düzeyleri 4.9 ± 2.68 bulunmuştur. Bulgularımız genel olarak literatürdeki sınırlar içindedir. Diabetlilerin kontrollere göre ERF düzeyleri arasındaki fark oldukça önemli ($p < 0.001$) bulunmuştur. Diabetikler ileri derecede risk grubudurlar. Obezlerin kontrollere göre ERF düzeyleri arasındaki fark çok önemli ($p < 0.01$) bulunmuştur. Öyleyse obezler de risk grubudurlar.

Sigaraya göre değerlendirdiğimizde sigara içen diabetiklerde içmeyen diabetiklere göre ERF değerlerinde önemli fark bulunamamıştır. Fakat diabetiklerin ERF değerleri sigara

içenler lehine artmıştır. Sigara içen obezlerin sigara içen kontrollere göre ERF değerlerinde önemli fark ($p < 0.05$) bulunmuştur. Sigara içen obezlerde sigara içmeyen obezlere göre de aynı önemli fark bulunmuştur.

Diabetlilerin kendi aralarında da önemli bir fark bulunmamız sigara içen diabetik populasyonun az oluşuna bağlı olabilir. Sigara içen obezlerin de ERF değerlerinde hem kendi aralarında hem de kontrollere göre fark olması önemli bir bulgudur. Sigaranın ERF değerlerini arttırdığı, bunun da komplikasyonlarla seyreden bir hastalık olan diabet ve komplikasyonlarının ortaya çıkmasında major faktör olan obezite üzerine olumsuz etkisi olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmalardaki metod, çalışma gruplarının yaşı, bölgesel farklılıklar ve beslenme alışkanlıkları nedeniyle her parametre için literatürlerin verdiği bilgiler farklı olabilmekte, bulgularımızın genel olarak literatürle uyumlu olduğu görülmektedir.

SONUÇ

Gaziantep bölgesinde 37 Tip II diabetli (11 sigara içen, 26 sigara içmeyen), 50 obez (11 sigara içen, 39 sigara içmeyen, BMI>25.95), 43 sağlıklı kontrol grubu (<BMI<25.95, 20 sigara içen, 23 sigara içmeyen) ile çalışma yapıldı. Diabetliler en az bir yıldır diabet tanısı konulmuş tedavi ve takibi yapılmakta olan hastalardan seçilmiştir.

Diabetiklerde AKŞ, trigliserid, kolesterol, LDL-C, fruktozamin, HbA_{1c}, PCHE ve ERF değerleri oldukça önemli (p<0.001) bulunmuştur. Obezlerde trigliserid, kolesterol artışı oldukça önemli (p<0.005, p<0.001), AKŞ ve ERF artışı çok önemli (p<0.01). LDL-C ve PCHE artışı önemli (p<0.05) bulunmuştur. Sigara içen obezlerde fruktozamin ve HbA_{1c} değerleri sigara içen kontrollere göre önemli artış (p<0.05) gösterdiği halde sigara içmeyenlerde bu fark önemli bulunamamıştır.

HbA_{1c} ve fruktozamin analizleri ile prediabetik vakaların erken yakalanma olanağı olduğu, ve böylelikle klinik bulgular ve komplikasyonlar ortaya çıkmadan kontrol ve takip yapılabileceği kanaatine varılmıştır.

Sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubundaki bazı vakalarda HbA_{1c} düzeylerinin normalin üstünde bulunması ve diabetiklerin de tedavilerini düzenli yapmayıp lipid düzeylerini yükseltmesi nedeni bölgesel aşırı beslenme alışkanlığından kaynaklanmaktadır.

Sigara alışkanlığının PCHE düzeylerine etkisi önemli bulunamamıştır.

Obezler diabet için risk grubudurlar. Sigara alışkanlığı bu riski arttırmaktadır. Diabetliler ve obezler aterosklerotik risk grubudurlar. Sigara alışkanlığı bu riski de arttırmaktadır.

Sigara içen obezlerle sigara içmeyen obezler arasında çalıştığımız parametrelerden yalnızca ERF değeri önemli ($p<0.05$) bulunmuştur. Buna göre aterosklerozun erken tanısında en önemli parametrenin ERF değeri olduğu kanaatine varılmıştır.

Sigara içenlerle içmeyenlerin bulguları arasındaki farklar, sigara alışkanlığından vazgeçilmesi halinde obezlerde diabet riskini, diabetik ve obezlerde ateroskleroz riskini azaltacağı kanaatine varılmıştır.

Bölgesel aşırı beslenme alışkanlığı serum lipid düzeylerini olumsuz etkilemektedir. Diabetiklerin düzenli beslenme önerilmesine rağmen beslenme alışkanlığından etkilenerek bunu yeterince uygulamadıkları kanaatine varılmıştır.

LİTERATÜR

1. GARBER A.J.: Diabetes Mellitus. In: STEIN J.H., DALY W. J., EASTON J.D. et all. Internal Medicine. Boston, Toronto, Little Brown and Company. 1987; 1997.
2. KEEN H., TANG FUI N.G.S.: The definition and classification of diabetes mellitus. Clinics in Endocrinol and Metab. 1982; 279 - 305.
3. ALP H., SENCER E.: Şekerli Diabet. SENCER E., Endokrin ve metabolik hastalıklar. İstanbul: Sermet Mat_baası. 1976; 309.
4. GEDİK O., AKALIN S.: Diabetes Mellitus, Modern Tıp Seminerleri. Ankara: Güneş Kitabevi. 1989; 35 - 45.
5. ARMBRUSTER D.A.: Fructozamine; Structure, Analysis and Clinical Usefulness. Clin. Chem. 1987; 33 (12) 2153 - 63.
6. BURNS T.W., KLACHKO D.M.: The Endocrine Pancreas. In: SODEMAN W.A., SODEMAN T.M.: Sodeman's Pathologic Physiology Mechanisms of Disease. 7 eds. Philadelphia: W.B. Saunders. 1985; 1048.
7. FOSTER D.W.: Diabetes mellitus. In: BRAUNWALD E., ISSEL_BAHNER K.J., PETERSDORF R.G., WILSON J.D., MARTIN J.B., FAVEL A.S.: Harrison's Principles of Internal Medicine. 11 ed. Mc.Graw Hill Book Company: New York 1978; 1987.
8. HATEMİ H.: Diabetes Mellitus Tanı Klinik Tedavi. Ankara: Fidan Kitabevi. 1983; 1.

9. KOLTERMAN O.G. et al. Mechanism of Insülin Resistance in Human Obesity. Evidence for Reseptor and post_reseptor defects. J.Clin.Invest. 1980;65: 1272 -78.
10. EFE B., DİNÇER BB, EROĞLU E.: Diabetes Mellituslu Olgu_ların Grup Olarak Özellikleri. Eskişehir: Anadolu Tıp Dergisi. 1991; 13 (1) : 91 - 111.
11. BERKOW R.: The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Rahway: Merck and Co.Inc. 1982; 389 - 94, 1069 -84.
12. KANNEL W.B., Mc.GEE D.L.: Diabetics and Cardiovasculer Disease, The Framingam Study. J.Am.Med.Assoc. 1979; 241: 2035 - 8.
13. BRAY G.A.: Obesity in America, an Overview in Obesity in America NIH Publ. Washington D.C.: U.S. Converment Printing Office. 1979; 1 - 19.
14. PETERSDORF R.G. et al. Harrison's Principles of Inter_nal Medicine. Tokyo: Mc. Graw Hill Internal Book Company. 1985; 2212.
15. WEST K.M.: Epidemology of Diabetes and Its Vasküler Lesion. New York:Elsevier, 1978; 292 - 3.
16. HUBERT H.B., FEINLEIB M., MC. NAMARA P.N. et al. Obesity as an Independent Risk Factor for Cardio_vaskuler Disease, a 26 Year Follow up of Participans in the Framingham Heart Study. Circulation. 1983; 67: 968 - 77.
17. CALBEATH D.F.: Clinical Chemistry, A Fundamental Textbook, Phl: W.B.Saunders Company, 1992; 294 - 6.
18. ÜNALDI M., CİMEN A., SOYSAL S.T., AKIN V.: Ateroskleroz_lu Hastalarda Bazı Lipid Parametrelerinin Değerlen_dirilmesi. Biokimya Dergisi. 1980; 5 (3) 45 - 54.

19. KALENCİ D., GÜVENEN G., MOROY S., URAS F.: Diabetes Mellitusta Serum Glikolize Lipoprotein Düzeylerinin NBT - Agar Jel Elektroforezi ile Araştırılması. Klinik Gelişim. 1992; 5 (2) 1756 - 60.
20. BENNET P.H., RUSFORTH H.B., MILLER M., LE COMPTE P.M.: Epidemiologic Studies of Diabetes in the Pima Indians. Recent Progress in Hormone Research. 1976; 32: 333 - 76.
21. BERNTROP K. et al. Relation Between Plasma Insulin and Blood Glucose in a Cross - Sectional Population Study of the Oral Glucose Tolerance Test. Acta Endocri. 1983; 102: 549 - 56.
22. GOTO Y., KAKIZAKI M., TOYOTA T.: Heredity of Diabetes Mellitus in: Genetic Environmental Interaction in Diabetes Mellitus. (Eds. MELLISH J.S., HANNA J., BABE S.) Amsterdam: Excerpta Medica, 1982; 18 - 29.
23. TURKMEN F., AKKUŞ I., BÜYÜKBAŞ S., ÇİGLİ A.: Diabetes Mellitusta Biyokimyasal Değişiklikler ve Komplikasyonlar. Türkiye Klinikleri. 1990; 1 (10): 1 - 4.
24. ED: GEDİK O., AKALIN S.: Modern Tıp Seminerleri. In: Akalın S.; Diabetes Mellitusun Kliniği. Ankara: Güneş Kitabevi, 1989; 1 - 10.
25. NATIONAL DIABETES DATA GRUP: Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. Diabetes. 1979; 28: 1039-57
26. DEĞERLİ Ü., CALANGU S., DILMENER M., BOZFAKIAĞLU Y.: Özet Tanı ve Tedavi. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi, 1984; 106.

27. BUNNET P.H.: Classification of Diabetes. Eds: ELLENBERG M., RIFKIN H.; Diabetes Mellitus Theory and Practice. New York: Medical Examination Publishing Company, 1983; 409 - 14.
28. JAMES T.M., DAVIS J.E., MC. DONALD J.M. et al. Comparison of Hemoglobin A₁ in Diabetic Patients. Clin. Biochem. 1981; 14: 25 - 7.
29. DEFRONZO R.A., FERONINI E., KOIVISTO V.: New Concepts in the Pathogenesis and Treatment of Non insulin Dependent Diabetes Mellitus. Amer. J. Medicine. Supp. 1983; 74: 52.
30. EFENDIC S., LUFT R., WAJNGOT A.: Aspects of the Pathogenesis of Type II Diabetes Mellitus. Endocrine Reviews. 1984; 395.
31. REAVEN G.M.: Insulin Resistance in Non insulin Dependent Diabetes Mellitus. Does It Exist and Can It Be Measured. Amer. J. Med. Supp. 1983; 74; 3.
32. IRVINE F.J.: Immunological Aspects of Diabetes Mellitus. In: Ed. IRVINE W.J.; Immunology of Diabetes. Tevoit Scientific Publication. 1980; 1 - 3.
33. ZIMMET P.: Type II (Non Insulin Dependent) Diabetes an Epidemiological Overview. Diabetologia. 1982; 22: 399 - 411.
34. ZIMMET P.: Epidemiology of Diabetes and Its Macrovascular Manifestation in Pacific Populations. Diabetes Care. 1979; 2: 144 - 53.

35. KARAM H.J., GRODOSKY G.M., FORSHAM P.H.: Excessive Insulin Response to Glucose in Obese Subjects as Measured by Immunochemical Assay. Diabetes. 1963; 12: 197 - 204.
36. BAGDADE J.D., BIERMAN E.L., PORTE D.J.: The Significance of Basal Insulin Levels in the Evaluation of the Insulin Response to Glucose in Diabetic and Nondiabetic Subjects. J. Clin. Invest. 1967; 46: 1549 -57.
37. KNOWLER W.C., PETTIT D.J., SAVAGE P.J. et al.: Diabetes Incidence in Pima Indians, Contributions of Obesity and Parental Diabetes. Am. J. Epidemio. 1981; 113: 144 - 56.
38. WENDEL T.C., NELSON B.W.: Carbohydrates. In: TIETZ W.N. Fundamentals of Clinical Chemistry. Phil. : W.B. Saunders, 1987; 435 - 8.
39. RASKIN P., FUJITA Y., UNGER R.H.: Effect of Insulin Glucose Infusions on Plasma Glucagon Levels in Fasting Diabetics and Nondiabetics. J. Clin. Invest. 1975; 56: 1132 - 38.
40. KAWAI K., IPP E., ORCI L. et al. Circulating Somatostatin Poor Compartment. Science. 1982; 218: 477 -8.
41. JUHNSTON D.G., ALBERTI M.M.: Hormonal Control of Ketone Body Metabolism in the Normal and Diabetic State. Clin. in Endocr and Metab. Phil: W.B. Saunders, 1982; 11 (2) 329 - 62.
42. AGUILAR P.E., EISENTRAUT M.A., UNGER R.H.: Effects of Starvation on Plasma Pancreatic Glucagon in Normal. Diabetes. 1969; 18: 717 - 23.
43. BINGÖL G.: Biyokimya. Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd. Şt. Yayını. Ankara: Salmanlar Ofset, 1983; 285 - 328.

44. MULLER W.A., FALOONA G.R., AGUILAR PARADA E., et al.:
Abnormal Alpha Cell Function in Diabetes. Responce
to Carbonhydrate and Protein Ingestion.
N. Engl. J. Med. 1970; 283: 109 -15.
45. PFEIFER M.A., HALTER J.B., PORTE D.JR.: Insulin Secretion
in Diabetes Mellitus. Am. J. Med. 1981; 70: 579 -88.
46. PERLEY J., KIPNIS D.M.: Plasma Insulin Responses to Oral
and Intravenous Glucose; Stadies in Normal and
Diabetic Subjects. J. Clin. Invest.
1967; 46: 1954 - 62.
47. HATFIELD H.H., BONASIAK M.F., DRISCOLL T. et al.:
Glucose Suppresion of Glucagon; Relationship to
Pancretic Beta Cell Function. J. Clin. Endocrinol.
Metab. 1977; 44: 1080 - 87.
48. SHAMOON H., HENDLER R., SHERVIN R.S.: Altered Responsi_
veness to Cortisol, Epinefrine and Glucagon in
Insulin Infused Juvenile Onset Diabetics. Diabetes.
1980; 29: 284 - 91.
49. UNGER R.H.: Glucagon and the Insulin; Glucagon Ratio in
Diabetes and Other Catabolic Illnesses. Diabetes.
1971; 20: 834 - 38.
50. WALDHAUSL W., KLEINBERGER G., KORN A. et al.: Severe
hyperglycemia; Effects of Rehydration on Endocrine
Derangements and Blood Glucose Concentration.
Diabetes. 1979; 28: 577 - 84.
51. BURROUGHS V., SHENKMAN L.: Tyroid Function in the
Elderly. Am. J. Med. Sci. 1982; 283: 8 - 17.

52. NIKKILA E.A., KEKKI M.: Plasma Triglyceride Transport Kinetics in Diabetes Mellitus. *Metabolism*. 1973; 22: 1 - 22.
53. GREENFIELD M., KOLTERMAN O., OLEFSKY J. et al.: Mechanism of Hypertriglyceridemia in Diabetic Patients with Fasting Hyperglycaemia. *Diabetologia*. 1980; 18: 441 - 46.
54. KISSEBAH A.H., ALFARSI S., EVANS D.J. et al.: Plasma Low Density Lipoprotein Transport Kinetics in Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus. *J.Clin. Invest* 1983; 71: 655 - 67.
55. WYGAARDEN J.B., SMITH L.H.: *Cecil Textbook of Medicine*. Phil.: W.B. Saunders Company, 1988; 1- 2: 1360 -81.
56. MURAY R.K. et al.: *Harper's Biochemistry*, Twenty First Edition. San Mateo, California, Appleton and Lange. 1988; 180 - 97.
57. KAMEL N.: Diabetik Nöropatiler, Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 1986; 2 (7): 105 - 12.
58. SAHİN Y.N.: Koyun Karaciğer Sorbitol Dehidrogenaz Enziminin Saflaştırılması, Fizikokimyasal ve Kinetik Özelliklerinin Araştırılması. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı Ankara, 1984.
59. DUNN F.L.: Hiperlipidemia and Diabetes, *Medical Clinics of North America*. 1982; 66 (6): 1347 - 60.
60. KENNEDY L., LYONS T.J.: Non Enzymatic Glycosylation. *British Medical Bulletin*. 1989; 1 (45): 174 - 90.

61. CURTISS L.K., WITZTUM J.L.: Plasma Apolipoproteins A₁, A₁₁, B, C₁ and E are Glycosylated in Hyperglycemic Diabetic Subjects. *Diabetes*. 1985; 34: 452 - 61.
62. LESTER E.: The Clinical Value of Glycated Plasma Proteins. *Ann. Clin. Biochem.* 1989; 26: 213 - 19.
63. MENTES N.K.: Harrison iç Hastalıklarında Temel Bilgiler. İzmir: Mentes Kitabevi, 1976; 120 - 45.
64. BUNN H.F.: Review. Evaluation of Glycosylated Hemoglobin in Diabetic Patient. *Diabetes*. 1981; 39 (7): 613-17.
65. JOHNSON R.N., METCALF P.A., BAKER J.R.: Fructosamine; A New Approach to the Estimation of Serum Glycosyl Protein. An Index of Diabetic Kontrol. *Clin. Chim. Acta.* 1982; 127: 67 - 95.
66. JOVANOVIĆ L., PETERSON C.M.: The Clinical Utility of Glycosylated Hemoglobin. *Am. J. Med.* 1981; 70: 331 - 38.
67. SENG L.Y., STALEY M.J.: Plasma Fructosamine is A Measure of All Glycated Proteins. *Clin. Chem.* 1986; 32 (3): 560.
68. DRENICK E.J., BALE G.S., SELTER F. et al.: Excessive Mortality and Causes of Death in Morbidly Obese Men. *JAMA*. 1980; 243: 443 - 5.
69. KEYS A.: Overweight, Obesity, Coronary Heart Disease and Mortality. *Nutr. Rev.* 1980; 38: 297 - 307.
70. GRANDE F. Assessment of Body Fat in Man. In: Bray G.A., Obesity in Perspective. U.S. Government Printing Office Washington. 1975; 20 - 36.

71. DURNIN J.V.G.A., WOMERSLY J.: Body Fat Assessed from Thickness; Measurements on 481 Men and Women Aged 16 to 72 Years. Br. J. Nutr. 1974; 32: 77 - 97.
72. WHO: Energy and Protein Requirements Report of A Joint. FAO., WHO., UNU. Expert Consultation Technical Reports Series. Geneva: WHO. 1985; 724: 25 - 6.
73. DEURENBERG P., WESTRTRATE J.A., SEIDEL J.C.: Body Mass Index as A Measure of Body Fitness: Age and Sex Specific Prediction Formulas. British Journal of Nutrition. 1991; 65: 105 - 114.
74. GOKBEL H., UYSAL H., KAYA A.: Diabetlilerde Vücut Kitle indeksi ve Skinfold Ölçümleri. Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 1992; 1 (8): 83 - 7.
75. GREENSPAN F.S.: Basic and CLinical Endocrinology. Lebanon, Appleton - Lange. 608, 695 - 97.
76. GANONG W.F.: Review of Medical Physiology. 15th. Ed. Lebanon, Appleton - Lange. 1991; 291.
77. GORROW I.S.: Obesity. In: COHEN R.D., LEWIS B., ALBERTI K.G., DENMAN A.M., eds. The Metabolic and Moleküler Basis of Acquired Disease. Phil: W.B. Saunders Company. 1990; 584 - 5.
78. GUYTON A.C.: Medical Physiology. 8th ed. U.S.A.: W.B. Saunders Company, 1991; 864.
79. PI SUNYER F.X.: Obesity and Diabetes in Blacks. Diabetes Care. Suppl. 1990; 13 (11): 1144 - 9.
80. LENINGER A.L.: Biochemistry, Worth Publishers, Inc. 444 New York: Park Avenue South, 1975; 146.

81. BANK A., MEARS J.G., RAMIREZ F.: Disorders of Human Hemoglobin, Science. 1980; 207: 486 - 93.
82. BHAGAVAN S.C.: Biochemistry. U.S.A.: J.B. Lippincott Company, 1974; 158.
83. HOLCOMBE Y.M., BERDOUKAS V.A.: Haemoglobinopathies, A Review Part 1, Med. J. Aust. 1981; 1: 115 - 6.
84. HUEHNS E.R., SHOOTER E.M.: Human Haemoglobins, J. Med. Genet. 1965; 2: 48 - 90.
85. LENINGER A.L.: Biochemistry, New York: Worth Publishers, Inc. 1975; 106 - 7.
86. YAMAMURA Y.: Molecular Pathology in Internal Medicine, Intern. Med. Ptol.1980; 502: 17 - 21.
87. VELLA F.: Human Haemoglobins and Molecular Diseases, Biochem. Education. 1980; 8: 41 - 53.
88. BILGIN R.: Fruktozamin ve Glikate Hemoglobin Ölçüm Metodları Üzerinde İncelemeler ve Hipertansiyonlu Vakalarda Lipid Profili ile Beraber Değerlendirilmesi. Ç.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimiya Ana Bilim Dalı, Adana: Bilim Uzmanlığı Tezi. 1988.
89. GARLICK R.L., MAZER J.S., HIGGINS P.J., BUNN H.F.: Characterization of Glycosylated Haemoglobins, J. Clin. Invest. 1983; 71: 1062 - 72.
90. GLYCOHEMOGLOBINS (HbA): Quantitative Column Technique for Whole Blood at 415nm., Procedure No 440, Sigma Diagnostic.
91. FLUCKIGER R., WOODLY T., BERGER W.: Evaluation of the Fructosamine Test for the Measurement of Plasma Protein Glycation, Diabetologia. 1987; 30: 648 -52.

92. BUNN H.F., FORGET B.G., RANNEY H.M.: Haemoglobinopathies
In: LIYOD H.S., Series Major Problems in Internal
Medicine. Phil.: W.B. Saunders Co., 1977; 816 - 34.
93. BOLLI G. and et al.: Analysis of Short Term Changes in
Reversibly Glycosylated Hemoglobin A₁: Relevance
to D.M. Diabetologia. 1981; 21: 70 - 2.
94. GRANDIS A.S., MORRIS M.A., LITTON J.C.: Gestational
Diabetes ; Maternal Response to Diet and Insulin
Therapy as Reflected by Glycosylated Haemoglobin
Concentration, Am. J. Obstet. Gynecol.
1987; 157: 1118 - 21.
95. VAN DIEIJEN VISSER M.P., SALEMANS T., VAN WERSCH JWJ.,
SCHELLEKENS L.A., BROMBACHER P.J.: Glycosylated Serum
Proteins and Glycosylated Haemoglobin in Normal
pregnancy. Ann Clin Biochem. 1986; 23: 661 - 6.
96. JAVANOVIC L., PETERSON C.M.: The Clinical Utility of Gly
cosylated Haemoglobin, Am. J. Med. 1981; 70: 331-38.
97. GOLDSTEIN D.E.: Is Glycosylated Haemoglobin Clinically
Useful? N. Engl. Med. 1984; 310 (6): 384 - 5.
98. HANSON U., HAGENFELDT L., HAGENFELDT K.: Glycosylated
Haemoglobins in Normal Pregnancy; Sequential
Changes and Relation to Birth Weight. Obstetrics
and Gynecology. 1983; 62 (6): 741 - 4.
99. PHELPS R.L., HONIG G.R., GREEN D., METZGER B.E.,
FREDERICSEN M.C., FREINKEL N.: Biphasic Changes in
Haemoglobin A_{1-c} Concentrations During Normal Human
Pregnancy, Am. J. Obstet. Gynecol. 1983;
147 (6): 651 - 3.

100. BAKAN N., BAKAN E., DEĞER O., AĞBAŞ A., KAYA N.: Erzurum ve Çevresinde Sağlam Şahıslarda Glikozillenmiş Hemoglobinin Değerleri, Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi. 1986; 2 (5): 176 - 8.
101. WILLIAMS D.R., BRAMANN D.: Effects of Short-Term Aspirin Therapy on Glycosylated Haemoglobin Analysis. Clinical Pharmacy. 1986; 5: 5008 - 10.
102. OLCAY I.: Tip I D. Mellitusta İdrar Alpha-1 Mikroglobulin Düzeyleri. Ç.Ü.Tıp Fakültesi Dergisi. 1992; 17 (2): 105 - 13.
103. WALLACH J.: Interpretation of Diagnostic Tests. Boston: Little-Braun and Company, Boston,1992. Çeviri:TUZCU M., TUZCU S. Teşhiste Lab.Testleri. 1992; 93.
104. CABBAY K.H.: Glycosylated Haemoglobin and Diabetes Mellitus, Medical Clinics of North America. 1982; 66 (6): 1309 - 15.
105. GOLDSTEIN D.E. et al.: Glycated Haemoglobin; Methodologies and Clinical Applications, Clin.Chem. 1986; 32: 10(B): 64 - 70.
106. GREENE D.A., WINEGRAD A.I.:Effects of Acute Experimental Diabetes on Composite Energy Metabolism in Peripheral Nerve Axons and Schwann Cell, Diabetes. 1981; 30: 967 - 74.
107. GREENE D.A., LATTIMER S.A.: Impaired Energy Utilization and Na-K-ATPase in Diabetic Peripheral Nerve, Am. J. Physiol. 1984; 246 (E): 311 - 8.
108. MAYER T.K., FREEDMAN Z.R.: Critical Review of Protein Glycosylation in Diabetes Mellitus. A review of Laboratory Measurements and of Their Clinical Utility, Clin. Chem. Acta. 1983; 127: 147 - 84.

109. AKKUŞ İ., TÜRKMEN F., TÜRKMEN F., YEGİN M.: 2.3.Difosfogliserat ve Klinik Önemi, Türkiye Klinikleri. 1988; 8: 363 - 7.
110. HELVACI S.A.: Glikozillenmiş Hemoglobinin Diabet Tipi, seks, obezite, İnsülin ve OAD Kullanımı ile Korelasyonu, Ok Meydanı Hastanesi Bülteni. 1989; 2 (6): 73 - 6.
111. BALAMIDOS M.C.: Diabetic Nefropathy, JOSLIN D.M.11th. ed. Philadelohia. 1971; 526 - 51.
112. BARER D., STERN Z., NAPARSTEK Y.: Glycosylated Haemoglobin and Late Complications of D.M. The New England J.of Medicine. 1981; 304 (26): 1607.
113. GABBAY K.H. et al.: Glycosylated Haemoglobins and Long Terms Blood Glucose Control in D.M. 1977; 44(5): 859 - 63.
114. BUNN H.F.: Non - Enzimatic Glycosylation of Protein; Revelance to Diabetes, Am.J. Med.1981; 70: 325-30.
115. BAKAN E. ve arkadaşları: Glikozillenmiş Hemoglobinin Kalorimetrik Tayini, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Bülteni. 1985; 17 (2): 275 - 87.
116. BAKER J.R., O'CONNOR J.P., METCALF P.A., LAWSON M.R., JOHNSON R.N.: Clinical usefulness of Estimation of Serum Fructosamine Concentration as a Screening Test for Diabetes Mellitus. Br. Med. J. 1983; 287: 863 - 67.
117. DOLHOFER R., WIELAND O.H.: Improvement of the TBA. Assay for Serum Glycosylprotein in Determination. Clin. Chim. Acta. 1981; 112: 197 - 204.

118. ROMAY C.H., PASCUAL C.: NBT. Staining of Serum Fructosamine on Agarose Gel Electrophoretograms. Clin. Chem. 1987; 33 (10): 1949.
119. YAŞAR G., TÜRKALP J., AFRASYAB L., YAVUZOĞLU E.: Fruktozaminlerin Önemi. Türk Toplumunda Normal Fruktozamin Değerleri. Ok Meydanı Hastanesi Bülteni 1988; 5 (1): 3 - 9.
120. BERK M., YAŞAR G.,: Diabetes Mellitusun Tanı ve Takip Kriteri Olarak Fruktozaminler. Ok Meydanı Hastanesi Bülteni. 1986; 3 (4): 343 - 46.
121. LIM Y. S., STALEY M. J.: Measurement of Plasma Fructosamine Evaluated for Monitoring Diabetes Clin. Chem. 1985; 31 (5): 731 - 33.
122. POLI T., LAPOLLA A., PLEBANI M., FRANCHIN A., FEDELE D.: Glycated Serum Protein Determination: Comparison Between TBA and Fructosamine Assays, Acta Diabetol. 1987; 241 (24): 241 - 47.
123. BAKER J.R., JOHNSON R.N., SCOTT D.J.: Serum Fructosamine Concentration in Patient with Type II DM During Changes in Manegement, Br. Med. J. 1984; 288 (19): 1984 - 6.
124. MEANS E.G., CHANG M.K.: Nonenzimatic Glycosylation of Proteins Structure and Function Changes, Diabetes. 1982; 31 (3): 1 - 4.
125. ROTH M.: "Glycated Haemoglobin" Not " Glycosylated" or Glucosylated, Clin. Chem. 1991; 29 (11): 1983.
126. BAKER J.R., METCALF P.A., HOLDOWAY I.M., JOHNSON R.N.: Serum Fructosamine Concentration as a Measure of Blood Glucose Control in Type I D.M., Br. Med. J. 1985; 290 (2): 352 - 5.

127. YENSON M.: İnsan Biyokimyası. Vize Kırklareli: Sermet Matbaası, 1982; 96, 166, 597.
128. ZILVA F.J., PANNAL P.R., MAYNE P.D.: Clinical Chemistry in Diagnosis and Treatment, 5'th.Ed. Oxford Textbook of Medicine, England: ELBS Edition First Published. England. 1991; 231 - 47.
129. FREDRICK L. DUNN: Hyperlipidemia in Diabetes Mellitus, Diabetes Metb. Reviews. 1990; 1 (6): 47 - 61.
130. ERASMUS R.T., BOJUWOYE O., ADEWOYE H.: Plasma HDL Cholesterol, Tryglyceride and Total Cholesterol levels in Non Insulin Treated Nigerian Diabetics. Tropical and Geographical Medicine. 1989; 41: 238 - 41.
131. BALANTYNE D. et al.: Lipoprotein Concentration in Untreated Adult Onset D.M. and Its Relationship of the Plasma Triyglceride Concentration to Insulin Secretion.Clin. Chim. Acta. 1982; 38: 310 - 19.
132. GARCIA M.J., Mc.NAMARA P.M., GORDON T., KANNEL W.B.: Morbidity and Mortality in Diabetics in the Fremingham Population, Diabetes.1974; 23: 105 -11.
133. ASSMAN G., SCHULTE H.: The Prospective Cardiovasculer Munster (PROCAM) Study : Prevalence of Hyperlipidemia in Persons with Hypertansion and/or D.M. and the Relationship CHD. Am. Heart J. 1988; 116: 1713 - 24.
134. SANTEN R.J., WILLIS P.W., FAJAN S.S.: Atherosclerosis in Diabetes Mellitus.Corelation with Serum Lipid Levels, Adiposty and Serum Insulin Level. Arch. Intern. Med. 1972; 130: 833 - 43.

135. UUSITUPA M., SIITONEN O., PYOROLA K. et al.: The Relationship of CVR. Factors to the Prevalance of CHD in Newly Diagnosed Type II Diabetes. *Diabetologia*. 1985; 28: 653 - 9.
136. WALDEN C.E.: Sex Differences in the Effect of D.M. on Lipoprotein Triyglyceride and Cholesterol Concentrations. *N.Engl. J.Med.* 1984; 311: 953 - 9.
137. INGELFINGER J.A., BENNET P.H., LIEBOW I.M., MILLER M.: CHD. in the Pima Indians: Electrocardiografic Findings and Postmortem Evidence of Myocardial Infaction in a Population with High Prevalence of D.M. Diabetes. 1976; 25: 561 - 5.
138. DIABETES DRAFTING GROUP: Prevalence of Small Vessel and Large Vessel Disease in Diabetic Patients from 14 Centers: The World Health Organization Multi_ tinalational Study of Vasculer Disease in Diabetics. *Diabetologia*. 1985; 28(Suppl): 615 - 640.
139. HOWARD B.W. and et al.: Plasma Lipoprotein Cholesterol and Triyglyceride in the Pima Indian Population: Comperison Diabetic and Nondiabetic. *Arteriosclerosis*. 1984; 4: 462 -71.
140. PAN X-R, SALDEN C.E. et al.: Comparison of Plasma Lipoproteins and Apoproteins in Chinese and Amarican NIDDM Diabetic Subjects and Control. *Diabetes Care*. 1986; 9: 395 - 400.
141. VURAL S., ÇETİN E.T., TUZLACI V., TAP T.: Klinik Teşhiste Laboratuvar. Istanbul: Nurettin Uycan Cilt ve Basım Sanayi A.Ş. 1986; 70 - 1, 80 - 1, 120 - 1.

142. MARTIN D.W: Harper's Review of Biochemistry. 19. ed.
Lange Medical Publications. Çeviri: MENTEŞ N.K.,
MENTEŞ G.Harper'in Biokimyaya Bakışı. İzmir: Ege
Üniversitesi Basımevi. Cilt:1, 1986; 206.
143. LATNER L.A.: Cantarow and Trumper Clinical Biochemistry.
Phl:W.B. Saunders Company. 1975; 91 - 145.
144. ÖZGÜVEN T.: Clinical Chemistry Diagnosis and Treatment,
Ankara:Güven Kitabevi. 1975; 135 - 6, 174 -80.
145. ZILVA J.F.,PANNALL P. R.: Clinical Chemistry in
Diagnosis and Treatment. 2. ed LLOYD - LUKE,Medical
Books Ltd. Çeviri: ÖZGÜNEN T. Tanı ve Tedavide
Klinik Biyokimya. Ankara: Güven Kitabevi.
1978; 174 - 79.
146. MAYES P.A.: Lipidlerin Metabolizması II.Dokulasın Rolü,
In:HARPER H.A., Review of Physiological Chemistry,
19'th ed. Los Altos California: Lange Publications,
1983. (Çeviri: MENTEŞ N.K., MENTEŞ G.: Harperin
Biyokimyaya Bakışı, I.Kısım,İzmir: Ege Üniversitesi
Tıp Fakültesi Yayını, No.100, 1986;314 - 43.
147. STEIN E.A.: Lipids. In: Lipoprotein and apoproteins in
Textbook of Clinical Chemistry. Ed.TIETZ N.W. Phl:
W.B. Saunders Company. 1986; 829 - 900.
148. TIETZ N.W.: Fundamental of Clinical Chemistry. Phl:W.B.
Saunders Company, 1986; 474 - 517.
149. STAMLER J., WENTWORTH D., NEATON J., SCHOENBERGER J.A.
FOR THE MRFIT RESEARCH GROUP.: Diabetes and Risk of
Coronary, Cardiovasculer and All Cause Mortality:
Findings For 356,222 Men Screened by the MRFIT.
Circulation, Suppl II. 1984; 70: 161

150. MARTIN M.J., HULLEY S.B., BROWNER W.S., KULLER L.H.,
WENTFORTH D.: Serum cholesterol, Blood Pressure ,
and Mortality: Implication from a Cohort of 361.662
Men. Lancet. 1986; 2: 933 - 6.
151. LAAKSO M., VOUTILAINEN E., PYORALA K., SARLUND H.:
Association of Low HDL and HDL₁₁ Cholesterol with
Coronary Hert Disease in Noninsulin Dependent
Diabetics, Atherosclerosis. 1985; 5: 653 - 8.
152. BARRET C.E., PHILIPPIT., KHAW K.T.: Lipoproteins as
Predictors of Ischemic Heart Disease in Noninsulin
Dependent Diabetic Men. Am. J. Prev. Med.
1987; 3: 206 - 10.
153. EVANS A., STEIN M.D.: Lipids Lipoproteins and
Apolipoproteins. In: TIETZ N.W. Fundamentals of
Clinical Chemistry. Phl: W.B.Saunders. 1987;457.
154. VURAL S., et al.: Klinik Teşhiste Laboratuvar. Istanbul:
Fako İlaçları A.Ş. 1986; 30, 272.
155. STAIN E.A.: Lipids, Lipoproteins and Apolipoproteins. In:
Tietz N.W., Textbook of Clinical Chemistry, Phl:
W.B. Saunders, 1986; 852 - 3.
156. STAIN E.A.: Lipids Lipoproteins and Apolipoproteins. In:
Tietz N.W., Fundamentals of Clinical Chemisty, Phl:
W.B. Saunders Company, 1987; 459 - 60.
157. BAYINDIR O., ERSOZ B.: Diabetli ve Myokard İnfarktöslü
Kişilerde Lipoprotein Dağılımları ve HDL-C Düzey_
leri. Ege Ün. Tıp Fak. Yayını. 1983; 22: 1053 - 7.
158. ERSUZ B., OZBEN T. ve ark.: Serum HDL-C Düzeyleri.
Ege Ün. Tıp Fak. Yayını. 1983; 22: 653 - 60.

159. HAVEL R.J.: High Density Lipoproteins, Cholesterol Transport and Coronary Heart Disease. *Circulation*. 1979; 60: 1 - 3.
160. CASTELLI W.P., MORAN D.F.: Lipid Studies for Assessing the Risk of Cardiovascular Disease and Hyperlipidemia. *Human Pathology*. 1971; 2 (1): 153 - 65.
161. DURRINGTON P.N.: Serum HDL-C in D.M.: An Analysis of Factors Which Influence Its Concentration. *Clin. Chim. Acta*. 1980; 204: 11 - 23.
162. LOPES-VIRELLA M.F.L., STONE P.G., COLWELL J.A.: Serum HDL in Diabetic Patients. *Diabetologia*. 1977; 13: 285 - 91.
163. KENNEDY A.L. et al.: Relation of HDL-C Concentration to Type of Diabetes and Its Control. *Br. Med.J.* 1978; 2: 1191 - 4.
164. TASKINEN M.R., NIKKILA E.A., KUUSI T., HARNO K.: L.P. Activity and Serum Lipoproteins in Untreated Type II Diabetes Associated with Obesity. *Diabetologia*. 1982; 22: 46 - 50.
165. ÇİL M.Y.: Erzurum ve civarındaki Sağlam Şahıslar ile DM' lu Hastaların Serumlarında Lipoprotein Fraksiyonlarının Elektroforetik Değerlendirilmesi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. Biyokimya Kürsüsü, İhtisas Tezi. 1976.
166. BAUER J.D., ACKERMAN P.G., TORO G.: *Bray's Clinical Laboratory Methods*, 7th., Saint Luis: The C.V. Mosby Co., 1968; 374 - 6, 381.
167. KAPLAN L.A., PESCE A.J.: *Clinical Chemistry Theory Analysis and Correlation*. Toronto: The C.V. Mosby Company, 1988; 576.

168. LIPOPROTEIN ELECTROPHORESIS PROCEDURE: Helena Laboratories, Beaumont. 1988; 1 - 4.
169. SMITH L.C., POWNALL H.S.: The Plasma Lipoproteins, Structure and Metabolism. Ann. Rev. Biochem. 1978; 752 - 73.
170. SASAKI J., COTTAM G.L.: Glycosylation of LDL Decreases Its Ability to Interact with High Affinity Receptors of Human Fibroblasts in Vitro and Decreases Its Clearance from Rabbit Plasma in Vivo. Biochim. Biophys. Acta. 1982; 713: 199 - 207.
171. LYONS T.J., BAYNES J.W., PATRICK J.S., COLWELL J.A., LOPES M.F.: Glycosylation of LDL in Patients with Type I Diabetes: Correlations with Other Parameters of Glycaemic Control. Diabetologia. 1986; 29: 685-9.
172. LORENZI M. et al.: Interaction of Human Endothelial Cells with Elevated Glucose Concentrations and Native and Glycosylated LDL's. Diabetologia. 1984; 26: 218 -22.
173. LOPES-VIRELLA M.F. et al.: Diabetic Lipoprotein Deficient Serum: Its Effect in LDL Uptake and Degradation by Fibroblasts. Metabolism. 1985; 34: 1079 - 84.
174. VLASSARA H., BROWNLEE M., CERAMI A.: Nonenzymatic Glycosylation: Role in Pathogenesis of Diabetic Complications. Clin. Chem. 1986; 32: 10(B) 37 - 41.
175. AYHAN T.B. ve ark.: Kısa Patoloji, W.A.D. Anderson, Istanbul Nobel Tıp Kitabevi. 1987; 410 - 550.
176. GREENE D.A., LATTIMER S.A.: Biochemical Alterations and Comp. in Diabetes. Clin. Chem. 1986; 32: 10(B), 42-7.
177. SANTIAGO J.V.: Overview of the Complications of Diabetes Mellitus. Clinical Chemistry. 1986 32 10(B); 48 -53.

178. LOPES-VIRELLA M.F. et al.: Surface Binding, Internalization and Degradation by Cultured Human Fibroblasts of LDL Isolated from Type I Diabetic Patients: Changes with Metabolic Control. Diabetologia. 1982; 22: 430 - 6.
179. CHAIT A., BIERMAN E.L., ALBERS J.J.: LDL Reseptor Activity in Cultured Human Fibroblasts: Mechanism of Insulin Induced Stimulation. J. Clin. Invest. 1979; 64: 1309 - 19.
180. KRONE W., NAEGELE H., BEHNKE B., GRETEN H.: Opposite Effects of Insulin and Catecholamines on LDL Reseptor Activity in Human Mononuclear Leukocytes. Diabetes. 1988; 37: 1386 - 91.
181. KARLSON P.: Kurzes Lehruch Der Biochemie 12th ed. Stuttgart.1984. Çeviri: TELEFONCU A. Biyokimya. I. Baskı,Ankara: Arkadaş Tıp Kitapları. 1988; 270.
182. BILLIMORIA J.D., ISAACS A.J., MELKI K.: A Lipid and Lipoprotein Profile of Treated and Untreated Diabetics. Ann Clin Biochem. 1976; 13: 315 - 321.
183. SIMPSON R.W., MANN J.I., HOCKADAY D.R., HOCKADAY J.M., TURNER R.C., JELFS R.: Lipid Abnomalities in Untreated Maturity-Onset Diabetics and the Effect of Treatment. Diabetologia. 1979; 16: 101 - 106.
184. BRUNZELL J.D. et al.: Evidence for DM and Genetic Forms of Hypertriglisericidemia as Independent Entities. Metabolism. 1975; 24:1115 - 21.
185. KISSEBAH A.H. et al: Integrated Regulation of VLDL-tri_glisericid and Apolipoprotein B-Kinetics in Noninsu_lin Dependent DM, Diabetes. 1982; 31: 217 - 25.

186. ABRAMS J.J., GINSBERG H., GRUNDY S.M.: Metabolism of Cholesterol and Plasma Triglycerides in Nonketotic DM, Diabetes. 1982; 31: 903 - 10.
187. HOWARD B.W., REITMAN J.S., VASQUEZ B., ZECH L.: VLDL-Triglyceride Metabolism in Noninsulin Dependent DM. Relationship to Plasma Insulin and FFA. Diabetes. 1983; 32: 271 - 6.
188. İSBİR T.: Enzimler, Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1990; 1 - 14
189. MOSS W.D., HENDERSON R., KACHMAR J.: Enzymes. In: Tietz N.W., Textbook of Clinical Chemistry, Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1986; 619 - 774.
190. ARAS K.: Teorik ve Klinik Enzimoloji, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Basımevi.1988; 1 - 118,119 - 126.
191. RODWELL V.W.: Enzymes General Properties. In.: MURROY R. K., GRANNER D.K., MAYES P.A.et al. Harper's Biochemistry. Libraria du Liban. 1991; 58 - 97.
192. GOZÜKARA E.: Biyokimya, Ankara: Ofset Repropat Ltd Şti. 1990; 572 - 675.
193. ROTH M.: Enzymatic Analysis. In: Curtius H., Roth M.Clinical Biochemistry, Vol.I, Berlin: Walter de Gruyter,1974; 466 - 489.
194. LENINGER A.L.: Principles of Biochemistry, New York: Worth Publishers,Inc. 1982; 207 - 49.
195. ERLAÇIN S.: Temel İlkeleri ile Biyokimya. Ege Ün. Basımevi. 1984; 321.

196. HERZ F., KAPLAN E.: Review Human Erythrocyte Asetil Cholinesterase, Pediatric Research.1973; 204 - 12.
197. KING M.E.: Cholinesterase. In: KAPLAN L.A., PESCE A.J. Clinical Chemistry, Saint Luis: The C.V. Mosby Company, 1984; 1108 - 11.
198. KUTTY K.M., JAIN R.,HUANG S.N. et al.: Serum Pseudocholinesterase, High Density Lipoprotein Cholesterol as an Index of Risk for Cardiovasculer Disease, Clin. Chim. Acta. 1981; 115: 55 - 61.
199. JAIN R. et al.: Pche, HDL-C Ratio in Serum of Normal Persons of Hyperlipoproteinemies.Clin. Chem. 1983; 29(6): 1031 - 3.
200. LEHTONEN A. et al.: Levels of Serum Lipids, Apolipoproteins A-1 and B Pche Activty and Their Discriminate Values in Patient with Coronary By Pass Operation, Atherosclerosis.1986; 199: 215 -21.
201. CHU M.F. et al.: Cholinesterase in Serum and LDL of Hyperlipidemic Patient. Clin. Chem. Acta. 1978; 85: 55 - 9.
202. WETSTONE H. J., LA MOTTA R.V.: The Clinica Stabily of Serum Cholinesterase Activity. Clinical Chemistry. 1965; 11(6): 653 - 63.
203. KUTTY K.M., REDHEENDRAN R., MURPHY D.: Serum Cholinesterase Function in Lipoprotein Metabolism, Experianta. 1977; 33(4): 420 - 3.
204. CUCIANU M. et al.: Serum Pche and Ceruloplasmin in Varius Types of Hiperlipoproteinemia. Clin. Chem. Acta. 1975; 59: 19 - 27.

205. KUTTY K.M., JACOB J.C.: Serum Cholinesterase Activity in Hyperlipidemia and the in Vitro Effect of Isoniasid on Serum Cholinesterase, Canadian of Biochemistry. 1975; 50: 32 - 2.
206. KUTTY K.M., ROWDEN G., COX A.R.: Interrelationship Between Serum Beta Lipoprotein and Cholinesterase Canadian J. of Biochemistry. 1973; 51: 883 - 7.
207. BARENGHI L. et al.: Measurement of Erythrocyte Acatylcholinesterase Activity by Differential pH Technique. Ann. Clin. Biochem. 1986; 23: 538 - 45.
208. KUTTY K.M., HUANG S.N., KEAN K.T.: Pche in Obesity Hipercaloric Diet Inducet Changes in Experimental Obese Mice. Experiente. 1981; 37: 1141 - 2.
209. DIETZ A.A. et al: Colorimetric Determination of Serumcholinesterase and Its Genetics Variants By The Propiony Ithiochlin Dithiobus (Nitro benzoik acid) Procedure. Clin. Chem. 1973; 19 (11): 1309-13.
210. GANNON W.F.: Review of Medical Physiology, Librairie du Liban. 1989; 67 - 93, 436 - 58.
211. GUYTON A.C.: Textbook of Medical Physiology, Phl: W.B. Saunders Company, 1991; 42 - 59, 545 - 61.
212. NOYAN A.: Fizyoloji Ders Kitabı. Ankara: Meteksan Ltd. Sti. 1988; 666 - 86.
213. CUCIANU M., OPINCARU A., TAPALAGA D.: Similar Behaviour of Lecitin Cholesterol Acyltransferese and Pche in Liver Disease and Hyperlipoproteinemia. Clin. Chem. Acta. 1978; 85: 73 - 9.

214. TIETZ N. W., FINLEY P.R., PRUDEN E.L.: Clinical Guide to Laboratory Test, Phil: W.B. Saunders Company. 1990; 12 - 3, 96 - 7, 126 - 7, 444 - 5, 485 - 5.
215. HARAGUŞ S.N., CUCIANU M., MISSITS P.: Serum Cholinesterase and Euglobulin Lysis Time in Choronic Cor Pulmanele. Brithis Medical J. 1969; 31: 447 - 50.
216. ÖZ Y.O.: Serum psödokolinesteraz/HDL Kolesterol oranı Kardiovasküler Hastalıklarda Bir Risk faktörüdür. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.1990.
217. ELSEVIER SCIENTIFIC PUBLISHERS IRELAND LTD.: Effects of Smoking on Lipid Parameters During Therapeutic Weight Loss, Atherosclerosis. 1986; 60: 287 - 90.
218. YENSON M.: Klinik Biyokimya Laboratuvar Çalışmaları. Istanbul Üniversitesi Tıp Fak.1982; 256 - 62.
219. ARAS K.: Klinik Biyokimya, Ank: Yeni Desen Matbaası, 1964; 140 - 4.
220. İMREN A.H., TURAN O.: Klinik Tanıda Laboratuvar, Kırklaleli: Sermet Matbaası, 1985; 1 - 7.
221. HEMOGLOBİN A₁-c: Spectrofotometric Chromatografic Metd. Biosystems Marka Kit Prospektüsü. Barcelona Spain.
222. KING M.N.: Glycohaemoglobin. In: KAPLAN L.A., PESCE A.J. Clinical Chemistry. St. Luis, The C.V.Mosby Company, 1984; 1281 - 4, 1290.
223. FRUCTOSAMINE: Kit Prospektüsü, Biosystems Marka, Barcelona Spain.
224. CHOLINESTERASE:Kit Prospektüsü, Sclavo Marka, MFD.Italy.

225. CALBREATH D.F.: Clinical Chemisrty, A Fundamental Textbook, Phl: W.B.Saunders Company, 1992; 68.
226. BECKMAN SYNCHRON Cx5: Chemistry Information Manual, U.S.A. Kapak Resmi. 1990.
227. DIAGNOSTIC SYSTEMS GROUP: Synhchron Cx5 Diagnostics and Troubleshooting Guide. Brea, U.S.A. 1990.
228. OKiDATA, MICROLINE 320/321: Manual Referance Guide, New jersey. 1989.
229. TRIGLSERIDES REAGENT: Beckman Instruments, Inc. Copyright 015-246230A. Synchron Cx5 Systems Chemistry. Information Manual U.S.A. 1988.
230. CHOLESTEROL REAGENT: Beckman Instruments, Inc. Copyright 015246232C. Synchron Cx5 Systems Chemistry. Information Manual U.S.A. 1990.
231. HDL-C: Beckman Instrument, Inc. Copyright 015-248212B Synchron Cx5 Systems Chem. Information Manual. 1990.
232. LDL-C: Kit Prospektüsü. Boehringer Marka. 1988.
233. GLUCOSE REAGENT: Beckman Instrument. Inc. Synchron Cx5 Systems Chemi. Information Manual. 015-246201B. 1989.
234. KAPLAN A.L.: Carbohydrates and Metabolites. In: KAPLAN A.L., PESCE A.J. Clinical Chemistry, St. Luis: The C.V. Mosby Company, 1984; 1032 - 4.
235. MC GOWAN M.W., ARTISS J.D. and et al.: A Peroxidase Couplet Metod for the Colorimetric Determination of Serum Triglycerides, Clin Chem. 1983; 29 (3): 538-42
236. ROESCHLAU P., BERNT E., GRUBER W.: Total Cholesterol Clin. Biochem. 1974; 12: 226.

237. NAITO K.H.: Cholesterol. In: KAPLAN L.A., PESCE A.J. Clinical Chemistry. St.Luis: The C.V. Mosby Co. 1984: 1194 - 297.
238. ALLAIN C.C., POUN L.S. et al.: Enzymatic Determination of Total Cholesterol. Clin.Chem. 1974; 20(4): 470-5.
239. TIETZ N.V.: Textbook of Clinical Chemistry. Specimen Collection and Processing, Sources of Biological Variation. Phil:W.B.Saunders Co. 1986; 478 - 518.
240. ASSMANN G., SCHRIEWER H., SCHMITZ G., HAGELE E.O.: HDL-C Cholesterol, Clin.Chem. 1983; 29: 2026.
241. ASSMANN G.: Lipid Diagnostic Heute. In: GRETEN H. Lipoprotein und Herzinfarkt. Witzstrock-Verlag, Baden - Baden /West Germany. 1979; 29.
242. LEWIS P.J., LOWING R.K., GOMPertz D.: Automated Discrete Kinetic Method for Erythrocytes Acetylcholinesterase and Plasma PCHE. Clin. Chem. 1981; 27(6): 926 - 9.
243. GEORGE P.M., ABERNETY M.H.: Improved Ellman Procedure for Erythrocyte Cholinesterase. Clin. Chem. 1983; 29(2): 365 - 8.
244. MAGNOTTI R.A., EBERLY P., QUAR D.E.A. et al.: Measurement of Ache in Erythrocyte in the Field. Clin. Chem. 1987; 33(10): 1731 - 5.
245. CEFALU W.T., PARKER T.B., JOHNSON C.R.: Validty of Serum Fructosamine as Index of Short Term Glycemic Control in Diabetic Outpatients. Diabetes Care. 1988; 11(8): 662 - 8.
246. THO L.L., KOAY E.S.C., CANDLISH J.K.: Results with a Fructosamine Kit for a Group of Diabetics in South East Asia, Clin. Chem. 1987; 33(10): 1948 - 9.

247. KURT İ., KUTLUAY T., GÜLTEPE M., KARACA L.: Serum Glikozil Proteinlerinin Hızlı Kolay Ölçümü. Serum Fruktozamin Ölçümü. Gata Tıp Bülteni. 1988; 30: 973 - 86.
248. VAN DIEJEN-VISSER M.P.: Fructosamine Assays. Clin. Chem. 1986; 32: 1610.
249. BAKER J.R.: Fructosamine Assays. Clin. Chem. 1985; 31: 1550-4
250. SHEIKO M.C., BURKHART R.T., BATSAKIS J.G.: Glucose Measurement: A 1977-CAP Survey Analysis. Ann. J. Clin. Pathol. 1979; 72(2): 337 - 40.
251. NAITO K.H.: Triglycerides. In: KAPLAN L.A., PESCE J.A. Clinical Chemistry, St. Luis: The C.V. Mosby Company, 1984; 1221 - 4.
252. VAN HENDEL E., ZILVERSMITH B.D.: Micromethod for the Direct Determination of Serum Triglycerides. J. Lab. Clin. Med. 1957; 50(1): 152 - 7.
253. KESSLER G., LEDERER H.: Fluorometric Measurement of Triglycerides. I.: Shhogs L.T., Automation in Analytical Chemistry Technicon Symposium, Tarrtown N.Y. 1964-1966: 341 - 4.
254. U.S. GOVERNMENT PRINTING OFFICE: Manual of Laboratory Operation, Lipid Research Clinic Programs, Vol I. Lipid and Lipoprotein Analysis, Washington D.C.: DHEW Publ. No: NIH, 1974; 75 - 628.
255. NAITO K.H.: HDL. In: KAPLAN L.A., PESCE A.J. Clinical Chemistry, St. Luis: The C.V. Mosby Company, 1984; 1207 - 12.
256. U.S. GOVERNMENT OFFICE: Manual of Labarotory Operations, Lipid Research Clin. Program. Lipid and Lipoprotein Analtsis. :DHEW Pub No: NIH. 1974; 628 - 751.

257. ABEL L.L., LEVY B.B., BRODIA B.B., KENDAL F.E.: A Simplified Method for The Estimation of Total Cholesterol in Serum and Demonstration of Its Specificity. *J.Biol. Chem.* 1952; 195: 357 - 66.
258. EROSS J., KREUTZMANN D. and et al.: Colorimetric Measurement of Glycosylated Protein in Whole Blood Red Blood Cells, Plasma and Dried Blood. *Ann. Clin. Biochem.* 1984; 21: 477 - 83.
259. ALEYASINE H. and et al.: Agar Gel Electroforetic Determination of Glycosylated Haemoglobin Effects of Variant Haemoglobins, Hyperlipidemia and Temperature. *Clin. Chem.* 1981; 27(3): 472 - 5.
260. BAUMGART R. and et al.: An Assessment of a Microcolumn Chromatographic Method for the Measurement of HA₁. *Ann. Clin. Biochem.* 1980; 17: 101 - 4.
261. KYNOCH P.A.H., LEHMAN H.: Rapid Estimation (2.5 Hours) of Glycosylated Haemoglobin for Routine Purposes. *Lancet.* 1977; 2.
262. MESKAR A., BRAS R.L., EMEILAT M.L., MENEZ J.F.: Glycosylated Haemoglobin: Comparison Between Methods Based Upon 5-Hydroxymethyl Furfural Determination and Ion Exchange Chromatography. *Clin. Chem.* 1985; 23:197 - 202.
263. OHVOVORIOLE A.E., KUTTY J.A., JOHNSON T.O.: Influence of Methodology on Glycosylated Haemoglobin Values in Nigerian Subject with Sick Cell Haemoglobinopathy. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 1984; 14(4): 265 - 9.
264. PARKER K.M., ENGLAND I.D., COSTA I.D., HESS R.I., GOLDSTEIN D.E.: Improved Colorimetric Assays for Glycosylated Haemoglobin. *Clin. Chem.* 1981; 27(5): 669 - 72.

265. PECORARO R.E. and et al.: Comparison of a Colorimetric Assay for Glycosylated Haemoglobin with Ion Exchange Chromatography. Diabetes.1979; 28: 1120-5.
266. SHARMA K., PATTABIRAN T.N., RAI K.B.: A Short Duration Colorimetric Method Based on Phenol Sulfuric Acid the Estimation of Glycosylhaemoglobin. Biochem. Med. 1984; 31: 65 - 72.
267. STANDEFER J.C., RATON R.P.: Evaluation of a Colorimetric Method for Determination of Glycosylated Haemoglobin. Clin. Chem. 1980; 29(1): 135 - 140.
268. YATSCOFF R.W. and et al.: Evaluation on or an Affinity Chromatographic Procedure for the Determination of Glycosylated Haemoglobin. Clin Chem. 1983; 15: 212.
269. GÜLBAHER K., GEZER S., SEVERCAN F.: Glikolize Hemoglobin Düzeylerinin Kolon Kromatografisi ve Kolorimetrik Yöntem ile Değerlendirilmesi. Anadolu Tıp Dergisi. 1989; 12(2): 65 - 71.
270. YAĞLI E., BAYINDIR O., ERSÖZ B.: Glikozil Hemoglobin Tayininde Kolorimetrik Bir Yöntem. Ege Ün. Tıp D. 1989; 28(5): 2275 - 2280.
271. YENİSOY Ç., GÜNERLİ A., ARKAN A.: Serum Psödokolinesteraz Aktivitesinin Muhtelif Yöntemlerle Tayini. Ege Ün. Tıp Fak. Dergisi. 1989; 4(28): 1797.
272. LEUTENEGGER M. et al.: Hemoglobines Glycosylees et Diabete Sucre. Diabete Metabolisme. 1982; 8: 249 - 63.
273. GUYTON A.C.: Textbook of Medical Physiology, 7ed. W.B. Saunders Co. Çeviri: Gökhan N., Çavuşoğlu H., Tıbbi Fizyoloji. İstanbul Merc Yayıncılık. 1986; Cilt II. 234, 1132.

274. BERKOW R.:The Merc Manuel of Diagnosis and Therapy.14eds
San Diego. Rahway: Merc Co.Inc. 1982; 1037.
275. WALLACH J.: Interpretation of Diagnostic Tests. Little
Brown and Company, Boston. 1992. Çeviri: TUZCU M.,
TUZCU S. Teşhiste Laboratuvar Testleri. İstanbul:
Yüce Yayınları, 1992; 107 - 21.
276. AKÖZ M.: Diabetlilerde Fruktozamin ve Bazı Lipid
Parametrelerinin Araştırılması ve Normallerle
Karşılaştırılması. Selçuk Ün. Tıp Fak. Konya.
Uzmanlık Tezi, 1990.
277. DOUBRESE J.C. et al.: The Usefulness of Fructosamine
Detemination in Diabetic Patients and its Relation
Metabolic Control. Diabet Metab. 1987; 13: 217 -21.
278. TAGA Y., DINLER N., ÖZKAN K.: Diabetes Mellitusta Lipid
Metabolizmasının Genel Olarak İncelenmesi. Uludağ
Üni.Tıp Fakültesi Dergisi. 1984; 11 (1): 41 - 8.
279. BOLAC V., ŞENDAĞ D., AYYILDIZ M., YAYLA A., ŞENDAĞ H.:
Diabetiklerde Serum Fruktozamin ve Fibrinojen De_
ğerlerinin Kan Glikozu İle İlişkisi.Klinik Gelişim.
1991; 4: 978 - 9.
280. ÇAĞLAYAN A.: Obez ve Tip II D.M'lu Kişilerin Bazı Lipid
ve Hormon Değerlerinin Normallerle Karşılaştırılma_
sı. Selçuk Ün.Tıp Fak. Biyokimya Anabilim D.1987.
281. WEST K.M., KALBFLEISCH J.M.: Influence of Nutritional
Factors on Prevalence of Diabetes.Diabetes.
1971; 20: 99 - 108.
282. REPORT OF THE NATIONAL COMMISSION ON DIABETES.: Vol III.
Washington, DC U.S. Gov. Prington Office.
DHEW publ no: 1976; 76 - 1021.

283. KANNEL W.B. et al.: Health and Obesity. In: CONN H.L. DE FELICE E.A., KAO P. eds. New York. 1983; 1 - 19.
284. ALBERT K.G., BOUCHER B.J., HITMAN G.A., TAYLOR R.: Diabetes Mellitus , In: COHEN R.D., LEWIS B., ALBERTI K.G., DENMAN A.M. eds. The Metabolic and Molecular Basis of Acquired Disease, Vol I. Phil: W.B. Saunders Co, 1990; 801 - 25.
285. ALP H., MOVALILAR S.: Endokrin Hastalıklar, Istanbul: Baguda Basın Yayın Dağıtım. 1987; 225.
286. GORPE A., GORPE U.: Pratik Endokrinoloji. Istanbul: Ermete Matbaası. 1987; 198 - 9.
287. TIETZ N.W., LOGAN N.M.: Appendix. In: TIETZ N.W., Textbook of Clinical Chemistry, W.B.Saunders Co. 1986; 1816.
288. EIZENBERG S., HEISS G. and et al.: Comparison of Plasma Lipids, Lipoproteins and Dyslipoproteins in Israel and United States, The Lipids Research Clinics Program Prevalence Study, Elsevier, Ireland, Atherosclerosis. 1986; 63 - 84.
289. ROBERT B.C.: Abnormal Composition of High Density Lipoproteins in Non Insulin Dependent Diabetics. Diabetes. 1983; 17: 301.
290. SJOBERG S. et al.: Serum Lipid ve Lipoprotein Levels IN Longterm IDDM. Acta Med. Scand. 1987; 222: 445 -51.
291. KELESTİMUR F.: Diabetes Mellitus ve Lipid Metabolizması. Bilim Dialog. 1991; 4: 9 - 11.
292. GUAL L.F.V., LEEUW I.H.D.: Effects of Smoking on Lipid Parameters During therapeutic Weight Loss. Atherosclerosis. 1986; 60: 287 - 290.

293. HOWARD B.W., SAVAGE P.J. et al.: Evidance for Marked Sensitivity to the Antilipolytic Action of Insulin in Obese Maturity Onset Diabetics. *Metabolism*. 1979; 28: 744 - 50.
294. LATNER A.L.: Cantarow and Trumper. *Clin. Biochem*. Seventh Edition. Phl: W.B. Saunders. 1975; 1, 190.
295. UGNER H.R., FOSTER W.D.: Diabetes Mellitus. In: William' s Textbook of Endocrinology. Eds. Wilson D.J., Foster W.D., Phl: W.B.Saunders Co. 1985; 1018.
296. DUNN F.L. et al.: The Effects of Diabetic Control on VLDL Triglycerid Metabolism in Patients With Noninsulin Dependent D.M. and Hypertriglyceridemia. *Metabolism*. 1984; 33: 117 - 123.
297. PFEIFER M.A. et al.: The Response of Plasma Triglyceride Cholesterol and Lipoprotein Lipase to Treatment in Noninsulin Dependent Diabetic Subjects without Familial Hypertriglyceridemia. *Diabetes*. 1983; 32: 525 - 31.
298. BOZ M., HATEMI H., ve ark.: Tip II Diabetlilerde Lipoprotein Fraksiyonlarındaki Kolesterol Düzeyle_ rinin Diabet Ayar Durumu ve Komplikasyonlarla İlişkileri. *Klinik Gelişim*. 1991; 4: 1148 - 52.
299. TASKINEN M.R. et al.: Effects of NIDDM on VLDL Triglyceride and Apolipoprotein B Metabolism. *Studies Before and After Sulfonylurea Therapy*. *Diabetes*. 1968; 35: 1268 - 77.
300. LAAKSO M., PYORALA K.: Lipid and Lipoprotein Abnormalites in Diabetic Patient with Peripheral Vasculer Disease. *Atherosclerosis*. 1988; 74: 55 - 63.
301. VURAL Ö.: Diabetes Mellitusta Ateroskleroz, *Trakya Ün. Tıp Fakültesi Dergisi*. 1987; 4(2-3): 313 - 21.

302. PAN-X.L., CHEUNG M.C. et al.: Abnormal Composition of Apoproteins C-I, C-II, C-III in Plasma and VLDL and Noninsulin Dependent Diabetic Chinese. Clin. Chem. 1986; 32(10): 1914 - 20.
303. BERGMAN M., GIDEZ L.I., EDER H.A.: HDL Subclasses in Diabetes. Am.J. Med. 1986; 81: 488 - 92.
304. ORHAN Y., ARAL F., SENCER E. ve ark.: İkinci Kuşak Sülfanülüre Bileşiklerinden Glibornurid'in Plasma Lipidlerine Etkisi. Ist. Ün. Tıp Fakültesi Dergisi. 1991; 54: 245 - 52.
305. FREDIWOLD W.T., LEVY R., FREDRICSON D.S.: Estimation of the Concentration of LDL-C in Plasma Without Use of the Preprative Ultracentrifuge. Clin. Chem. 1972; 18(6): 499 - 502.
306. CARVAJAL F., QESADA X., GONZALES P.: High Density Lipoprotein Cholesterol in Insulin Dependent Diabetic Children. Acta Diabet Lat. 1983; 20: 289 - 95.
307. RUBBA P. et al.: Plasma Lipoproteins and Lipoprotein Lipase in Young Diabetics with and Without Ketonüria. J.Endocrinol Invest.1985; 8: 433 - 36.
308. DAS S., TRIPATHY B.B., SAMAL K.C., PANDA N.K.: Plasma Lipids and Lipoproteins Cholesterol in Undernourished Diabetic Subjects and Adults with Protein Energy Malnutrition. Diabetes Care. 1984; 7(6): 579 - 86.
309. ETO M., WATANABE K. et al.: Increased Frequency of Apolipoprotein E4 Allele in Type II Diabetes with Hypercholesterolemia. Diabetes. 1987; 36: 1301 - 6.
310. BARRET-CONNOR E., WITZTUM J., HOLDBROOK M.: A Community Study of High Density Lipoproteins in Adult Noninsulin Dependent. Am.J.Epidemiol. 1983; 117: 186-92.

311. BRIONES E.R., MAO S.J.T. et al.: Analysis of Plasma Lipids and Apolipoproteins in Insulin Dependent and Noninsulin Dependent Diabetics. *Metabolism*. 1984; 33: 42 - 9.
312. HUGNES T.A. and et al.: Effects of Insulin Therapy on Lipoprotein in Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus. *Atherosclerosis*. 1987; 67: 105 - 14.
313. GUNNARSON R., HENRICSON P.N. et al.: Serum Lipid and Lipoprotein Levels in Female Type I Diabetics.: Relationships to Aerobic Capacity and Glycemic Control. *Diabete Metab.* 1987; 13: 417 - 21.
314. BARBARA H.V. et al.: Integrated Study of LDL Metabolism in NIDDM. *Metabolism*. 1987; 36(9): 870-7.
315. DUNN F.L.: Treatment of Lipid Disorders in Diabetes Mellitus. *Med. Clin. North Am.* 1988; 72: 1379 - 98.
316. PACY P.J. et al.: Differences in Lipid and Lipoprotein Levels in White Black and Asian NIDDM with Hypertension. *Diabetes Res.* 1987; 4: 187 - 193.
317. GREENFIELD M.S. et al.: Lipid Metabolism in Noninsulin Dep. D.M. *Arch. Intern. Med.* 1982; 142: 1498 -500.
318. KENNEDY L. et al.: Nonenzimatically Glycosylated Serum Protein in Diabetes Mellitus: An Index Short Term Glycemia. *Diabetologia*. 1981; 21: 948.
319. GEBELA A.: Fructosamine Level in Blood Serum of Patients with D.M. Type I in Different Stages of the Disease *Materia Medica Polona Fasc.* 1988; 4(68): 258 - 61.
320. BAKER J., METCALF P.: Fructosamine Test Plus, a Modified Fruc. Assay Evaluated. *Clin. Chem.* 1991; 37(4): 552-6

321. DOMINICZAK M.H. et al.: Interrelationships Between the Level of Fructosamine, Glycosylated Serum Protein and Glycosylated Haemoglobin in Normal and Diabetic Subjects. Clin. Chem. 1986; 32(6): 1037.
322. WINDELER J., KOBBERLING J.: Fructosamine Assays in Diagnosis and Control of Diabetes Mellitus Scientific Evidence for Its. Clin. Usefulness. J.Clin. Chem. Clin.Biochem. 1990; 28: 129 - 138.
323. YENICE N., KAPLAN A., BATUN S., CANORUÇ N.: Diabetes Mellituslu Hastalarda Kan Glikozu Fructozamin ve HemogLobin A_{1c} İlişkileri. Dicle Tıp Bülteni. 1991; 18: 76 - 80.
324. DONALD S., YOUNG M.B., EDWARD W.B.: Specimen Collection and Processing; Sources of Biological Variaton. Tietz N.W. Text of Clinical Chemistry, Ph1: W.B. Saunders Company, 1986; 504
325. BROUSOLLE C., TRICOT F., GARSIO I., ORGIAZZI J.: Evaluation of the Fructosamine Test in Obesity: Cosequences for the Assesment of Past Glycemic Control in Diabetes. Clinical Chemistry. 1991; 24: 203 - 9.
326. BOUCHER B.J.: A Collborative Study of the Measurement of Glycosylated Haemoglobin by Several Methods in Seven Laboratories in the United Kingdom. Diabetologia. 1983; 24: 265 - 71.
327. YAMANOUCHI et al.: Comparison of 1.5-Anhydroglucitol HA_{1c} Fructosamine for Detection of D.M.Diabetes. 1991; 40: 52 - 7.

328. PETERSON C.M. et al.: A Comparison Evaluation of Glycosylated Haemoglobin Assays: Feasibility of Referanses, Standarts. *Diabetologia*. 1984; 26: 214-7
329. JURY D.R., BAKER J.R., DUNN P.J.: Clinical Importance of the Reversibl Fraction of HemoglobinA_{1-c} in Type II D.M. *Diabetologia*. 1983; 25: 313 - 5.
330. GUILLAUSSÉAU P.J. et al.: Glycosylated Haemoglobin: Short and Long Term Variation During the Treatment of Diabetes Mellitus. *Vie Medicale*. 1983; 64(11): 479 - 83.
331. BAGDADE J.D. et al.: Whole Plasma and HDL Subfraction Surface Lipid Composition in IDDM Men. 1989; 38(10): 1226 - 30.
332. WEBER H.: Cholinesterase Expected Values. *Otsch. Med. Wschr.* 1966; 91: 1927.
333. MAGNOTHI R. et al.: Field Measurement of Plasma and Erythrocyte Cholinesterase. *Clin. Chim. Acta*. 1988; 315: 315 - 32.
334. GÜVEN K. ve ark.: Tarım İşçilerinde Kolinesteraz Düzeyleri. *Ondokuz Mayıs Ün. Tıp Fak. Dergisi*. 1989; 6(1): 11 - 19.
335. KING J.: Cholinesterase EC(3.1.1.8.). In: Curtius H., Poth M. *Clin. Biochem. Vol II*. Walter de Gruyter, Berlin 1974; 1161 - 4.
336. AREEKUL S. et al.: Erythrocyte Acetylcholinesterase Activity in Patient with Congenital Heart Disease. *J. Med. Ass. Thailand*. 1984; 67(5): 310 - 2.
337. VORHAUS L.J., KARK R.M.: Serum Cholinesterase in Health Disease. *American J. of Medicine*. 1953; 707 - 19.

338. ROTH M.: Enzymes. In: Curtius H., Roth M. Clin. Biochem. Vol II. Walter de Gruyter, Berlin. 1142 - 3, 1974.
339. LAPEGE L. et al.: Total Cholinesterase in Plasma. Biological Variaton and Reference Limits. Clin. Chem. 1985; 31(4): 546 - 550.
340. THOPSON J.C., WHIITTAKER M.: Pseudocholinesterase Avtivity in Thyroid Disease. J.Clin. Path. 1965; 18: 811 3.
341. KAYAALP O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt III. Ank: Feryal Matbaa. 1989; 2160 - 70.
342. TAYLOR P. et al.: The Pharmacological Basis of Theropatic. Vol I. Copyright, N.York: Pergamun Press, 1991; 131 - 147.
343. WALLACH J.: Interpretation of Diagnostic Test. Boston: Little Brown and Co.1978; 13(63): 305 - 309.
344. AUGUSTISSAN K.B., ERIKSSAN H.: A New Approach to Determining Cholinesterase Activities in Samples of Whole Blood. Clin Chim.Acta. 1978; 89: 239 - 52.
345. WEHLING K. et al.: Determination of Cholinesterase in Whole Blood Using. The Compur M 2000 Photometer. Clinical Chemistry. 1984; 30(6): 1060.
346. OKABE H., SAGESAKA K., NAKAJIMA N.: New Enzymatic Assay of CholinesteraseActivity. Clinica Chemica Acta. 1977; 80: 87 - 94.
347. GARRY P.J.: A Micro Method for Serum Cholinesterase. Clinical Chemistry. 1965; 11(2): 91 6.

348. ABERNETHY M.H., FITZPERALD H.P., AHM K.M.: An Enzymatic Method for Erythrocytes Acetylcholinesterase. Clinical Chemistry. 1988; 34(6): 1055 - 7.
349. FROST P.H., VERTER J., MILLER D.: Serum Lipid and Lipoprotein After Myocardial Infarc. Associations with Cardiovascular Mortality and Experience in the Aspirin Myocardial Infarction Study. Am. Heart Jour. 1987; 113: 1356 - 54.
350. SCHIERF G., ARAB L., OSTER P.: Influence of Diet on HDL. The Amer J. of Cardiology. 1983; 52(4): 17B.
351. KANNEL W.B.: Cholesterol and Risk of Coronary Heart Disease and Mortality in Men. Clinical Chemistry. 1988; 34(8B): B53 - 59.
352. ÖZ O.Y.: Koroner Kalp Hastalarında Plasma ve Eritrosit İçi Kolinesteraz Enzimi Düzeyleri Bazı Lipid Parametreleriyle İlişkisi. Selçuk Ün. Tıp Fak. 1992.