



**T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
Biyokimya ANABİLİM DALI**

**Metabolik Sendromlu Hastalarda Tiroid Fonksiyonları, PAPP-A ve Serum  
Amiloid A Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

**Dr. Ahmed Yahya İsmel İsmel**

**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI  
Yüksek Lisans TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Duygu KUMBUL DOĞUÇ**

**Bu Tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri  
Koordinasyon Birimi tarafından 4927-YL1-17 proje numarası ile  
desteklenmiştir**

**Tez. No: .**

## KABUL ve ONAY SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 17/11/2017

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Duygu KUMBUL DOĞUÇ

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyokimya AD



Üye : Yrd.Doç.Dr. İbrahim KILINÇ

Mecmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyokimya AD



Üye : Yrd. Doç. Dr. Hakan KORKMAZ

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD



ONAY: Bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Doç.Dr.Mustafa KAYAN

Enstitü Müdürü

## BEYAN

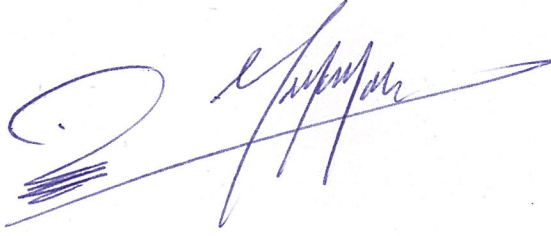
“Metabolik Sendromlu Hastalarda Tiroid Fonksiyonları, PAPP-A ve Serum Amiloid A Düzeylerinin Değerlendirilmesi” adlı Yüksek Lisans tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Ad Soyad

Dr. Ahmed Yahya Ismeel Ismeel

İmza



Danışman

Ad Soyad

Doç. Dr. Duygu KUMBUL DOĞUÇ

İmza



## TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamda; öncelikle danıőmanım Doç. Dr. Duygu KUMBUL DOĞU'a, araştırma laboratuvarlarında uzun uğraőlarla bana destek olan asistan arkadaőlarım Dr. İter İLHAN, Dr. Halil İbrahim BÜYÜKBAYRAM, Dr. Seden SERT ZAYIF, Dr. Mustafa BOZKURT, Dr. Seda KARAHAN, Dr. Sönmez ŐEVİK'e teşekkür ederim.

Tez hastalarımı toplamamda yardım ve desteklerinden dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Dr. Burcu Meryem ATAK ve Dr. İsmail Hakkı ERSOY'a ve istatistiksel değerlendirmelerde destek olan Prof. Dr. Hikmet ORHAN 'a teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

BEYAN .....	i
TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ .....	v
TABLolar DİZİNİ .....	vii
RESİMLER DİZİNİ .....	i
GRAFİKLER DİZİNİ .....	ii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Metabolik Sendrom (MetS) .....	3
2.1.1. Prevalans .....	3
2.1.2. Metabolik Sendrom Tam Kriterleri .....	4
2.1.3. Metabolik Sendrom Bileşenleri .....	5
2.1.3.1. İnsülin Direnci .....	5
2.1.3.2. Obezite .....	6
2.1.3.2.1. Obezite ile ilişkili sağlık riskleri ve tıbbi komplikasyonlar .....	6
2.1.3.2.2. Metabolik Sendrom, Obezite ve Kardiyovasküler Hastalıklar .....	7
2.1.3.3. Hipertansiyon .....	7
2.1.3.4. Dislipidemi .....	8
2.1.3.5. Endotel Disfonksiyonu .....	8
2.1.3.6. İnflamasyon .....	8
2.1.3.7. Hiperkoagülabilité .....	9
2.2. Plasenta Associated Plazma Protein-A (PAPP-A) .....	9
2.3. Serum Amiloid A (SAA) .....	10
2.4. Tiroid Hormonları .....	11
2.4.1. Tiroid Bezi .....	11
2.4.2. Tiroid Hormonlarının Sentezi ve Metabolizması .....	11
2.4.3. Hormonlarının Klinik Önemi .....	12
2.4.3.1. Hipotiroidi .....	12
2.4.3.2. Hipertiroidizm .....	12
2.4.3.3. Otoimmün Tiroid Hastalıkları .....	13

2.4.4. Tiroid Otoantikörleri .....	13
2.4.4.1. Tiroglobulin Antikoru (Anti Tg).....	13
2.4.4.2. Tiroid Peroksidaz Antikoru (Anti-TPO) .....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	14
3.1. GEREÇ .....	14
3.1.1. Vaka Seçimi .....	14
3.1.2. Numunelerin alınışı ve hazırlanması.....	15
3.1.3. Kullanılan malzeme ve cihazlar .....	15
3.1.4. Kullanılan reaktif malzemeleri.....	18
3.2. Yöntem.....	19
3.2.1. Serum Amyloid A (SAA) tayini .....	19
3.2.2. İnsülin, PAPP-A ve Anti TPO Tayini.....	20
3.2.3. Serbest T3, Serbest T4 ve TSH Tayini.....	21
3.2.4. Glukoz ve HbA1c tayini .....	22
3.2.5. Total kolesterol, total trigliserid ve HDL kolesterol tayini .....	23
3.3. İstatistiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇ.....	39
ÖZET .....	40
ABSTRACT.....	41
8. KAYNAKLAR .....	42

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	:Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
AgRP	:Agouti Related Protein
AKS	:Akut Koronar Sendrom
AMİ	:Akut Miyokard Infarktüsü
Anti TG (TgAb)	:Antitiroglobulin
AntiTPO	:Anti-tiroperoksidaz
ATP	:Adenozin trifosfat
CK	:Kreatinin Kinaz
CRP	:C-reaktif protein
DIT	:Diiyodotironin
DM	:Diabetes Mellitus
DM	:Diabetes Mellitus
HDL	:Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HOMA.IR	:Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
I	:İyodür
ICAM	:Intercellular Adhezyon Molekülü
IGF-1	:İnsülin-Benzeri Büyüme Faktörü-1
IL-1	:İnterleukin 1
IL-6	:İnterleukin 6
KAH	:Koroner arter hastalığı
LDL	:Düşük yoğunluklu lipoprotein
LPS	:Lipopolisakkarid
MetS	:Metabolik Sendrom
MIT	:Monoiyodotironin
MPO	:Myeloperoksidaz
NCEP	:Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NO	:Nitrik Oksit
PAI	:Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PAI-1	:Plazminojen Aktivatör İnhibitor-1

PGI2	:Prostoglandin I 2
proMBP	:Eozinofilik Major Basic Protein
SAA	:Serum amiloid A
ST3	:Serbest Triiyodotironin
ST4	:Serbest Tiroksin
SYA	:Serbest Yağ Asitleri
TEKHARF	:Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TF	:Doku Faktörü
Tg	:Tiroglobülin
TG	:Trigliserit
TGF	:Transforming Growth Factor
TNF-alfa	:Tümör Nekroz Faktör-Alfa
TpA	:Doku Plazminojen Aktivatörü
TSH	:Tirotropin Stimulating Hormon
VCAM	:Vasküler Hücre Adhezyon molekül
VEGF	:Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKI	:Vücut kitle indeksi
VLDL	:Çok düşük yoğunluklu lipoprotein



## TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Metabolik Sendrom açısından taramada kullanılan parametreler. ....	26
Tablo 2. Hasta ve Deney grubunda Tiroid, Fonksiyon testleri, PAPP-A ve SAA düzeyleri...	29
Tablo 3. TEMD MetS tanı kriterleri. ....	32



## RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. BECKMAN Coulter AU5800 biyokimya otoanalizörü. ....	16
Resim 2. Roche Cobas 6000 E 411 hormon otoanalizör. ....	16
Resim 3. Beckman Coulter Unicel DxI 800 hormon otoanalizörü. ....	17
Resim 4. ELİSA okuyucu : Microplate Reader-6000. ....	17
Resim 5. Rayto Strip Washer Elx50. ....	18
Resim 6. Assay Max' Serum Amiloid A ELISA kiti. ....	20
Resim 7. İnsülin kiti. ....	20
Resim 8. Anti TPO Kiti. ....	20
Resim 9. PAPP-A Kiti. ....	21
Resim 10. TSH Kiti. ....	21
Resim 11. fT3 Kiti. ....	21
Resim 12. fT4 Kiti. ....	22
Resim 13. HbA1c Kiti. ....	23
Resim 14. Glukoz Kiti. ....	23
Resim 15. Total kolesterol Kiti. ....	25
Resim 16. Trigliserid Kiti. ....	25
Resim 17. HDL kolesterol Kiti . ....	25

## GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Bireylerin kilo, VKİ, boy.....	27
Grafik 2. Bireylerin sistolik ve diastolik kan basıncı.....	27
Grafik 3. Bireylerin açlık kan şekeri, insülin ve insülin.....	28
Grafik 4. Serum total trigliserid ve total kolesterol düzeyleri .....	28
Grafik 5. Tiroid fonksiyon testleri.....	29
Grafik 6. Anti-TPO seviyeler.....	30
Grafik 7. Serum PAPP-A ve SAA düzeyleri.....	30
Grafik 8. Hasta Grubu ve Kontrol Grubu PAPP-A, SAA, tiroid fonksiyon testleri (ST3, ST4, TSH) ve Anti-TPO düzeyleri.....	31
Grafik 9. Hasta Grubu ve Kontrol Grubu kan glukoz düzeyi, HbA1C, total lipid profili düzeyleri.....	32
Grafik 10. Hasta Grubu ve Kontrol Grubu LDL ve HDL kolesterol düzeyi.....	34
Grafik 11. Hasta Grubu ve Kontrol Grubu HbA1C ve LDL kolesterol düzeyi.....	36
Grafik 12. Hasta Grubu ve Kontrol Grubu tiroid antikorlarının ve tiroid fonksiyon testlerinin.....	37

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik sendrom (MetS), insülin direnciyle başlayan, santral obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus tablosunun temelini oluşturduğu ve bu duruma dislipidemi ve hipertansiyonun eklendiği bir endokrinopatidir. Bu bileşenler koroner arter hastalığı açısından ciddi risk faktörleri topluluğudur (1).

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilen MetS sıklığı coğrafi ve etnik açıdan farklılık göstermekle ve yaş ve cinsiyet özelliklerine göre de değişmekle birlikte tüm dünyada bir artış göstermekte ve birçok ülkede erişkin popülasyonun % 20 ile % 30'unu etkileyen bir pandemi olarak kabul edilmektedir (2, 3).

Günümüze kadar MetS'un tüm bileşenlerinin etyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktör tanımlanmamış ancak MetS'nin etyopatogenezinde üç olayın net olarak yer aldığı belirtilmiştir, bunlar obezite, yağ dokusu kaynaklı sitokin ve hormonlarda sekresyon değişiklikleri, insülin direnci ve bağımsız faktörler (vasküler, hepatik ve immünolojik kökenli moleküller gibi) şeklinde sıralanabilir (1). Bu açıdan bakıldığında yağ dokusu kaynaklı sekretuar değişikliklerin ve/veya yarattıkları etkilerin ölçülmesi ile MetS açısından sürecin yorumlanmasında prediktif veya prognostik yaklaşım söz konusu olabilecektir.

Plasenta Associated Plasma Protein-A (PAPP-A), spesifik bir proteazdır ve substratı IGFBP-4'dür. PAPP-A, IGFBP-4'ün degradasyonunu sağlayarak ve IGF'nin IGFBP-4'ten ayrılmasına aracılık eder. Serbest kalan IGF'nin büyüme ve gelişme üzerine etkisi ön plana çıkar. PAPP-A, bu süreçte IGF'ye lokal proliferatif cevabı (ateroskleroz patogenezi ve progresyonunda IGF'nin rolü ve aktivitesi) düzenler (4).

Serum Amiloid A (SAA), karaciğer tarafından sentezlenen ve hızla tepki veren bir akut faz reaktanıdır. Dolaşımında HDL3 ile kompleks oluşturan polimorfik bir apolipoprotein olan SAA serum düzeyi, C reaktif proteine (CRP) benzer şekilde, iltihap uyarısından sonraki saatler içinde hızla artar. Ayrıca vücut kitle indeksinin (VKİ) artışı ile ilişkili olarak adipozitetlerden de salınan, obezite ile ilişkili inflamatuvar süreç ile direk ilişkilendirilen ve artık adipokin olarak kabul edilen bir proteindir (5, 6).

Tiroid hormonlarının lipid ve glukoz metabolizması, kan basıncı ve enerji kullanımı üzerine pleiotropik etkileri vardır. Tiroid disfonksiyonu kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdür (7). TSH'nin de olumsuz yönde lipid metabolizma değişiklikleri ile ilişkili olduğu da ortaya konmuştur (8, 9). Tiroid disfonksiyonu ve MetS en sık karşılaşılan iki endokrinopatidir ve anlamlı mortalite ve morbidite düzeyleri ile ilişkilendirilirler. Bu iki klinik tablonun iç içe girişi her iki klinik tabloyu da hızlandıracaktır (10). Tiroid otoimmunitesi de günümüzde görülme sıklığı artmış klinik bir durumdur. Obezite ile yüksek TSH, yüksek leptin, tiroid otoimmunitesi, tiroid morfoloji ve yapısında değişiklik ve subklinik/klinik hipotiroidizm gelişimi olabileceği öne sürülmüştür (11). Ancak literatürde MetS komponentleri ve tiroid otoimmunitesi üzerine veriler hala kısıtlıdır.

Çalışmamızda MetS tanısı almış hastalarda PAPP-A, SAA ve tiroid fonksiyon testleri (ST3, ST4, TSH) ve Anti-TPO düzeylerini değerlendirdik. MetS zemininde oluşan kronik inflamatuvar sürece cevaben MetS vakalarında PAPP-A ve SAA'nın düzeylerinde oluşabilecek değişiklikleri değerlendirmeyi amaçladık. Diğer taraftan önemli bir MetS bileşeni olan santral obezitenin neden olabileceği tiroid otoimmunitesi ya da tiroid otoimmunitesi sonucu oluşabilecek obezitenin tiroid fonksiyon testleri ve Anti-TPO düzeylerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Metabolik Sendrom (MetS)

İlk kez 1988'de Reaven tarafından tanımlanmış olup, periferik insülin direnci, santral obezite, dislipidemi, inflamasyon ve polikistik over hastalığı gibi bir çok kardiyovasküler risk faktörünü içeren ve ateroskleroz gelişiminde hızlanma ile seyreden bir klinik tablodur. MetS, günümüze kadar 'İnsülin direnci sendromu', 'Ölümcül kuartet', 'Sendrom X', 'Sendrom X artı' gibi çeşitli isimlerle de anılmıştır (12, 13).

#### 2.1.1. Prevalans

MetS prevalansı, yaş ve etnik kökene göre farklılık göstermekte ve farklı sayısal veriler söz konusu olmakla beraber Amerika'daki yetişkinlerde % 25, çocuklarda % 4-5 olduğunu belirten prevalans çalışması mevcuttur (14). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III verilerine göre ise MetS prevalansı erkeklerde % 34, kadınlarda % 35 şeklinde yayınlanmıştır. Kırkbeş-kırkdokuz yaş grubundaki yerli kadınların % 60'ı ve yerli erkeklerin % 45'i olacak şekilde dünyada en yüksek MetS prevalansına sahip etnik grubun Amerikan yerlileri olduğu saptanmıştır (12, 15). KAH geliştiren bireylerin % 53'ünün aynı zamanda MetS hastası olduğu saptanmıştır (16).

Ülkemizde MetS prevalansı ile ilgili veriler Türk Erişkinlerinde Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri (TEKHARF) araştırmasına dayanmaktadır. Otuz yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide yapılan taramada erkeklerin % 31'inde, kadınlarda % 43'ünde MetS olduğu tesbit edilmiştir. 1990 yılında yaklaşık % 24,4 olan MetS prevalansı, on yıllık süreç sonunda % 36,2'ye yükselmiştir. Bu artışın her iki cinsiyette ve tüm yaş gruplarında belirgin olduğu ortaya konmuştur (5).

2010 yılında MetS Derneği tarafından yapılan Türkiye Sağlık Çalışması (PURE TÜRKİYE; Prospective Urban Epidemiological Study)'nda 4057 birey taranmış ve bel çevresi erkeklerde > 94 cm, kadınlarda ise > 80 cm kriter olarak alınmıştır. Buna göre kadınlarda MetS sıklığı %43,5, erkeklerde ise %41,4 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada, yaş arttıkça MetS sıklığının da arttığı bildirilmiş, 60-64 yaşlarındaki bireylerde MetS sıklığının %57,7 olarak

saptanmıştır. Bu çalışmada bir başka özellik kadınların %63,6'sının, erkeklerin %34,5'inin obez olduğunun saptanmasıdır (17, 18).

### 2.1.2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Günümüze kadar MetS için farklı kuruluşlar (Dünya Sağlık Örgütü, Uluslar arası Diabet Cemiyeti gibi) tarafından birbirine benzer olmakla beraber nüanslarla ayrılan tanımlama ve tanı kriterleri oluşturulmuştur (12). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1999'da MetS tanı kriterlerini belirlerken çeşitli bileşenler belirlemiştir; diyabet/ yüksek açlık glikozu/ glikoz intoleransı varlığı veya insülin direnciyle birlikte yüksek kan basıncı ( $> 140/90$  mmHg), hiperlipidemi (trigliserid düzeyi  $>150$  mg/dL), santral obezite (bel-kalça oranı: erkeklerde  $> 0,9$ , kadınlarda  $> 0,85$ ) ve mikroalbuminüriden en az ikisinin varlığı şeklinde tanımlamıştır (19).

Dünya Sağlık Örgütü, MetS tanısında kullanılması planlanan glikoz intoleransını tanısını oral glikoz tolerans testine (OGTT) dayandırmış ayrıca normal OGTT sonucu olsa bile insülin direncinin değerlendirilmesi (HOMA) gerektiğini bildirmiştir (24).

National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII) MetS tanımı ve tanı kriterleri açısından günümüzde en yaygın olarak esas alınan kaynaktır. DSÖ'nün tanı kriterlerine benzemekle beraber küçük farklar vardır. DSÖ'nün tanı kriterlerinden farklı olarak NCEP-ATPIII'e göre MetS tanımlamasında insülin direncinin gösterilmesine gerek yoktur, tanı kriterlerinden biri VKİ yerine bel çevresidir ve mikroalbuminüri tanı kriterleri arasında kullanılmaz (12).

Ülkemizde ise Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği'nin (TEMED) 2005'de yayınladığı MetS tanı kılavuzunda; insülin direncini de içeren 1998'de DSÖ'nün yayınladığı tanı kriterleri ile, Uluslararası Diabet Federasyonu'nun 2005 yılında yayınladığı MetS kılavuzlarından yararlanarak bir tanı kılavuzu oluşturmuştur (20). Bu kılavuzda MetS tanı kriterleri; Aşikar Diyabet/ bozulmuş glikoz toleransı (BGT)/ veya insülin direnci ile birlikte yüksek kan basıncı ( $> 140/90$  mmHg), hiperlipidemi, santral obezite (bel-kalça oranı: erkeklerde  $> 0.9$  kadınlarda  $> 0.85$ ) veya mikroalbuminüriden en az ikisinin varlığı gerekmektedir (21).

### 2.1.3. Metabolik Sendrom Bileşenleri

#### 2.1.3.1. İnsülin Direnci

İnsülin pankreasın beta hücrelerinde sentezlenip salınan peptid yapılı bir hormondur (22). Gıda alınımı ile beraber kan şekerinin yükselmesi ve şekerin GLUT-2 aracılı pankreasa alınımının ardından pankreas beta hücrelerinden insülin sekresyonu olur (22, 23). İnsülin öncelikle karaciğer, kas ve yağ dokusu üzerine etkilidir. Kas ve yağ dokusunun glukoz transportı (GLUT-4) insüline bağımlıdır ve kan şekerinin 2 saat içinde normal düzeylere düşürülebilmesi için bu iki dokunun glukozu hızla alabilmesi gereklidir. İnsülin hedef dokuda etkisini membrana lokalize tirozinkinaz reseptörleri üzerinden gösterir (22, 23).

İnsülin direnci postprandiyal hiperinsülinemi ile beraber açlık ve toklukta hiperglisemi ile kendini gösterir. İnsüline cevapsızlık sonucu kas dokusu enerji kaynağı olarak yağ dokusunu tercih etmesine ve yoğun lipolize cevaben kanda serbest yağ asidi düzeyinin yükselmesine neden olur. Diğer taraftan dolaşımda çoğalmış serbest yağ asitleri ve yağ asidi kaynaklı sitokinler (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) insülin direncine katkıda bulunur (24). Bu sitokinler otokrin etki ile yağ dokusunda da insülin direncini artırır, insülin aracılı glikoz alımı bozulur. Serumda artan serbest yağ asitleri ise iskelet ve kalp kasında trigliserid birikimine, pankreastan insülin sekresyonunun azalmasına, karaciğerde glukoneogenez ve lipogeneze neden olur (24, 25). İnsülin direnci gelişimi ile birçok patolojik mekanizmanın şiddeti artar. Enflamasyon, ateroskleroz, dislipidemi, hipertansiyon gibi durumlar insülin direnci zemininde şiddetlenir (24). İnsülin direnci saptanan insanlarda inflamatuvar sitokinlerin yanında ve leptin, rezistin ve adiponektin gibi yağ dokusu hormonlarının sekresyonlarında ve düzeylerinde farklılıklar gösterilmiştir. MetS patofizyolojisinde adipoz dokuda insülin direnci çok önemli bir role sahiptir (26).

Homeostasis Model Assesment (HOMA) yöntemi insülin rezistansının değerlendirilmesi klinikte en çok kullanılan yöntemdir (27, 28).  $HOMA = \text{açlık plazma glikozu (mg/dL)} \times \text{açlık plazma insülini } (\mu\text{U/mL}) / 405$  şeklinde hesaplanır. Özellikle normoglisemik veya hafif glikoz intoleransı olan bireylerde, 75 gr OGTT 2. saat içinde bakılan insülin değerinin 100 mU/mL' nin üzerinde bulunması insülin direncini düşündürmelidir (29).



### 2.1.3.2. Obezite

Latince'de obezite “obesiteus” sözcüğünden türemiş olup, “yemekten dolayı” anlamına gelir (30). Obezite alınan enerji ile harcanan enerji arasındaki dengenin bozulması sonucu vücutta lokalize veya yaygın şekilde yağ depolanması ile sonuçlanan bir durumdur (31). Obezite, DSÖ tarafından, yağ dokularında sağlığını bozacak ölçüde anormal ve aşırı derecede yağ birikmesi şeklinde tanımlanır (32). Klinik uygulamada obezitenin değerlendirilmesinde yaygın olarak vücut kitle indeksi (VKİ-BMI) ve/veya bel çevresi kullanılmaktadır (33, 34).

DSÖ aşırı kilolu ya da obezite saptaması için VKİ'yi kullanır.  $VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$ . DSÖ'ye göre insanlarla  $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$  normal kilolu,  $25-29,9 \text{ kg/m}^2$  olanları fazla kilolu ve  $> 30 \text{ kg/m}^2$  obez ve  $> 40 \text{ kg/m}^2$  morbid obez olarak tanımlamıştır (35).

Giderek küresel bir epidemi halini alan obezitenin günümüzde bir halk sağlığı problemi olduğunu belirtmek gerekir (36). Obezite dünyada ilk beş ölüm nedeni içinde değerlendirilmekte ve dünyadaki tüm ölümlerin % 4,8'ini obeziteden ölümler kapsamaktadır. Orta ve iyi gelirli ülkelerde ilk 3 ölüm nedeni arasına giren obezite, bu ülkelerdeki tüm ölümlerin sırasıyla % 6,7 ve % 8,4'ünü kapsar (37).

Aşırı kilo ve obezite kan basıncı, kan lipit profili ve insülin direnci üzerinde olumsuz metabolik etkilere yol açmaktadır. Bu bileşenlerin olumsuz yönde gidişi, VKİ'nde artış ile birbiriyle doğru orantılı şekilde arttırmakta ve koroner kalp hastalığı ve ilişkili olarak iskemik inmenin ve tip II diabetes mellitus gelişim hızı da takiben artmaktadır (38).

#### 2.1.3.2.1. Obezite ile ilişkili sağlık riskleri ve tıbbi komplikasyonlar

Obezite Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve hipertansiyon insidansında artışa neden olmaktadır. Obezitede meydana gelen değişiklikler iki şekilde sağlık riski oluşturur. Adipoz doku kütleindeki artış ve ilişkili yağ dokusu hücrelerinden adipokinlerin salınımında artış olur. Bu durumun net sonucu insülin direncidir. Obezitede insülin direnci, yağ dokusundan artmış serbest yağ asidi salınımı ve salınan bu yağ asitlerinin karaciğer ve çizgili kasta depolanması ile ilişkilidir. İnsülin direnci pankreas beta hücrelerinin insülin sekresyon kapasitesini aşmaya başlayınca ‘Tip II Diabet’ kliniği oturur. Yağ dokusundan artmış sitokin salınımı, özellikle de IL-6 ve TNF $\alpha$  inflamatuvar süreci başlatır. Diğer taraftan artmış protrombin aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) salınımı, tromboza ve prokoagülan durumlara yatkınlığı yaratır. Buna eşlik eden endotel işlev

bozukluğu da kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon için zemin hazırlar. Sonuçta artmış yağ dokusundan salınım ritmi ve miktarı değişen adipokinler beklenen yaşam süresini kısaltırlar. Tip 2 Diyabet, her iki cinste ve tüm etnik gruplarda kilolu olmakla doğru orantılıdır ve yine Tip 2 Diyabet gelişim riski, kilolu olmanın derecesi ve süresi ile yakından ilişkilidir (36, 39, 40).

#### **2.1.3.2.2. Metabolik Sendrom, Obezite ve Kardiyovasküler Hastalıklar**

TEKHARF çalışmasının 1990-2008 yıllarını kapsayan takip sonuçlarına göre, 45-74 yaş arası bireylerde koroner kalp hastalığı kökenli ölümler erkeklerde 1000 kişi-yılında 7,64, kadınlarda 3.84 düzeyinde bulunmuştur ve bu veriler ile 30 Avrupa ülkesi arasında en yüksek orana sahip ülkelerden biri olduğumuz vurgulanmıştır (41).

Obezite, kardiyovasküler hastalıklar için başlı başına bir risk faktörü iken, hipertansiyon, Tip II diyabet gibi diğer risk faktörlerinin gelişimine de katkıda bulunarak kardiyovasküler riski arttırmaktadır (42). MetS tanısı için (NCEP) ve revize NCEP tanımlamalarının kullanıldığı 87 klinik çalışma ve 951.083 hastanın dahil edildiği bir metaanalizde veriler şöyledir: MetS'un kardiyovasküler hastalık riskini 2,35, kardiyovasküler mortaliteyi 2,40, tüm sebepli mortaliteyi 1,58, miyokard infarktüsü riskini 1,99 ve inme riskini 2,27 kat arttırdığı gösterilmiştir (1).

Hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, düşük HDL ve yüksek apolipoprotein B gibi obeziteye eşlik eden dislipidemi tablosu kardiyovasküler hastalık gelişimine zemin hazırlar (43).

Santral tip obezite ile artan hipertrofik adipositler apoptozise daha eğilimlidir dolayısıyla obez bireylerde yağ dokusu makrofajlar, monositler tarafından daha fazla infiltrasyona uğratılır (24). Obez bireylerde adipositlerin TNF- $\alpha$ , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri ve insülin direncini indükleyen resistin artarken; adinopektin gibi antiinflamatuvar ve insülin duyarlılığını sağlayan faktörler azalır. Tüm bu yağ dokusu kaynaklı sekretuar değişiklikler aterogenezi hızlandırır ve akut koroner olayların gelişimine neden olan trombus oluşumuna eğilim meydana getirip kardiyovasküler riski artırır (44, 45)

#### **2.1.3.3. Hipertansiyon**

Insülin direnci oluştuğunda periferik vazodilatör etki kaybolurken, sodyumu reabsorbe edici etkisi korunur sonuçta dengelenememiş vazopressör etkisiyle hipertansiyon oluşturduğu düşünülmektedir (1). Endotelial nitrik oksit ve endotelin-1 arasındaki dengenin bozulur; nitrik oksit azalırken, endotelin-1'in artışına neden olmakta ve vasopressör etkinin ön plana çıkmasına

ve kan akışının azalmasına neden olmaktadır. Ayrıca obez hastalarda plazma aldosteron düzeyi yüksek olup leptin, renin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim aktivitesi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (46).

#### **2.1.3.4. Dislipidemi**

MwtS'lu hastalarda tipik olan android tip obezite ve insülin direnci etkisi ile gelişen dislipidemi, HDL kolesterol düşüklüğü ve TG yüksekliği ile karakterizedir. LDL kolesterol genellikle normal düzeylerde olmasına rağmen aterojenik ve küçük yoğun LDL alt gruplarında ve apoB düzeylerinde artış vardır. Özellikle HDL2 fraksiyonunda olmak üzere düşük dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeylerinde düşüklük ile seyreden özel bir dislipidemi sözkonusudur (1, 47). Obezitenin yarattığı insülin direnci, yağ dokusundan lipoliz ile serbest yağ asitlerinin kana salınımı, kas ve karaciğer tarafından yoğun bir şekilde alınmasının ardından, hepatik VLDL trigliserid ve VLDL apo B çıkışında artış olur. Bu sürece hepatik lipaz sentezinin artışı ve kolesterol ester transfer proteinin olağan etkileri ile ortaya çıkan birçok lipoprotein anormalisi, aterojenik dislipidemiye neden olacaktır (47, 48).

#### **2.1.3.5. Endotel Disfonksiyonu**

Endotel disfonksiyonu terimi daha çok endotel bağımlı vazodilatasyondaki bozulmayı tanımlamak için kullanılır Vasküler endotel, normal koşullar altında birbirini dengeleyen vazodilatör (nitrik oksit) ve vazokonstriktör (anjiyotensin II, endotelin-1) faktörler salan aktif endokrin bir dokudur. Vasküler endotelin bu iki fonksiyonu arasındaki dengenin kaybı ile endotel disfonksiyonu oluşur (21, 49).

İnsülin direnci, hiperglisemi, kana aşırı serbest yağ asidi salınımı gibi MetS'da görülen her bir metabolik anormallikler endotelde vazodilatatör etkili nitrik oksitin sentez ve/veya degradasyonu üzerine olumsuz yönde etki göstererek endotelial hücre disfonksiyonuna neden olmaktadır. MetS'da vazopressör etkinin ön plana çıktığı endotelial disfonksiyon bu hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini önemli ölçüde arttırmaktadır (50, 51).

#### **2.1.3.6. İnflamasyon**

MetS yağ dokusundan başlayarak endotelial dokuda da süregelen proinflamatuvar kronik bir durum olarak da değerlendirilir. Birçok çalışmada MetS vakalarında hsCRP düzeylerinin arttığı (52) ve MetS bileşenlerinin artışıyla hsCRP düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir

(53). Çeşitli çalışmalarda yüksek hsCRP ile endotele bağımlı vazodilatasyon ters yönde ilişkilendirilmekte ve bu proinflamatuvar durumun endotelial disfonksiyon patogenezinde rolü olabileceği düşünülmektedir (51).

Proinflamatuvar sitokinler IL-1, IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$  ve resistin hormonunun hipertrofiye olmuş adipoz dokudan salınımı artar. Adipoz dokudaki makrofajlar, hem lokal hem de sistemik dolaşımında proinflamatuvar sitokinlerin kaynağı olabilir. Antiinflamatuvar etkili hormon adiponektin ise MetS'de suprese olur (44, 53).

Matür adipositlerde, makrofajlarda ve kan dolaşımında adiposit-fatty acid binding protein A (A-FABP) mevcuttur. A-FABP köpük hücre formasyonuna yol açar. Aynı zamanda, A-FABP, CRP seviyeleri ile korele iken adiponektin seviyeleri ile de ters ilişkilidir (54, 55).

### **2.1.3.7. Hiperkoagülabilité**

MetS hastalarında insülin direnci, obezite ile seyreden tablonun yağ dokusunda yarattığı metabolik ve sekretuar değişikliklerden biri de inflamatuvar sitokin; PAI-1, doku faktörü salınımında artış ve beraberinde FVII ve fibrinojen düzeyinde yükselme, fibrinolitik yolların inhibisyonu (tPA'da azalma) trombozise eğilim yaratır. Hiperkoagülabilitéye eğilim sonucu makrovasküler hastalık, arteriyosklerozis riski yükselir. Ek olarak endotel disfonksiyonu ve dislipidemi varlığında trombosit agregasyonunu da provoke olur dolayısıyla arteriyel ve venöz sistemin her ikisinde de tromboz riski arttırmaktadır (56, 57).

## **2.2. Plasenta Associated Plazma Protein-A (PAPP-A)**

PAPP-A, gebelikte plazma düzeyi yükselen, IGF sistemi içinde metzincin süper ailesine mensup bir metalloproteinazdır. PAPP-A, gebelikte plasenta tarafından sentezlenmekte, bunun haricinde endometrium, testisler, kolon, böbrek gibi organlarda, ayrıca osteoblastlarda ve vasküler düz kas hücrelerinde de sentezlenmektedir (58). PAPP-A, IGF'yi inhibe eden IGFBP-4'ü proteolitik olarak parçalayarak IGF'nin biyoyararlanımını arttırmaktadır (59). IGF'nin yaşam boyu tüm organ ve dokularda büyümenin sağlanması ve devam ettirilmesinde ve rejenerasyonda çok önemli bir rolü olduğu göz önüne alındığında PAPP-A'nın önemi de ortaya çıkmaktadır (60).

PAPP-A spesifik bir proteazdır ve substratı IGF ve IGFBP-4'dür. IGFBP-4 degradasyonu ve IGF'nin proteininden ayrılması ile büyüme, gelişme üzerine etkisi ön plana çıkar. PAPP-A bu süreçte IGF'ye lokal proliferatif cevabı düzenler. Ateroskleroz patogenezinde IGF'nin rolü ve

aktivitesinde PAPP-A'nın düzenleyici rolü gibi... Aterosklerozun progresyonu, koroner arter girişiminden sonra restenoz gelişiminde PAPP-A aracılı IGF aktivitesi önemli bir rol oynar (61). Bu veriler ile serum PAPP-A düzeylerinin inflamasyonla ilişkisi tespit edilmiş, özellikle akut koroner sendromlarda PAPP-A düzeyi incelenerek bu yönde klinik bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı konusunda araştırmalara ağırlık verilmiştir (4, 61). Yapılan çalışmalarda PAPP-A düzeyinin stabil aterosklerotik plaklarda üretilmeyip anstabil plaklardan salındığı gösterilmiş, PAPP-A düzeyi ölçümünün aterosklerotik plak aktivitesi ile ilişkili olduğu ve akut koroner sendrom riskini tahmin etmede kullanılabileceği ifade edilmiştir (62, 63). Bunun yanı sıra Tip 2 Diyabetli hastalarda yüksek PAPP-A düzeylerinin saptandığı ve PAPP-A düzeyinin hiperkolesterolemi ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği de yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (64, 65). PAPP-A ile obezite ilişkisi net olarak ortaya konulamamış ise de, insanlarda visseral yağ dokusundan daha fazla miktarda olmak üzere, adipoz dokudan enzimatik aktif PAPP-A'nın salgılandığı gösterilmiştir (66).

MetS kapsamına obezite ve hiperkolesterolemi bileşenlerinin girdiği göz önüne alındığında, PAPP-A'nın metabolik sendrom gelişim sürecinde serum seviyesindeki olası değişiklikler ve bunların saptanması ile PAPP-A'nın inflamatuvar bir biyobelirteç olarak hastalık sürecini izlemde kullanımının değerlendirilmek çalışmamızdaki hedeflerimizden biriydi.

### **2.3. Serum Amiloid A (SAA)**

SAA proteinleri, plazmada yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ile ilişkili bir apolipoprotein ailesidir. SAA molekül ağırlığı 11,685 Dalton olan glikozillenmemiş tek bir polipeptid zincirinden ibarettir. Bu proteinler baskın olarak karaciğer tarafından üretilir. SAA'nın hepatosit sentezi, apolipoprotein A-I'den bağımsız olarak düzenlenir ve SAA monomerinin sekresyonu onun HDL partiküllerinde yoğunlaşmasından önce olur (67, 68).

Akut fazlı serum amiloid A proteinleri (A-SAA'lar) akut inflamasyon evresi sırasında, makrofajlardan salınan IL-1 molekülüne benzeyen SAA-stimüle edici faktöre cevap olarak karaciğer hücreleri tarafından sentez edilmektedir. A-SAA'lar, amiloidoz, ateroskleroz ve romatoid artrit gibi çeşitli kronik inflamatuvar hastalıklarda rol oynar. İnflamasyon sırasında, SAA1 ve SAA2 esas olarak karaciğerde eksprese edilir ve uyarılırken, SAA3 birçok farklı dokuda indüklenir. SAA1 ve SAA2 genleri, proinflamatuvar sitokinler IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  tarafından karaciğer hücrelerinde düzenlenir.(69). SAA hızla tepki veren bir akut faz reaktanıdır. Dolaşımında

HDL3 ile kompleks oluşturan polimorfik bir apolipoprotein olan SAA serum düzeyi, CRP'ye benzer şekilde, iltihap uyarısından sonraki saatler içinde artar ve artışın büyüklüğü CRP' ninkinden daha büyük olabilir (69, 70). SAA düzeylerinin erken inflamatuvar eklem hastalığında ESR ve CRP'ye kıyasla hastalık aktivitesi ile daha iyi korele olduğu öne sürülmüştür (71).

Büyük ölçüde hepatositler tarafından üretilmiş olmasına rağmen yeni çalışmalar, SAA'nın adipositler tarafından da üretildiğini ve serum konsantrasyonunun VKİ ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Artmış adipoz A-SAA gen ekspresyonu ve salınımı nedeniyle obezite, A-SAA'nın dolaşımdaki artan düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir (71).

SAA, CRP'den farklı olarak hem karaciğer hem de yağdokusunda sentezlenir. SAA adipositlerden salınan, günümüzde obezite ile ilişkili inflamatuvar süreç ile direkt ilişkilendirilen ve artık adipokin olarak kabul edilen bir proteindir (5, 6, 72). SAA' nın LDL ile kompleks oluşturabildiği ve bu kompleks proteinin inflamasyon ile ilişkili olduğu ve koroner arter hastalığı gelişiminde izlemde kullanılabilecek bir prognostik bir biyobelirteç olduğu ifade edilmiştir. Amiloid A ve LDL kompleksinin direkt inflamasyon göstergesi olduğu ve stabil koroner arter hastalığı olanlarda prognozu tahmin etmede daha duyarlı olabileceği belirtilmiştir (73, 74).

## **2.4. Tiroid Hormonları**

### **2.4.1. Tiroid Bezi**

Tiroid bezi C5-T1 vertebraları arasında, boynun ön-alt kısmında yer alan endokrin salgı bezidir (75). Tiroid iki lobdan oluşur ve krikoid kıkırdağın hemen altında isthmusla orta hatta birbirine bağlanır (22).

### **2.4.2. Tiroid Hormonlarının Sentezi ve Metabolizması**

Tiroid bezi, tiroid hormonu ve kalsitonin üretiminden sorumludur. Tiroid bezinde sentezlenen tiroid hormonları: 3,5,3'-triiodotironin (T3) ve 3,5,3',5'-tetraiodotironin (T4) dir. Tiroid hormonu foliküler hücrelerde sentezlenir, depolanır ve salgılanır. Parafoliküler/ C hücreleri tarafından kalsitonin hormonu sentezlenir ve salınır (22).

Tiroid hormon sentezi tiroglobülin ve iyodür metabolizmasını kapsar. Tiroid hormonları biyolojik etkinlik için iyoda ihtiyaç duyarlar. İyodun temel kaynağı topraktır. Dünyanın çoğu bölgesinde iyot toprakta (dolayısıyla besinlerde) çok az miktardadır ve bu nedenle iyot eksikliği

görülebilmektedir. Besinlerle alınan iyot ince bağırsaktan emilir. Taşıyıcı proteinlerle kanda taşınır (76).

Tg'deki I'un % 70'i inaktif öncüller olan monoiyodotironin (MIT) ve diiyodotironin (DIT) içinde, % 30'u T3 ve T4'de bulunur. Tg foliküler hücrelerin bazal kısmında sentezlenir. Lümeneye taşınarak hücre dışı kolloid içinde depolanır. Tg, T3 ve T4'ün kolloid içinde depo formudur. Tiroidin TSH tarafından uyarılmasıyla birkaç dakika içinde apikal zardaki mikrovilluslarda belirgin bir artış olur. Aktif T3 ve T4 hormonlarının sentezi için Tg yakalanır, pinositozla folikül hücresine girer ve lizozomlarla kaynaşarak fagolizozomları oluşturur. Tg, fagolizozomlarda hücre apikalinden bazale doğru hareket ederken asit proteaz ve peptidazlarla hidroliz edilir. Hidroliz sonunda MIT, DIT, T3 ve T4 açığa çıkar. T3 ve T4 hücrenin bazal kısmından kana verilir. Bu basamakların tümü TSH tarafından hızlandırılır. TSH, Tg geninin transkripsiyonunu da artırır. Tg'nin hidrolizi ile açığa çıkan MIT ve DIT'teki iyodür, deiyodinaz tarafından koparılır. (22, 77-79).

### **2.4.3.Hormonlarının Klinik Önemi**

Altta yatan farklı etyolojik faktörlere rağmen tiroid hormonları ile ve tiroid bezi ile ilgili hipotiroidi ve hipertiroidi olmak üzere iki temel fizyopatolojisi mevcuttur;

#### **2.4.3.1. Hipotiroidi**

Hipotiroidi, doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya etkisizliği sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Tiroid bezi yetersizliğinden kaynaklanan nedenlere bağlı ise primer hipotiroidi, hipofizden kaynaklı TSH yetersizliğine bağlı ise sekonder hipotiroidi ve hipotalamustan salgılanan TRH yetersizliğine bağlı ise tersiyer hipotiroidi olmak üzere üç tiptir. İlerleyen yaş ve kadın cinsiyette daha sık rastlanır. İyot eksikliği halen dünya çapındaki en sık hipotiroidi nedenidir (Endemik guatr). İyodun yeterli olduğu bölgelerde ise otoimmün hastalıklar (Hashimoto tiroiditi) ve iyatrojenik nedenler en sık hipotiroidiye neden olan etiyolojik faktörlerdir (79,80)

#### **2.4.3.2. Hipertiroidizm**

Tiroid bezinden tiroid hormon yapım ve salınımının artmasından kaynaklanan tiroid hormon fazlalığı hipertiroidi olarak ifade edilir. Tirotoksikoz ise kaynağı ne olursa olsun tiroid hormon fazlalığını ifade eder. (81-83). Hipertiroidi sebepleri arasında Graves hastalığı en sık

nedeni iken, ikinci sırada iyot eksikliği görülmeyen bölgelerde toksik adenom, iyot eksikliği olan bölgelerde ise toksik multinodüler guatr şeklinde sıralanır. Graves hastalarında TSH reseptörüne bağlanarak tiroid bezini uyaran tiroid stimüle eden immunglobulin (TSI) oluşur ve bezi kontrolsüz uyarır. Hastalarda yaygın guatr, retroorbital dokuların ödemi nedeniyle exoftalmi olur (85, 88).

### **2.4.3.3. Otoimmün Tiroid Hastalıkları**

Otoimmün tiroid hastalıkları, genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile oluşan ve en sık görülen otoimmün hastalıklardır. Otoimmün tiroid hastalıkları, tiroid antijeni, tiroid reseptörü ya da tiroperoksidaz enzimine (TPO) karşı aktive olmuş spesifik T helper'ler sonucu oluşur. Aktifleşmiş T helper hücreleri B hücrelerini tiroid peroksidaz antikoru veya tirotropin reseptör antikoru gibi antikor salgılamasına yönlendirir (82, 83). Otoimmünite % 60 ile % 70 genetik ile ilişkili olduğu, bunun yanında radyasyon, radyoaktif ilaç kullanımı, iyot ve iyottan zengin ilaç (amiyodaron), gebelik, stres, sigara, oral kontraseptifler, IL-2, GM-CSF, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar gibi faktörlerden de kaynaklanabileceği ortaya konulmuştur (84, 85).

Hashimoto tiroiditi, otoimmün tiroid hastalıklarının en sık görülenidir. Değişik toplumlarda yapılan çalışmalarda küçük farklar olmakla beraber kadınlarda erkeklere göre 7-8 ila 15-50 kat daha sık görülmektedir. Sıklıkla 30-50 yaşlar arasında tanı konulur (86).

### **2.4.4. Tiroid Otoantikorları**

#### **2.4.4.1. Tiroglobulin Antikoru (Anti Tg)**

#### **2.4.4.2. Tiroid Peroksidaz Antikoru (Anti-TPO)**

Antikor pozitifliği kadınlarda daha sıktır ve yaşla artmaktadır. Anti TPO hipotiroidi ya da hipertiroidi ile anlamlı birliktelik gösterir. TPO antikoru Hashimoto tiroiditinde % 95 oranında, Graves hastalığında % 85 oranında pozitif saptanır (88, 89)

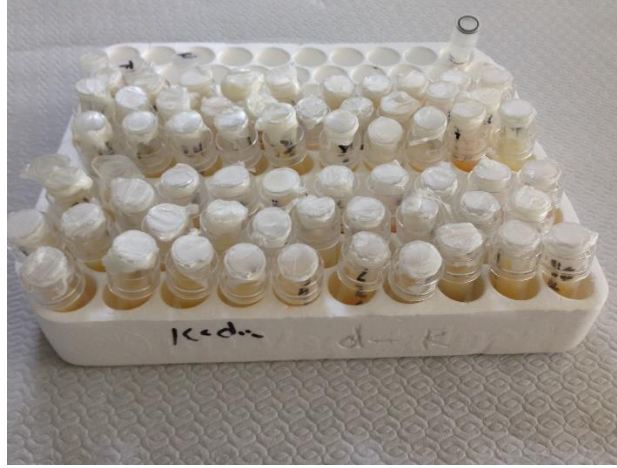


### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. GEREÇ

##### 3.1.1. Vaka Seçimi

Tez çalışmamız Biyokimya AD, İç Hastalıkları AD Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı ve Isparta Devlet Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniğinde yapılmıştır. Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Çalışmaları Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Endokrinoloji Polikliniğinde 25-45 yaş arası MetS tanısı konulmuş hastalardan 32 bayan 32 erkek olmak üzere 64 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalarda MetS tanısı için TEMD MetS Çalışma Grubunun 2009'da önerdiği tanı kriterleri esas alınmıştır. Yine 25-45 yaş grubunda olan ve saptanan bir hastalığı bulunmayan gönüllü 64 birey ile (32 bayan, 32 erkek) kontrol grubu oluşturulmuştur. Çalışmaya dahil edilmeden önce, hasta ve ihtiyaç duyulduğunda yakını çalışma konusunda bilgilendirilip, gönüllü bilgilendirilme-onam formu doldurtularak katılımcıların onayları alınmıştır. Ayrıntılı muayene endokrinoloji uzman hekimi tarafından yapılmıştır.



Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunda kan basıncı ölçümü 5-10 dakikalık dinlenmenin ardından hasta oturur ve ayakları yere basar pozisyonda ve brakial arter kalp hizasında olmasına dikkat edilerek uygun manşon boyutlarına sahip Erka marka sfigmomanometre (Almanya) ile yapılmıştır. Vücut kitle indeksi; [ağırlık (kg)/boy (m)<sup>2</sup>] formülü ile hesaplanmıştır.

Hastaların rutin biyokimyasal incelemeleri için alınan venöz kan örneğinden TSH, serbest T4, serbest T3, Anti-TPO, PAPP-A, SAA, açlık kan şekeri, total trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol, insülin ve HbA1c düzeylerine bakılmıştır. Serum açlık kan şekeri, total trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol ve kan HbA1c düzeyleri Beckman Coulter AU5800 biyokimya otoanalizöründe, serum TSH, serbest T4 ve serbest T3 Beckman Coulter DxI 800 hormon otoanalizöründe kemilüminesans yöntemle (CLIA), serum insülin, Anti-TPO ve PAPP-A düzeyleri ise Roche Cobas 6000 E411 hormon otoanalizöründe elektrokemilüminesans yöntemle (ECLIA), serum SAA ise ticari bir kit kullanılarak ELISA yöntemiyle çalışılmıştır. Bu veriler hasta dosyalarında mevcut bulunan vital bulgular, VKİ (vücut kitle indeksi) ve rutin tetkik bulguları ile bir arada değerlendirilmiştir. Deney grubu oluşturulurken MetS tanısı konulmamış sağlıklı kişiler seçilmiş ancak gönüllü oluru alınamayanlar, akut veya kronik böbrek hastalığı olanlar, malignite tanısı konulanlar, otoimmün hastalığı olanlar, herhangi bir akut ya da kronik enfeksiyonu olanlar, akut koroner sendrom öyküsü olanlar, yılda antitiroid ilaç kullanım öyküsü olanlar, radyoaktif iyot tedavisi almış olanlar, levotiroksin replasmanı alanlar ve kadınlar için gebeler ve oral kontraseptif kullananlar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

### **3.1.2. Numunelerin alınışı ve hazırlanması**

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 12 saat açlık sonrası alınan venöz kan örneği jelli biyokimya tüplerine alınmıştır. 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj sonrasında serum kısmı elde edilmiş ve çalışılncaya kadar saklanmak üzere numuneler dört porsiyona ayrılarak, -20°C'de saklanmıştır.

### **3.1.3. Kullanılan malzeme ve cihazlar**

1. Derin dondurucu : Kirsch Bosch -80°C (Almanya)
2. Derin dondurucu : Uğur -20°C (Türkiye)
3. Santrifüj cihazı : Nüve NF 1200 R model soğutmalı (Almanya)
4. Santrifüj cihazı : Eppendorf 5415 R eppendorf (Almanya)
5. Otomatik pipetler : eppendorf (Almanya), Gilson (Fransa)
6. BECKMAN Coulter AU5800 biyokimya otoanalizörü (ABD)

7. ELİSA plate yıkıcı : Rayto Strip Washer Elx50 (Çin)
8. ELİSA okuyucu : Microplate Reader-6000 (Çin)
9. Roche Cobas 6000 E 411 hormon otoanalizörü (Almanya)
10. Beckman Coulter Unicel Dxl 800 hormon otoanalizörü (ABD)



**Resim 1. BECKMAN Coulter AU5800 biyokimya otoanalizörü.**



**Resim 2. Roche Cobas 6000 E 411 hormon otoanalizör.**



**Resim 3. Beckman Coulter Unicel DxI 800 hormon otoanalizörü.**



**Resim 4. ELISA okuyucu : Microplate Reader-6000.**



**Resim 5. Rayto Strip Washer Elx50.**

#### **3.1.4. Kullanılan reaktif malzemeleri**

1. Assay Max Human serum amyloid A ELISA Kit Cat: EA8001-1(USA)
2. Roche Diagnostics COBAS Elecsys Anti TPO reaktifi (ref no: 06368590) (Almanya)
3. Roche Diagnostics COBAS Elecsys PAPP-A (Katalog no: 04854098200) (Almanya)
4. Beckman Coulter Glucose REF no:OSR6221 (ABD)
5. Beckman Coulter Total kolesterol REF no:ORS6216 (İrlanda)
6. Beckman Coulter Total trigliserid REF no:ORS61118 (İrlanda)
7. Beckman Coulter HDL kolesterol REF no:ORS6287 (İrlanda)
8. Beckman Coulter HbA1c REF:B00389 (ABD)
9. Roche Diagnostics COBAS Elecsys İnsülin REF:12017547 (Almanya)
10. Access free T3, Beckman Coulter Access İmmunoassay System REF:A13422 (ABD)
11. Access free T4, Beckman Coulter Access İmmunoassay System REF:33880 (ABD)
12. Access TSH, Beckman Coulter Access İmmunoassay System REF:B63284 (ABD)

## 3.2. Yöntem

### 3.2.1. Serum Amyloid A (SAA) tayini

'Assay Max' Serum Amiloid A ELISA kiti (Amerika Birleşik Devletleri) kullanılarak kontrol ve deney gruplarının serum amiloid A ölçümü yapılmıştır. Bu test toplam SAA'yı yaklaşık 4 saat içinde ölçen kantitatif bir sandviç enzim immünoassay tekniğini kullanmaktadır. SAA'ya özgü bir poliklonal antikor, 96 kuyucuklu bir mikropalakaya önceden kaplanmıştır. Standartlardaki ve örneklerdeki SAA, bir streptavidin-peroksidaz konjugatı tarafından tanınan sabitlenmiş antikor ve SAA için spesifik biyotinlenmiş poliklonal antikor tarafından sandviçlenir. Bağlanmamış tüm malzemeler yıkanır ve bir peroksidaz enzim substratı eklenir. Renk oluşumuyla reaksiyon durdurulur ve rengin optik dansitesi ölçülür. Altı nokta standart ile optik dansite grafiği çizilerek bir grafik elde edilmiş, numune konsantrasyonları grafik kullanılarak hesaplanmıştır. Standartlar duplike çalışılmıştır ve konsantrasyonları şöyledir:

Standartlar	Konsantrasyonları µg/ml
P1	2.000
P2	1.000
P3	0.500
P4	0.250
P5	0.125
P6	0.000

**Standartlar konsantrasyonu**



**Resim 6. Assay Max' Serum Amiloid A ELISA kiti.**

### 3.2.2.İnsülin, PAPP-A ve Anti TPO Tayini

İnsülin, PAPP-A ve Anti TPO düzeyleri Roche Cobas E 411 hormon otoanalizöründe elektrokemilüminesans yöntemiyle (ECLIA= Electrochemiluminescence Immunoassay) çalışılmıştır. ECLIA yönteminin geliştirilmesi, bir rutenyum kompleksi ve tripropilaminin (TPA) kullanımına dayanır. Reaksiyon kompleksinin kimyasal ışık verme reaksiyonu, örnek çözeltiye bir voltaj uygulayarak başlatılır ve sonuçta tam olarak kontrollü bir reaksiyon meydana gelir.



**Resim 7. İnsülin kiti.**



**Resim 8. Anti TPO Kiti.**



**Resim 9. PAPP-A Kiti.**

### 3.2.3. Serbest T3, Serbest T4 ve TSH Tayini

Serum serbest T3, serbest T4 ve TSH düzeyleri kemilüminesans yöntemiyle (CLIA=Chemiluminescence Immunoassay) Beckman Coulter Unicel DxI 800 hormon otoanalizöründe çalışılmıştır.

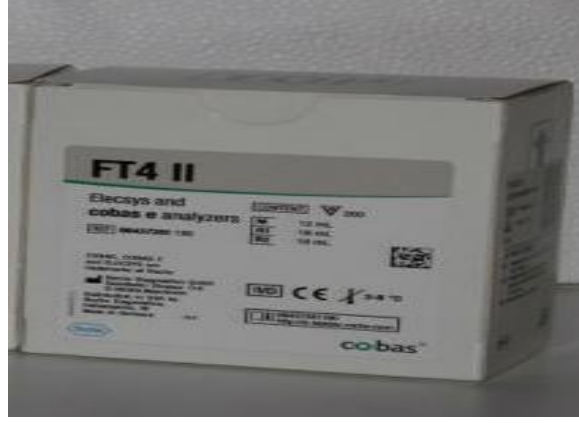


**Resim 10. TSH Kiti.**



**Resim 11. ft3 Kiti.**



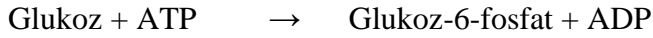


**Resim 12. ft4 Kiti.**

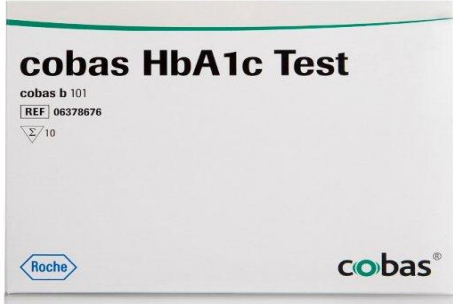
### **3.2.4. Glukoz ve HbA1c tayini**

Her iki parametre de Beckman Coulter AU 5800 otoanalizörü ile çalışılmıştır. Glukoz, enzimatik UV testi (hekzokinaz yöntemi) ile çalışılmaktadır. Glukoz, hekzokinaz tarafından glukoz-6-fosfat ve ADP açığa çıkaracak şekilde fosforile edilir. Glukoz-6-fosfat, G6PD tarafından okside edilir ve eş zamanlı olarak NADH ortaya çıkar. Glukoz konsantrasyonu, NADH absorbansının 340 nm'deki artışı ile orantılıdır.

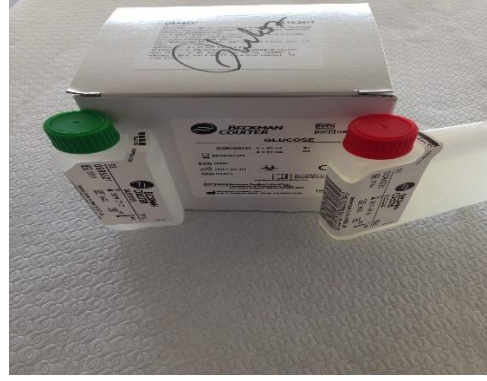
Reaksiyon prensibi:



HbA1c, immuno-inhibisyon yöntemi ile çalışılmaktadır. Lateks aglütinasyon inhibisyonu prensibi, aglütinasyona bağlı 700 nm'de süspansiyon absorbansındaki artışın ölçülmesi ile numunedeki HbA1c konsantrasyonu tespitine dayanır.



Resim 13. HbA1c Kiti.



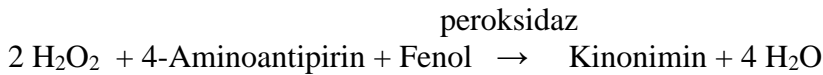
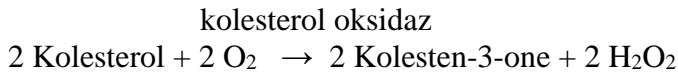
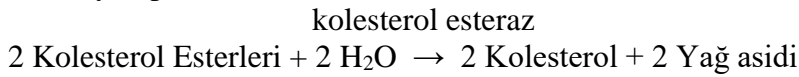
Resim 14. Glukoz Kiti.

### 3.2.5. Total kolesterol, total trigliserid ve HDL kolesterol tayini

Total kolesterol, enzimatik renk oluşum testi yöntemi ile çalışılmaktadır. Numunedeki kolesterol esterleri kolesterol esteraz tarafından hidrolize uğratılır. Açığa çıkan serbest kolesterol, kolesterol oksidaz tarafından kolesten-3-one'ye okside edilir ve eş zamanlı olarak, peroksidaz mevcudiyetinde kromofor üretecek şekilde 4-aminoantipirin ve fenol ile oksidatif olarak bağlanan hidrojen peroksit açığa çıkar.

Oluşan kırmızı kinonimin boyasının 540/600nm'de sağladığı absorbanstaki artış spektrofotometrik olarak ölçülür.

Reaksiyon prensibi:



HDL-kolesterol, enzimatik renk testi yöntemi ile çalışılmaktadır. Birinci reaktifteki Anti insan- $\beta$ -lipoprotein antikoru HDL dışındaki lipoproteinlere (LDL, VLDL, şilomikronlar) bağlanır. Oluşan antijen-antikor kompleksleri ikinci reaktif eklendiğinde enzim reaksiyonlarını bloke eder. HDL-kolesterol miktarı, bir enzim kromojen sisteminin mevcudiyetinde belirlenir.

Reaksiyon prensibi:

anti insan- $\beta$ -lipoprotein antikor  
LDL, VLDL, Şilomikronlar  $\rightarrow$  Antijen-Antikor kompleksleri

esteraz ve oksidaz  
HDL-Kolesterol + H<sub>2</sub>O + O<sub>2</sub>  $\rightarrow$  Kolest-4-en-3-one + Yağ asitleri + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

peroksidaz  
2 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + 4-Aminoantipirin + F-DAOS  $\rightarrow$  mavi boya + F<sup>-</sup> + 2 H<sub>2</sub>O

(F-DAOS: N-Etil – N – (2-hidroksi-3-sülfopropil) – 3,5 – dimetoksi – 4 floroanilin )

Trigliserid, enzimatik renk testi yöntemi ile çalışılmaktadır. Numunedeki trigliseridler, gliserol ve yağ asitleri açığa çıkaracak şekilde bir mikrobiyal lipazlar kombinasyonu tarafından hidrolize edilir. Gliserol, gliserol kinaz (GK) varlığında ATP tarafından fosforile edilerek gliserol-3-fosfat açığa çıkar. Gliserol-3-fosfat, gliserol fosfat oksidaz (GPO) varlığında moleküler oksijen tarafından okside edilir ve hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ile dihidroksiaseton fosfat açığa çıkar. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, peroksidaz tarafından katalize edilen p-klorofenol ve 4-aminoantipiridini (4-AAP) oksidatif olarak bağlamak için kullanılır ve maksimum 500nm absorbansa sahip kırmızı bir boya açığa çıkar. 520/600nm'deki absorbans artışı numunenin trigliserid içeriği ile orantılıdır.

Reaksiyon prensibi:

Lipaz  
Trigliseridler + 3 H<sub>2</sub>O  $\rightarrow$  Gliserol + 3 Yağ asidi

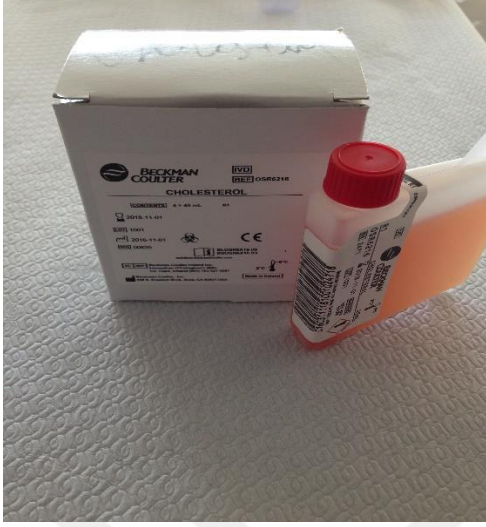
GK ve Mg<sup>++</sup>  
Gliserol + ATP  $\rightarrow$  Gliserol-3-fosfat + ADP

GPO  
Gliserol-3-fosfat + O<sub>2</sub>  $\rightarrow$  Dihidroksiaseton fosfat + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

peroksidaz  
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + 4-AAP + 4-Klorofenol  $\rightarrow$  Kinonimin (kırmızı) + HCl + 2 H<sub>2</sub>O

LDL kolesterol, Friedewald denklemi esas alınarak hesaplanarak bulunmuştur;

[LDL-kolesterol] = [Total kolesterol] - [HDL-kolesterol] - ([TG]/5)



**Resim 15. Total kolesterol Kiti.**



**Resim 16. Trigliserid Kiti.**



**Resim 17. HDL kolesterol Kiti .**

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 17 paket programı ile yapılmıştır. Deney ve kontrol grubunda çalışılan her bir parametre için Levene homojenite testi ile verilerin normal dağıl gösterip göstermediği değerlendirilmiştir. Verilerin büyük bir kısmı normal dağılıma uymadığı için istatistiksel değerlendirmeler non parametrik Mann Whitney U test ile yapılmıştır.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil olan bireyler, MetS açısından değerlendirilirken, MetS tanı kriteri olarak kullanılan bileşen verileri tabloda verilmiştir. Tablodaki veriler ortalama  $\pm$  standart hata şeklinde verilmiştir (Tablo 1).

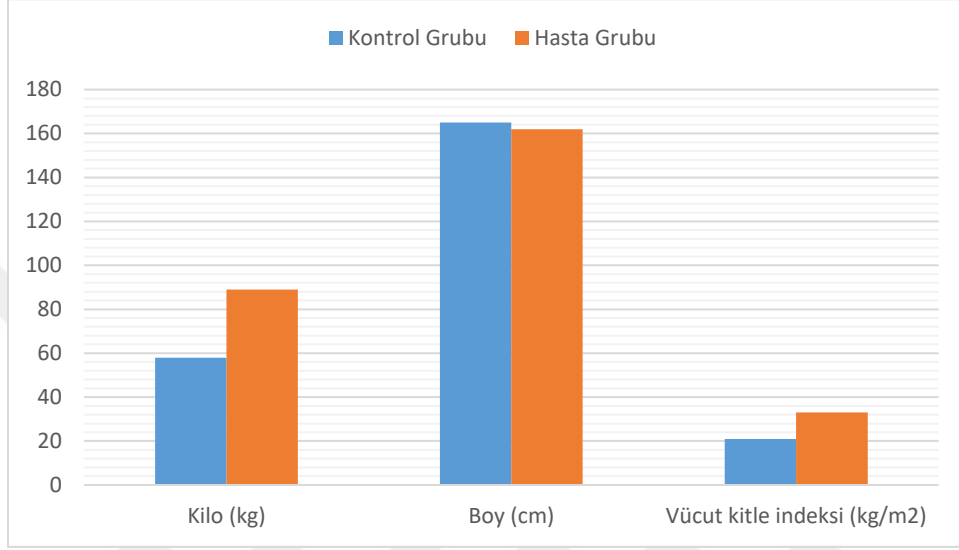
**Tablo 1. Metabolik Sendrom açısından taramada kullanılan parametreler.**

Parametre	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	P
Kilo (kg)	58,73 $\pm$ 1,45	89,24 $\pm$ 2,82*	< 0,0001
Boy (cm)	165,73 $\pm$ 1,55	162,92 $\pm$ 1,11	0,1260
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	21,31 $\pm$ 0,36	33,58 $\pm$ 0,92*	< 0,0001
Sistolik kan basıncı (mmHg)	113,66 $\pm$ 0,89	141,80 $\pm$ 1,97*	< 0,0001
Diastolik kan basıncı (mmHg)	73,00 $\pm$ 1,18	87,00 $\pm$ 1,04*	< 0,0001
Serum açlık kan şekeri (mg/dL)	88,46 $\pm$ 1,91	151,48 $\pm$ 6,73*	< 0,0001
İnsülin düzeyi	13,55 $\pm$ 0,71	21,79 $\pm$ 1,97*	< 0,0001
HOMA-IR	2,94 $\pm$ 0,16	8,23 $\pm$ 0,85*	< 0,0001
% HbA1c	5,29 $\pm$ 0,07	6,58 $\pm$ 0,26*	< 0,0001
Serum trigliserid (mg/dl)	105,46 $\pm$ 5,65	218,86 $\pm$ 16,72*	< 0,0001
Serum total kolesterol (mg/dl)	167,70 $\pm$ 5,32	186,84 $\pm$ 7,99*	0,0490
Serum LDL (mg/dl)	95,93 $\pm$ 5,01	104,70 $\pm$ 4,97	0,2900
Serum HDL (mg/dl)	40,53	48,90*	0,0010

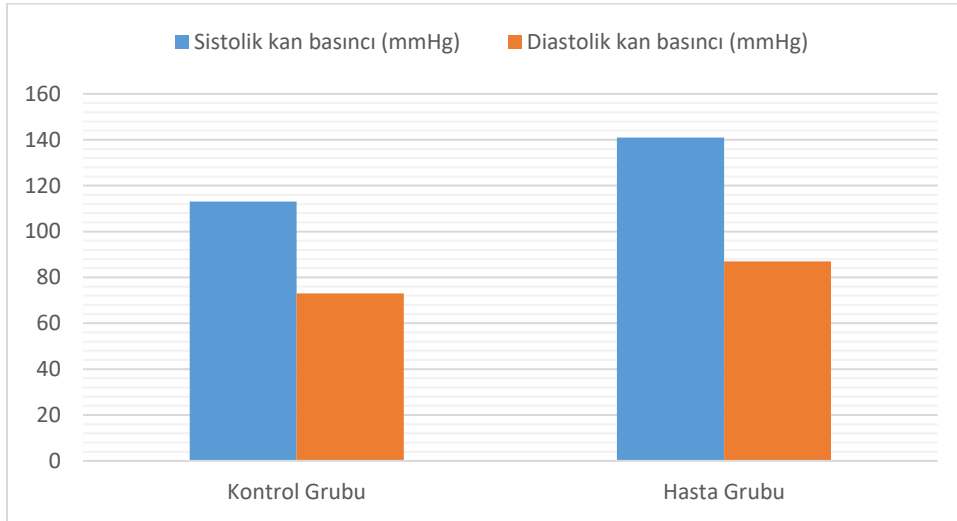
"\*" kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı ifade eder ( $p \leq 0,05$ ).

MetS hasta grubunun tamamı Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı ile izlenmekte olan, 25-45 yaş arası hastalar idi. Bu hastalardan 2 kadın, 2 erkek insülin tedavisi alırken, deney grubunun kalanı oral antidiabetik kullanmaktaydı. Hasta ve kontrol grubunda MetS tanı kriterleri açısından kullanılan parametreler değerlendirildiğinde; hasta grubundaki bireylerin kilo, VKİ (Grafik 1), sistolik ve diastolik kan basıncı (Grafik 2), açlık kan şekeri, insülin ve insülin direncini ortaya koyan HOMA-IR düzeyi (Grafik 3), HbA1C düzeyleri, serum total trigliserid ve total kolesterol düzeyleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (Grafik 4). Hasta ve kontrol grubunun LDL kolesterol düzeylerinde fark olmaması ve HDL kolesterol düzeyleri açısından ise

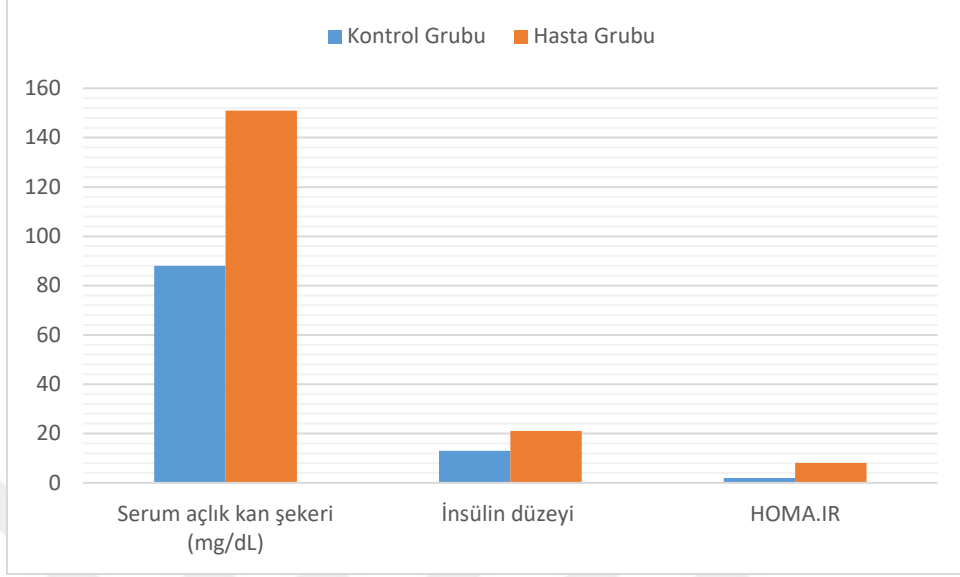
hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı HDL yüksekliği oluğu bu hastaların statin grubu ilaç kullanıyor olmalarına bağlanmıştır (şekil 4).



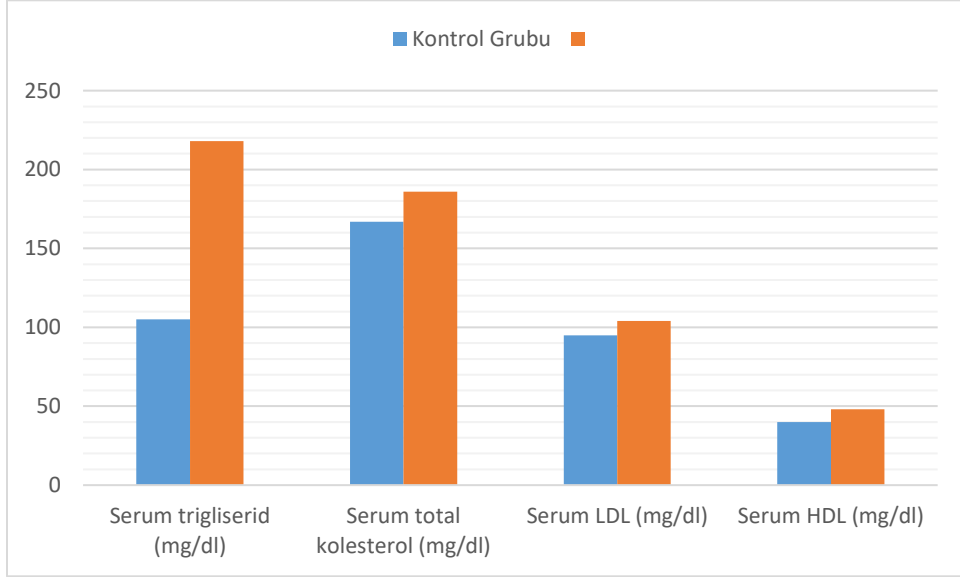
**Grafik 1.** Bireylerin kilo, VKİ, boy ortalaması.



**Grafik 2.** Bireylerin sistolik ve diastolik kan ortalaması



**Grafik 3.** Bireylerin açlık kan şekeri, insülin ve HOMA-IR ortalaması



**Grafik 4.** Serum total trigliserid ve total kolesterol, LDL ve HDL ortalaması

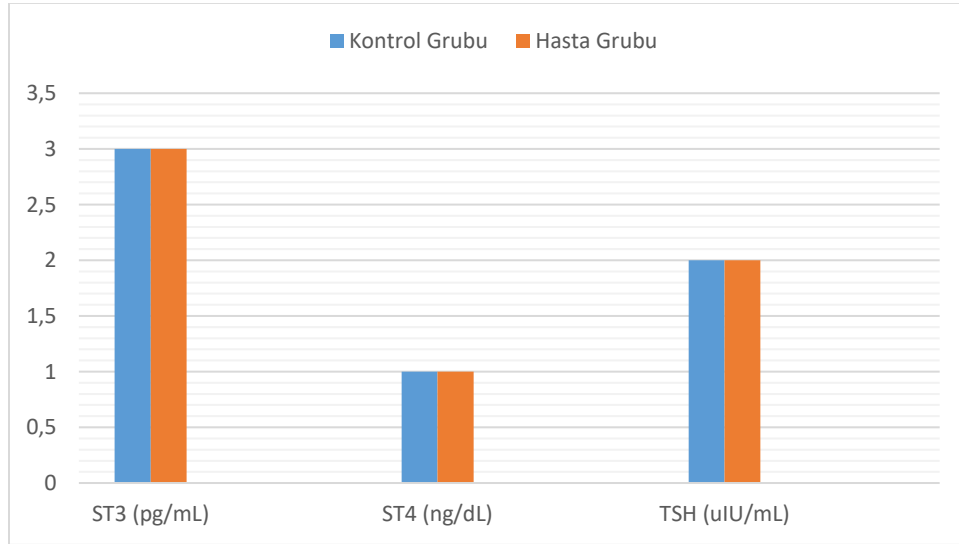
Çalışmamızdaki hasta ve deney grubunda değerlendirmeyi amaçladığımız parametreler ortalama  $\pm$  standart hata şeklinde tabloda verilmiştir (Tablo 2).

**Tablo 2. Hasta ve Deney grubunda Tiroid, Fonksiyon testleri, PAPP-A ve SAA düzeyleri.**

Parametre	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	p
ST3 (pg/mL)	3,39 $\pm$ 0,07	3,35 $\pm$ 0,06	0,88
ST4 (ng/dL)	0,82 $\pm$ 0,01	0,83 $\pm$ 0,02	0,66
TSH (uIU/mL)	2,14 $\pm$ 0,21	2,00 $\pm$ 0,16	0,51
Anti TPO (IU/mL)	6,33 $\pm$ 0,64	5,10 $\pm$ 0,58*	0,04
PAPP-A (mIU/L)	7,94 $\pm$ 0,85	7,06 $\pm$ 0,22	0,69
SAA ( $\mu$ g/ml)	0,70 $\pm$ 0,24	0,38 $\pm$ 0,08	0,24

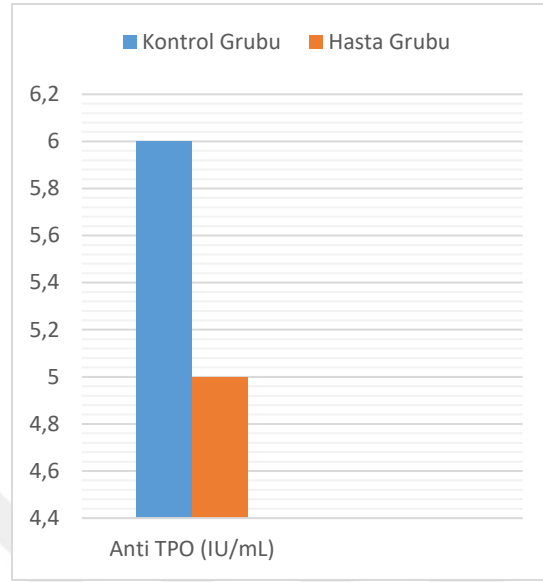
"\*" kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığı ifade eder ( $p \leq 0,05$ ).

Serum PAPP-A ve SAA düzeyleri (Grafik 7), tiroid fonksiyon testleri açısından kontrol ve hasta grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Grafik 5). Anti-TPO seviyeleri bakımından deney grubu kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmış ancak hasta ve kontrol grubunun her ikisinin de sayısal verisi ilgili testin prospektüsüne göre negatif sayılan bir değerlerdir ( $< 34$  IU/ml negatif) (Grafik 6).

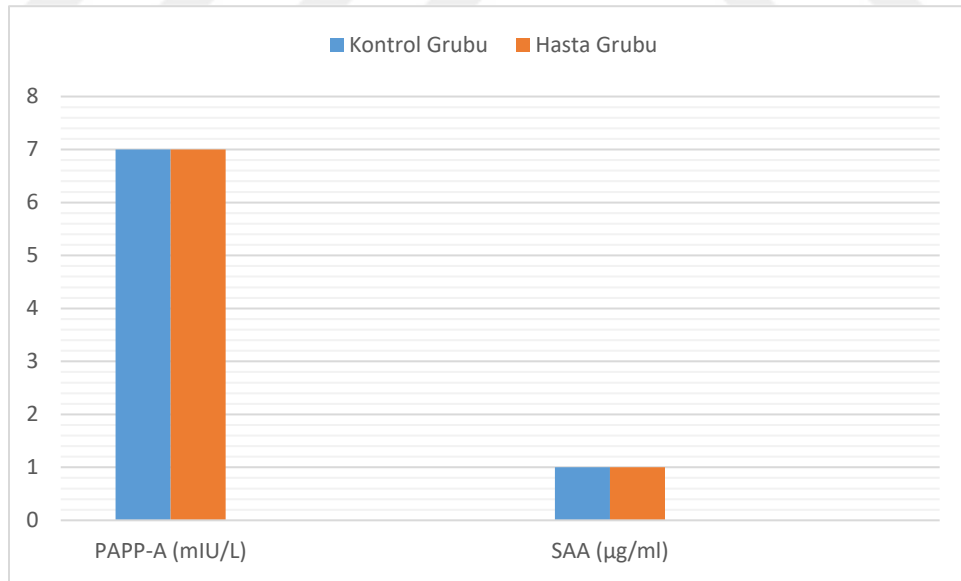


**Grafik 5. Tiroid fonksiyon testleri ortalaması**





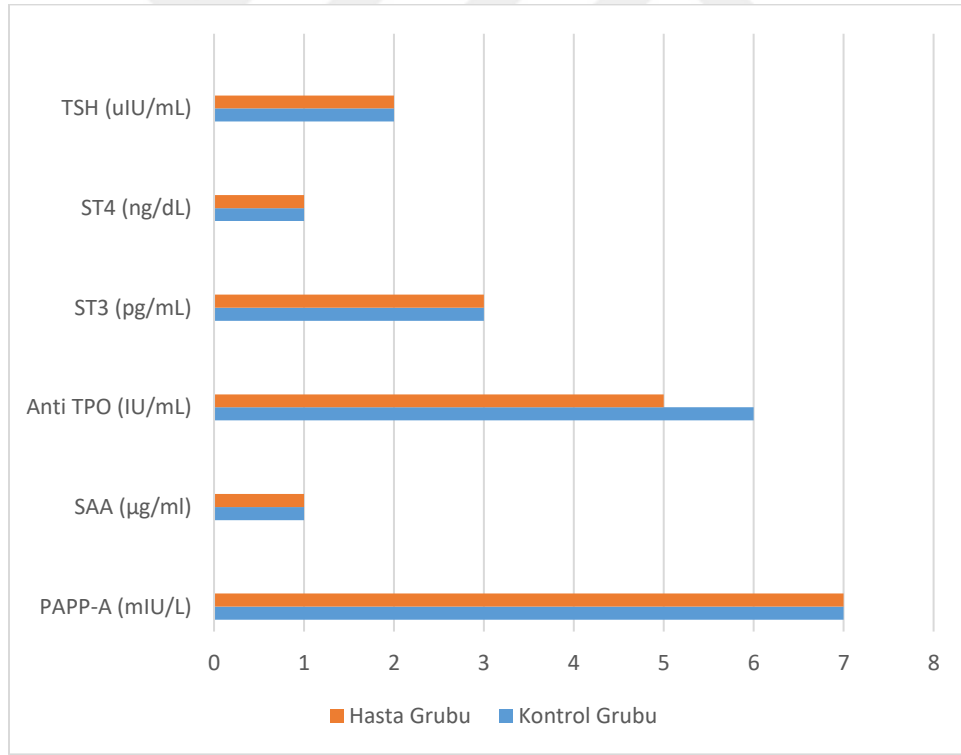
**Grafik 6.** Anti-TPO seviyeleri ortalaması



**Grafik 7.** Serum PAPP-A ve SAA düzeyleri ortalaması.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda MetS tanısı almış hastalar ile aynı yaş grubunda sağlıklı bireyler PAPP-A, SAA ve tiroid fonksiyon testleri (ST3, ST4, TSH) ve Anti-TPO düzeyleri açısından değerlendirilmiştir (Grafik 8). MetS tanısı için TEMD MetS tanı kriterleri kullanılmıştır. Açlık kan şekeri, HbA1C, sistolik ve diastolik kan basıncı, kan lipid profili. Boy, Kilo, VKİ (tablo 3), insülin düzeyi ve insülin direnci açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark söz konusudur. Bu parametreler MetS tanı kriteri olarak kullanılan, MetS bileşenlerinin çeşitli düzeylerde göstergeleridir ve bu parametrelerde yükselmeler metabolik kontrol/ glukoz toleransının olumsuz yönde gidişini ifade etmektedir ki bu sonuç hasta grubunda beklenen bir durumdur.

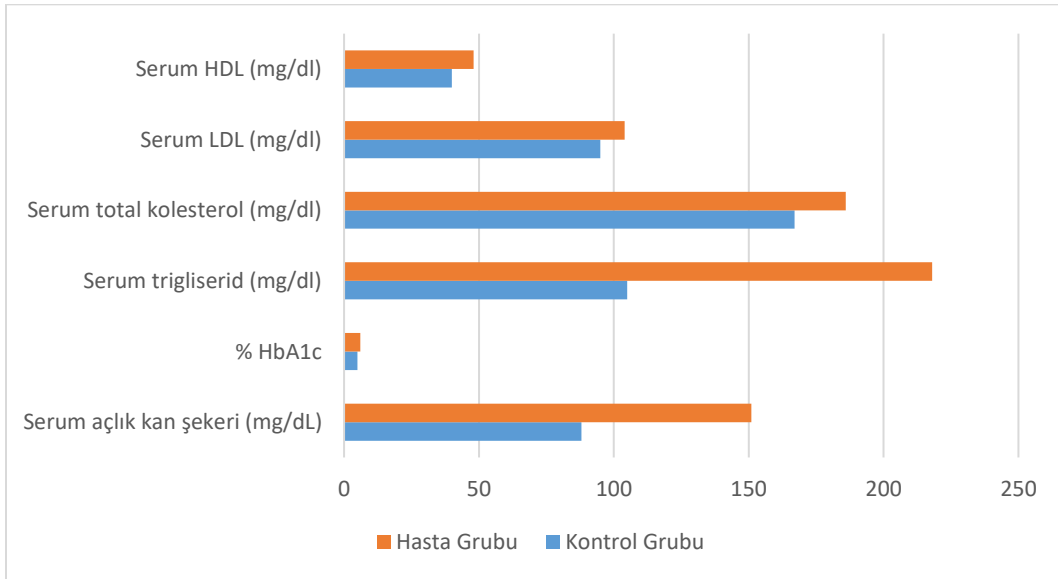


**Grafik 8.** Hasta Grubu ve Kontrol Grubu PAPP-A, SAA, tiroid fonksiyon testleri (ST3, ST4, TSH) ve Anti-TPO düzeyleri

**Tablo 3. TEMD MetS tanı kriterleri.**

Diyabet/ BGT veya insülin direnci ile birlikte aşağıdaki kriterlerden $\geq 2$ bir arada bulunması ile tanı konur.
1. Kan Basıncı: $\geq 130/85$ mmHg olması veya antihipertansif ilaç kullanıyor olmak
2. Trigliserid $\geq 150$ mg/dL veya erkeklerde HDL $< 40$ mg/dL kadınlarda HDL $< 50$ mg/dL
3. VKİ $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> veya bel çevresi: erkeklerde $> 94$ cm kadınlarda $> 80$ cm
BGT: bozulmuş glikoz toleransı VKİ: vücut kitle indeksi

Çalışmamızda MetS hastaları her ne kadar kan glukoz düzeyi, HbA1C, total lipid profili gibi çeşitli testlerle belirli aralıklarla kontrol edilmekteyse de metabolik kontrol ile beraber inflamatuvar süreci değerlendirme amacıyla kullanılabilir invaziv olmayan bir ya da birkaç biyobelirtecin izlemde yararlı olabileceği düşünülmüş ve bu amaçla SAA ve PAPP-A düzeyleri değerlendirilmiştir (Grafik 9). Ancak PAPP-A ve SAA düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.



**Grafik 9.** Hasta Grubu ve Kontrol Grubu kan glukoz düzeyi, HbA1C, total lipid profili düzeyleri

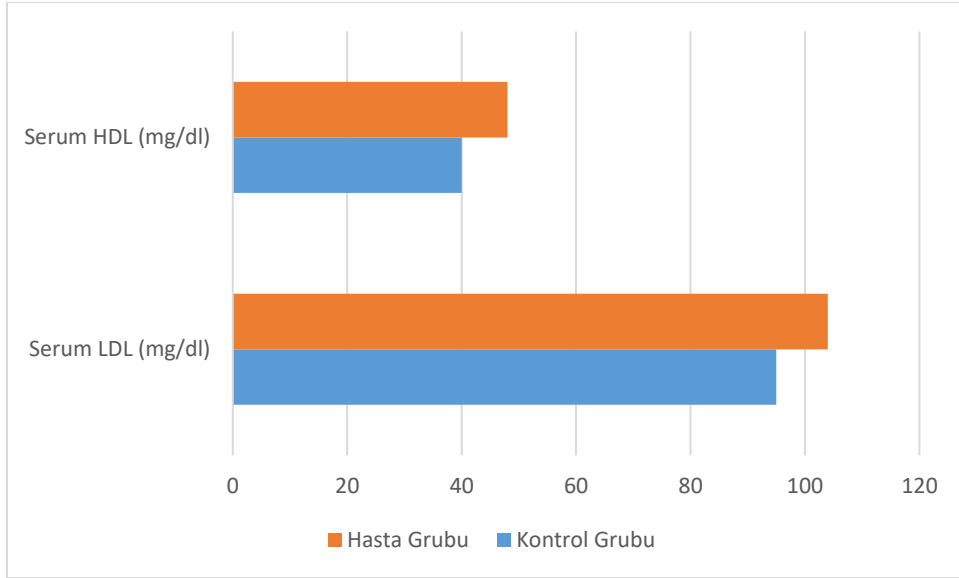
MetS yağ dokusunun kronik inflamasyon süreci ile seyreden bir tablodur ve MetS bileşenlerinin (endotel disfonksiyonu, hiperkoagülopati, hiperlipidemi.) her birinin katkısıyla inflamasyonu uyaran ve inflamasyon sonucu dolaşıma salınan çeşitli sitokinler mevcuttur. PAPP-A ve SAA çeşitli inflamatuvar süreçlerde düzeyi yükselme eğiliminde olan proteinlerdir (91).

Literatürde PAPP-A düzeylerinin MetS ile ilgili olarak değerlendirildiği çalışmalar kısıtlıdır. Daha çok akut koroner sendrom ve komplike diabetes mellitus vakalarında çalışılmıştır. Pellitero ve arkadaşlarının 53 kontrol ve 175 diabetik hastada yaptığı çalışmada deney grubunda PAPP-A düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu ve bunun HbA1C düzeyleri ile negatif korelasyon içinde olduğunu saptamışlardır. Çalışmaları sonunda Tip II Diabet gibi vasküler risk taşıyan kronik hastalıklarda PAPP-A'nın iyi bir belirteç olamayacağını belirtmişlerdir (86). Aso ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada, Tip 2 diabet hastaları (n=103) ve kontrol grubunda (n=32) PAPP-A düzeyleri ve serum LDL kolesterol ve total kolesterol düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu kez diabetik hastaların PAPP-A düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca diabetik hastalarda serum total kolesterolü ile PAPP-A düzeyinin pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (87). Heidari ve arkadaşları, ortalama 53 yaşında, 107 diabetik ve 101 kontrol hastası ile çalışmışlar ve PAPP-A düzeylerinin diabetik grupta anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bulmuşlardır (88). Li ve arkadaşları ortalama 65 yaşında, 136 Tip II Diabet, 184 kontrol hastası ile yaptıkları çalışmada, PAPP-A düzeylerini hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulmuştur. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında VKİ, kan basıncı, lipid profili açısından anlamlı bir fark yok iken, kan şekeri ve HbA1C düzeyleri bakımından hasta grubu düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir (89). Nosseir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 10 kontrol, 10 diyabetik nöropatisi olan ve 10 henüz diabetik nöropatisi olmayan tip 2 diabetli hasta grubu değerlendirilmiş ve diabetik nöropatisi olan grupta diğer iki gruba göre anlamlı PAPP-A düzeyi yüksekliği saptanmıştır (90). Bu çalışmalarda 50-70 yaş arası değişen diabetik hastalarda bakılan PAPP-A düzeylerinde PAPP-A'nın diabetik vakalarda düştüğü, yükseldiği ve değişmediği şeklinde çeşitli sonuçlar elde edilmiştir.

Woelfle ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada 82 obez ve 52 normal kilolu çocukta PAPP-A düzeyleri değerlendirilmiş ve anlamlı bir fark saptanmamıştır (91). Stulc ve arkadaşlarının aterosklerotik klinik bulgusu olmayan ve tedavi almayan hiperkolesterolemili 27

hastada yaptıkları çalışmada PAPP-A seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptadılar (92). Bu veri ile PAPP-A'nın prelinik aterosklerotik değişiklikleri saptamada iyi bir biyobelirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ancak Beaudeau ve arkadaşlarının, 64 hiperlipidemik hastada yaptığı çalışmada PAPP-A seviyeleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Aynı hastalara 10 haftalık statin tedavisi verildikten sonra PAPP-A, lipid profili ve hsCRP düzeyleri değerlendirilmiş; total kolesterol, LDL kolesterol ve hsCRP düzeylerinde keskin bir düşüş gözlenirken, PAPP-A düzeylerinde değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Bu alanda yapılan birçok çalışmanın verilerine dayanarak PAPP-A düzeylerinin ölçülmesinin unstabil aterosklerotik plaklı akut koroner sendromlu hastalar için prognostik değeri olabileceği belirtilmiştir (93).

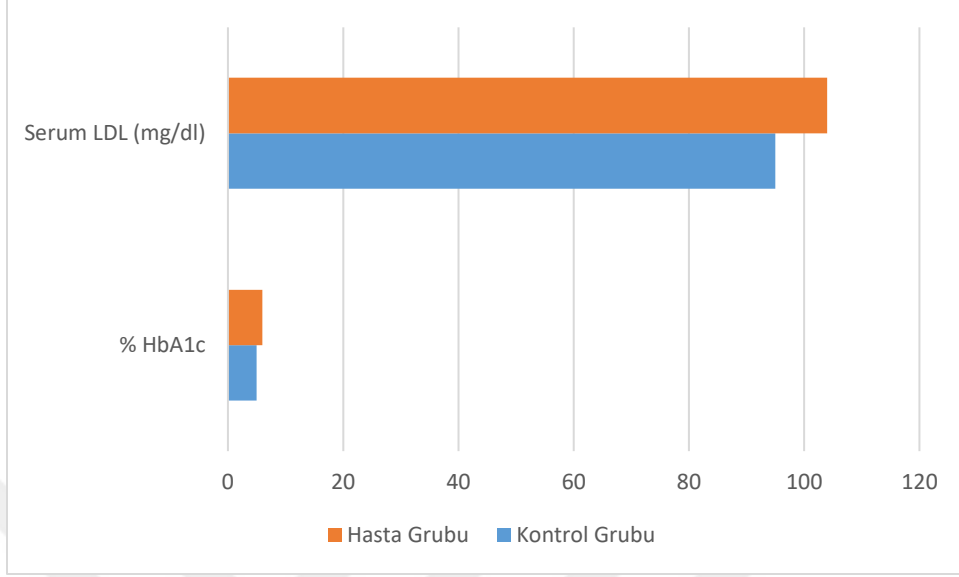
Bizim çalışmamızdaki deney grubu iyi metabolik kontrol altında, Tip 2 diabetli MetS hastalardan oluşuyordu. LDL kolesterol düzeyleri düşük, HDL kolesterol düzeyi yüksek olmakla beraber deney grubu lipid profilinde total kolesterol ve trigliserid düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek idi Bu özellikleri taşıyan deney grubu ile kontrol grubu arasında PAPP-A düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Grafik 10).



**Grafik 10.** Hasta Grubu ve Kontrol Grubu LDL ve HDL kolesterol düzeyi

SAA, tıpkı CRP gibi majör akut faz reaktanlarından. Karaciğer ve yağ dokusunda sentezlenir, öyle ki SAA günümüzde adipokin olarak kabul edilmektedir. SAA, obezite ile ilişkili inflamasyona aracılık ettiği düşünülen bir plazma proteindir.

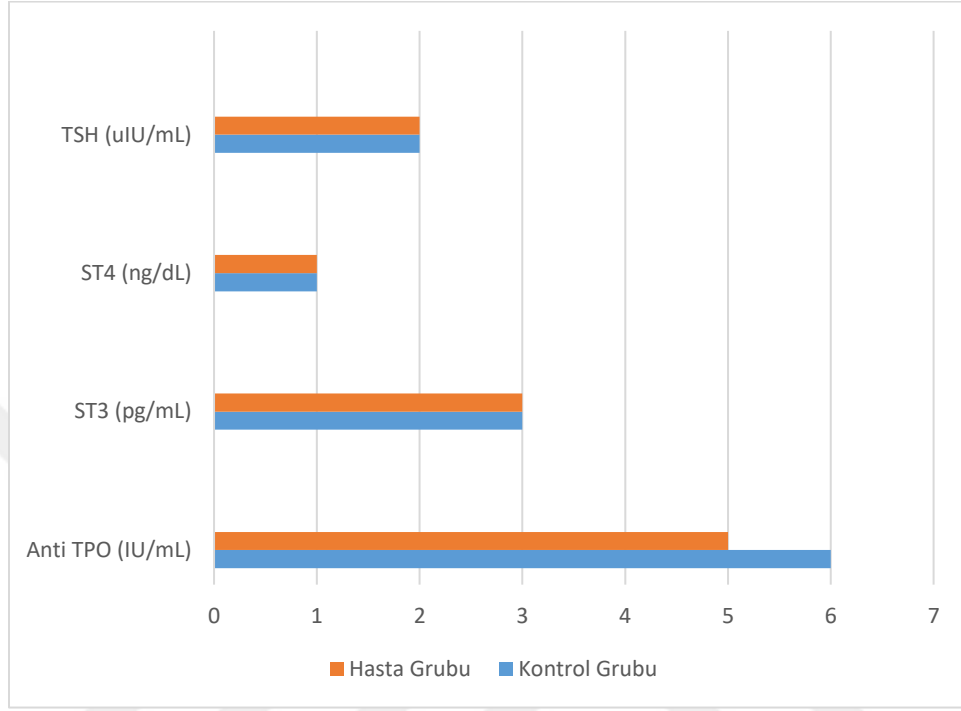
Suriyaprom ve arkadaşları 57-60 yaş arası, 135 MetS'lu ve 270 MetS olmayan vakada homosistein, SAA, Vit A, Vit E düzeylerini değerlendirmiş, SAA, Vit A ve E düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmazken homosistein düzeylerinin MetS vakalarında yüksek olduğunu saptamışlardır (94). Deetman ve arkadaşları, 73 MetS'lu, 94 sağlıklı birey ile yaptıkları çalışmada SAA, hsCRP, transaminazlar, trigliseridler anlamlı düzeyde yüksek iken, HDL kolesterol ve bilirubin düzeylerinin düşük olduğunu buldular (95). Jahangiri ve arkadaşları 16 obez kontrol, 8 MetS ve 6 obez ve Tip 2 Diabet hastası ile yaptığı çalışmada tüm grupların kan lipid profilleri, kan basıncı açısından olumsuz yüksek değerlere sahip oldukları saptanmış, total plazma SAA düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmazken, sadece diabetik grupta VLDL/ LDL fraksiyonlarında anlamlı düzeyde SAA saptanmıştır. Araştırmacıların western blotting ile doğruladıkları kadarıyla diabetiklerde SAA, apoB içeren lipoproteinlerin spesifik fraksiyonlarında bulunmaktadır. Kilosunun %10'unu kaybeden obez diabetiklerde SAA düzeyi düşmüştür (96). Kotani ve arkadaşları 2009 ve 2011'de yaptıkları çalışmalarda sırasıyla ilk çalışmada 286 MetS'lu, 127 sağlıklı bireyde, ikinci çalışmalarını 218 MetS'lu, 218 sağlıklı bireyden oluşan grupta gerçekleştirmiştir. İlk çalışmalarında dolaşımdaki SAA-LDL düzeylerinin MetS bileşenlerinin sayısı ve süreci ile bir uyum içinde olduğunu ortaya koymuşlardır, kilo kaybı ile SAA-LDL düzeylerinin düştüğünü ortaya koymuşlar (97), ikinci çalışmada ise IDL kolesterol veya SAA-LDL düzeylerinin MetS grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğunu ve SAA-LDL'nin okside LDL temsilcisi olduğunu belirtmişlerdir (98). Griffiths ve arkadaşları 42 Tip 2 diabetli ve 42 sağlıklı bireyde serumda SAA ve HDL fraksiyonlarını incelemiş ve Tip 2 diabetli vakalarda SAA, HDL2 ve HDL3 düzeylerinin yüksek olduğunu bulmuşlar (99). Dullaart ve arkadaşları, 68 MetS'lu, 54 sağlıklı bireyde SAA ve hsCRP düzeylerinin MetS vakalarında yüksek olduğunu, HDL ve Apo AI düzeylerinin ise düşük olduğunu belirtmişler (100). Bizim çalışmamızda SAA düzeyleri açısından deney ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamıza dahil edilen hasta grubu rölatif olarak genç yaşta ve kontrol altında olan Tip 2 Diabet hastaları idi. HbA1C düzeyleri % 6,58 olan ve LDL kolesterol düzeyi 104,7 olan hasta grubunun metabolik kontrolünün iyi olduğu ve henüz komplike olmamış bir diyabet tablosunun söz konusu olduğu söylenebilir (Grafik 11).



**Grafik 11.** Hasta Grubu ve Kontrol Grubu HbA1C ve LDL kolesterol düzeyi

Diabete bağlı komplikasyonların gelişiminin metabolik kontrol ile negatif korelasyon içinde olduğu, iyi metabolik kontrolün diyabetin özellikle vasküler komplikasyonlarını geciktirdiği belirtilmektedir (11). Diğer taraftan yapılan birçok çalışmalarda MetS ve Tip 2 diabette saptanan yüksek SAA düzeyleri daha çok LDL ile kompleks yapmış formda saptanmış, bizim ölçüm için kullandığımız ticari kit izole SAA ölçümü yapabilen bir kit idi. Ayrıca kullanılan ölçüm yöntemi, ölçüm aralığı ve hassasiyeti açısından farklı sonuçlardan sorumlu olabilecek faktörlerdir. Çalışmaya dahil edilen vaka sayısı da bir diğer farklı sonuçlardan sorumlu olabilecek faktördür; birçok çalışma bizim çalışmamıza göre 3-4 kat daha fazla vaka ile yürütülmüştür.

Çalışmamızın üçüncü bir araştırma noktası MetS’lu hastalarda tiroid fonksiyon testlerinin ve tiroid antikorlarının nasıl değiştiğinin değerlendirilmesi idi. Çalışmamızda MetS ile sağlıklı bireyler arasında tiroid fonksiyon testleri (ST3, ST4, TSH) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Grafik 12). Anti-TPO seviyeleri bakımından deney grubu kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmış ancak bu veri kontrol grubundaki 3 bayan vakanın sırasıyla 15, 11, 21 IU/ml şeklindeki Anti-TPO düzeylerinden kaynaklanmaktadır. Çalışılan kitin prospektüsünde Anti-TPO pozitifliği sınırı  $> 34$  IU/ml kabul edilmekte ve Hashimoto tiroiditi hastalarda 500 IU/ml ve üstü değerlere rastlanmaktadır. Her iki grup sonuçları negatif kabul edilmiş ve bu üç vaka non spesifik, biyolojik varyasyon kategorisinde değerlendirilmiştir.



**Grafik 12.** Hasta Grubu ve Kontrol Grubu tiroid antikorlarının ve tiroid fonksiyon testleri

Shah ve arkadaşları 28 bayan, 22 erkek MetS'lu vakada tiroid fonksiyon testleri ile MetS bileşenleri arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmiştir ve anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (101). Wolffenbuttel ve arkadaşları 26,719 vakayı MetS ve tiroid fonksiyon testleri açısından değerlendirmiştir. Erkeklerde düşük ST4 seviyeleri, MetS bileşenlerinin yüksek prevalansı ile ilişkilendirmişlerdir (102). Gyawali ve arkadaşları, 358 MetS'lu, 341 sağlıklı vakayı taramışlar ve tiroid disfonksiyonu ile MetS arasında bir ilişki bulamamışlar (103). Oh ve arkadaşları 2760 ötiroid 18-39 yaş arası genç kadını MetS açısından taramışlar. Çeşitli MetS parametreleri (santral obezite, hipertrigliseridemi, sistolik ve diastolik kan basıncı yüksekliği gibi) ile TSH yüksekliği arasında korelasyon saptamışlardır. TSH düzeyi  $> 2.5$  mU/L olan vakalarda MetS prevalansının daha yüksek olduğu saptanmıştır (104). Chung ve arkadaşları 40 MetS, 20 kontrol hastasında tiroid fonksiyon testlerini değerlendirmiş, ST3 ve ST4 düzeylerinde anlamlı bir fark saptamazken TSH düzeylerinin MetS grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptamışlardır (105). Waring ve arkadaşları 684 MetS'lu, 1435 sağlıklı bireyi tiroid fonksiyon testleri açısından taramış ve 6 yıl boyunca izlemişler. TSH  $> 10$  mIU/l olduğu subklinik hipotiroidi vakalarında MetS gelişme



prevalansının %3 arttığını belirtmişlerdir (106). Wang ve arkadaşlarının 9,095 sağlıklı bireyde (5,214 erkek ve 3,881 kadın) yaptıkları taramada 8404 ötiroid, 412 subklinik hipotiroidi ve 239 subklinik hipertiroidi olduğu ve MetS prevalansının bu 3 farklı klinik tabloda farklılık göstermediğini belirtmişlerdir (107). Bizim verilerimizle uyumlu olarak, literatürdeki çalışmalarda elde edilen veriler daha çok MetS ile tiroid fonksiyon testleri arasında bir ilişki olmadığı yönündedir.

Bu çalışmada ilk etapta yağ dokusu inflamasyonu ile ilişkili olarak kana salınabilen PAPP-A ve SAA düzeylerinin MetS vakalarında inflamatuvar biyobelirteç olarak kullanımını değerlendirdik ve bu anlamda tek ya da bir arada kombinasyon olarak yararlı olamayacağını gözlemledik. İkinci etapta MetS'lu vakalarda tiroid fonksiyon testleri ve Anti-TPO da metabolik süreçleri olumsuz yönde etkileyecek bir değişiklik olup olmadığını değerlendirdik. MetS'lu bireylerde metabolik süreci (kilo alımı, glukoz toleransında bozulma ile seyreden fonksiyon değişiklikleri) olumsuz yönde etkileyecek tiroid fonksiyon bozukluğu ya da otoimmün reaktivite saptanmamıştır.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda MetS hastaları her ne kadar kan glukoz düzeyi, HbA1C, total lipid profili gibi çeşitli testlerle belirli aralıklarla kontrol edilmekteyse de metabolik kontrol ile beraber inflamatuvar süreci değerlendirme amacıyla kullanılabilecek invaziv olmayan bir ya da birkaç biyobelirtecin izlemde yararlı olabileceği düşünülmüş ve bu amaçla SAA ve PAPP-A düzeyleri değerlendirilmiştir. Ancak PAPP-A ve SAA düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır

Bizim çalışmamızdaki deney grubu iyi metabolik kontrol altında, Tip 2 diabetli MetS hastalardan oluşuyordu. LDL kolesterol düzeyleri düşük, HDL kolesterol düzeyi yüksek olmakla beraber deney grubu lipid profilinde total kolesterol ve trigliserid düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek idi Bu özellikleri taşıyan deney grubu ile kontrol grubu arasında PAPP-A düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızın üçüncü bir araştırma noktası MetS'lu hastalarda tiroid fonksiyon testlerinin ve tiroid antikorlarının nasıl değiştiğinin değerlendirilmesi idi. Çalışmamızda MetS ile sağlıklı bireyler arasında tiroid fonksiyon testleri (ST3, ST4, TSH) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Anti-TPO seviyeleri bakımından deney grubu kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmış ancak bu veri kontrol grubundaki 3 bayan vakanın sırasıyla 15, 11, 21 IU/ml şeklindeki Anti-TPO düzeylerinden kaynaklanmaktadır. Çalışılan kitin prospektüsünde Anti-TPO pozitifliği sınırı > 34 IU/ml kabul edilmekte ve Hashimoto tiroiditli hastalarda 500 IU/ml ve üstü değerlere rastlanmaktadır. Her iki grup sonuçları negatif kabul edilmiş ve bu üç vaka non spesifik, biyolojik varyasyon kategorisinde değerlendirilmiştir.

## ÖZET

### **Metabolik Sendromlu Hastalarda Tiroid Fonksiyonları, PAPP-A ve Serum Amiloid A Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

Çalışmadaki amacımız MetS tanısı almış hastalarda, SAA ve PAPP-A'yı MetS zemininde oluşan inflamasyonun biyobelirteci olarak değerlendirmektir. Ayrıca bu hastalarda olası subklinik/klinik hipotiroidi ve/veya otoimmün tiroidit gelişiminin metabolik tabloyu bozarak MetS tablosunun şiddetini arttırabileceği göz önüne alınarak, tiroid fonkiyon testleri ve Anti-TPO düzeylerinin ölçülmesidir.

Çalışmaya Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Kliniği tarafından takip edilmekte olan 64 MetS (32 erkek+ 32 kadın) hastası, 64 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Hastalardan 12 saat açlıktan sonra alınan venöz kan örneklerinden açlık kan şekeri, HbA1C, total kolesterol, total trigliserid, LDL, HDL, TSH, ST4, ST3, Anti TPO, insülin, PAPP-A ve SAA düzeyleri ölçülmüştür.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında deney grubunda açlık kan şekeri, HbA1C, total kolesterol, total lipid ve insülin düzeyleri bakımından anlamlı bir yükseklik saptanmıştır ( $p<0.05$ ). ST3, ST4, TSH, PAPP-A ve SAA düzeyleri bakımından gruplar arası anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Anti-TPO düzeyi kontrol grubunda anlamlı düzeyde yüksek gibi görünmekle beraber bu veri kontrol grubundaki 3 vakanın biyolojik varyasyonu olarak değerlendirilmiştir.

Verilerimize dayanarak MetS vakalarında analiz ettiğimiz PAPP-A ve SAA'nın hastalık sürecinde inflamatuvar biyobelirteç olarak kullanımı anlamlı olmayacaktır. Hastaların yaşı, metabolik kontrol altında diyabet tip 2 hastası oluşları, hiperlipidemi tedavisi alıyor olmaları gibi özellikler inflamatuvar proteinlerin düzeyinde anlamlı bir fark oluşmamasından sorumlu olabilir. Hasta grubumuzun VKİ yüksekliği/ obezite düzeyi tiroid fonksiyonları ve Anti-TPO düzeyi üzerine olumsuz bir etki yaratmamıştır.

**Anahtar kelimeler:** Metabolik Sendrom, PAPP-A, Serum Amiloid A, Serbest T3, Serbest T4, Anti-TPO

## ABSTRACT

### **Assessment Of Thyroid Functions, PAPP-A And Serum Amiloid A Levels İn Patients With Metabolic Syndrome**

Our aim is to evaluate the levels of SAA and PAPP-A in patients suffered from metabolic syndrome (MetS) in order to assess if these parameters would be accepted as inflammatory biomarkers which are produced in the basis of MetS in this study. In addition, the levels of TFT (thyroid function tests) and anti-thyroid antibody was analysed considering that possible subclinical/ clinical hypothyroidism and/ or autoimmune thyroiditis development in these patients may increase the severity of the MetS.

The study consists of 64 patients (32 men+ 32 women) who were suffered from MetS. The patients were monitored in Endocrinology Clinic of Medical School, Süleyman Demirel University. Venous blood samples were collected after 12 hours fasting and the levels of HbA1C, total cholesterol, total triglyceride, LDL, HDL, TSH, ST4, ST3, Anti TPO, insulin, PAPP-A and SAA were analysed.

When compared to control group, a significant increase was found in the fasting blood glucose, HbA1C, total cholesterol, total lipid and insulin levels in experiment group ( $p < 0.05$ ). There were no significant differences between the groups in terms of f T3, f T4, TSH, PAPP-A and SAA levels ( $p > 0.05$ ). Although the Anti-TPO level appeared to be significantly higher in the control group, this data was considered as biological variation of three subject in control group.

Based on our data, analyses of PAPP-A and SAA as a inflammatory biomarker in patients suffered from MetS would not be meaningful. Patients' age, diabetes mellitus type 2 under metabolic control, and hyperlipidemia therapy may be responsible for non significant differences in the level of inflammatory proteins. The elevated VKI / obesity of in the patient group did not have an adverse effect on thyroid functions and Anti TPO level.

**Key words:** Metabolic Syndrome, PAPP-A, Serum Amyloid A, Free T3, Free T4, Anti-TPO

## 8. KAYNAKLAR

1. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
2. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in US populations. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2004; 33(2): 333-50.
3. Cameron AJ, Shaw JE, & Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2004; 33(2): 351-75.
4. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Journal of the American Medical Association* 2002; 287: 356-9.
5. Onat A ve Yüksel H. Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük TEKHARF 2017 Editör: Altan ONAT Türk Erişkinlerinde Obezite ile Abdominal Obezite, Belirleyicileri ve Sonuçları Logos Yayıncılık Tic. A.Ş. ISBN 978-975-349-081-8 Basım Yılı 2017
6. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR), Ulusal Kardiyoloji Kongresi Antalya-Türkiye, 27-30 Kasım 2004.
7. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, Erol C, Öngen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome among Turkish adults. *European journal of clinical nutrition* 2007; 61: 548-53
8. Şendur MAŞ, Güven GŞ. Metabolik Sendroma Güncel Bakış. *İç Hastalıkları Dergisi* 2011; 18: 125-131.
9. Oğuz A, Altuntaş Y, Karsidağ K, Güleç S, Temizhan A, Akalın AA, et al. The prevalence of metabolic syndrome in Turkey *Obesity Reviews* 2010; 11: 486.
10. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a World Health Organization consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999.
11. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2005. Erişim adresi: URL:[http://www.idf.org/webdata/docs/Metsyndrome\\_Final.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Metsyndrome_Final.pdf) .

12. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği, Metabolik Sendrom Kılavuzu 2009
13. Tıbbi Biyokimya. Editör: Prof Dr Figen Gürdöl 31. Bölüm: Temel Biyokimya Protein Yapılı ve Aminoasit Türevi Hormonlar 2015 Nobel Tıp Kitabevleri Tic Ltd Şti ISBN:978-605-335-159-7
14. Harper'ın Biyokimyası Kısım II Biyoenerjetikler, Karbonhidratlar ve Lipid Metabolizması Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennely PJ, Rodwell VW, Weil PA. Çeviri Editörleri: Akdoğan GG, Ersöz B, Turgan N. Nobel Tıp Kitabevleri Tic Ltd Şti 29. Baskı ISBN:978-605-335-154-2
15. Bilimin Mum Işığında Yemek 'Beslenmenin Biyokimyası' Editör: Prof Dr Figen Gürdöl Bölüm 5: Metabolizmaya Genel Bakış 2014 Nobel Tıp Kitabevleri Tic Ltd Şti ISBN: 978-605-335-030-9
16. Jameson JL, Weetman AP Metabolik Sendrom. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Çeviri editörü: Biberoglu K. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (17. baskı). İstanbul Nobel Matbaacılık; 2013. S.1509-13.
17. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling - Diabetes care. 2004; 27(6): 1487-95.
18. Karşıdağ K, Yılmaz C. Metabolik Sendrom İçinde: Erol Ç, Kabalak T Eds. Endokrinoloji, 1. Baskı, Ankara : Nobel Tıp Kitabevi, 2008; S.135-141
19. Özdoğan E. Tip 2 Diyabet Hastalarında Kan Lipid Düzeylerinin Hbalc ve Obezite ile İlişkisi. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi 2007.
20. Bermudez V, Rojas J, Salazar J, Anez R, Toledo A, Bello L, Apruzzese V, Ganzalez R, Chacin M, Cabrera M, Cano C, Velasco M, Miranda J. Sensitivity and Specificity Improvement in Abdominal Obesity Diagnosis Using Cluster Analysis during Waist Circumference Cut-Off Point Selection. Journal of Diabetes Research 2015, Article ID 750265, 14
21. Esteghamati A, Mazaheri T, Rad M, Noshad S. "Complementary and Alternative Medicine for the Treatment of Obesity: A Critical Review", International Journal of Endocrinology and Metabolism 2015; 13(2): 19678.
22. Kragelund C, Omland T. A farewell to body-mass index? Lancet. 2005; 366: 1589-91.

23. Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation* 2008; 117: 1658-67
24. Obesity and overweight. World Health Organization fact sheet No 311, updated March 2013. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/) accessed on 3rd May 2013.
25. Obezite tanı ve tedavi kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2014 1. Baskı: Mayıs 2014 ISBN: 978-605-4011-19-3
26. GLOBAL HEALTH RISKS, World Health Organization, Mortality and burden of disease attributable to selected major risks Erişim adresi: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GlobalHealthRisks\\_report\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf)
27. Head G. Cardiovascular and metabolic consequences of obesity, *Integrative Physiology*, 2015; 32: 6.
28. The world health report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, World Health Organization, 2002.
29. Golay A, Ybarra J. Link between obesity and type 2 diabetes. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 19(4): 649-63.
30. Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, Goldfine AB, Nathan DM, Schwartz MW, Smith RJ, and Smith SR. Obesity and Type 2 Diabetes: What Can Be Unified and What Needs to Be Individualized? Consensus Statement. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011; 96(6): 1654-63.
31. Onat A, Uğur M, Tuncer M, Ayhan E, Kaya Z, Küçükdurmaz Z, et al. Age at death in the Turkish Adult Risk Factor Study: temporal trend and regional distribution at 56,700 person-years' follow-up. [Article in Turkish] *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi/ Archives of the Turkish Society of Cardiology* 2009; 37: 155-60.
32. Abacı A. Kardiyovasküler risk faktörlerinin ülkemizdeki durumu/ The current status of cardiovascular risk factors in Turkey. *Türk Kardiyol Derneği Arşivi - Archives of the Turkish Society of Cardiology* 2011; 39(4): 1-5
33. Balcı MK. Metabolik Sendrom Türkiye Klinikleri/ *Journal of Medical Sciences* 2008; 28: 102-6
34. Balkan F. Metabolik Sendrom (Derleme) *Ankara Medical Journal* 2013; 13(2): 85-90

35. Schmidt FM, Weschenfelder J, Sander C, Minkwitz J, Thormann J, Chittka T, Mergl R, Kirkby KC, Faßhauer M, Stumvoll M, Holdt LM, Teupser D, Hegerl U, Himmerich H. Inflammatory Cytokines in General and Central Obesity and Modulating Effects of Physical Activity PLoS One 2015; 10(3): e0121971
36. Elks CM, Francis J. Central adiposity, systemic inflammation, and the metabolic syndrome. Current Hypertension Reports 2010; 12(2): 99-104.
37. Zeng G, Nystrom FH, Ravic Handran LV, Cong LN, Kirby M, Mostowski H, et al. Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Aktin insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. Circulation 2000; 101(13): 1539-45
38. Özgen G. Metabolik Sendrom ve Dislipidemi. Türkiye Klinikleri/ Journal of Medical Sciences 2006; 2(3): 43-54.
39. Sorularla Konu Anlatımlı Tıbbi Biyokimya. Editör: Prof Dr Dildar Konukoğlu 2017 Nobel Tıp Kitabevleri Tic Ltd Şti. ISBN: 978-605-335-242-6
40. Cozma A, Orășan O, Sâmpolean D, Fodor A, Vlad C, Negrean V, Rednic N, Zdrengea D Endothelial dysfunction in metabolic syndrome. Romanian Journal of Internal Medicine 2009; 47(2): 133-40.
41. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome: prevalence, pathogenesis and management. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 2010; 20(2): 140-6.
42. Title LM, Lonn E, Charbonneau F, Fung M, Mather KJ, Verma S, et al. Relationship between brachial artery flow-mediated dilatation, hyperemic shear stress, and the metabolic syndrome Vascular Medicine 2008; 13(4): 263-70.
43. You T, Nicklas BJ, Ding J, Penninx BW, Goodpaster BH, Bauer DC, et al. The metabolic syndrome is associated with circulating adipokines in older adults across a wide range of adiposity. The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences 2008; 63: 414e9
44. Novotny D, Vaverkova H, Karasek D, Lukes J, Slavik L, Malina P, Orsag J. Evaluation of total adiponectin, adipocyte fatty acid binding protein and fibroblast growth factor 21 levels in individuals with metabolic syndrome. Physiological Research 2014; 63(2): 219-28.



45. Jin J, Peng DQ, Yuan SG, Zhao SP, Ning XH, Wang SH, Li SL. Serum adipocyte fatty acid binding proteins and adiponectin in patients with coronary artery disease: the significance of A-FABP/adiponectin ratio. *Clinica Chimica Acta* 2010 11; 411(21-22): 1761-5.
46. Nieuwdorp M, Stroes ES, Meijers JC, Büller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Current Opinion in Pharmacology* 2005; 5(2): 155-9.
47. Mao X, Ait-Aissa K, Lagrange J, Youcef G, Louis H. Hypertension, hypercoagulability and the metabolic syndrome: a cluster of risk factors for cardiovascular disease. *Bio-Medical Materials and Engineering* 2012; 22(1-3): 35-48.
48. Conover CA, Bale LK, Overgaard MT, Johnstone EW, Laursen UH, Füchtbauer EM & van Deursen J. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development. *Development* 2004; 131(5), 1187-94.
49. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG & Conover CA The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1999; 96(6): 3149-53.
50. Conover CA. Key questions and answers about pregnancy-associated plasma protein-A. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2012; 23(5), 242-49.
51. Lin TM, Halbert SP, Kiefer D, Spellacy WN & Gall S Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *American journal of obstetrics and gynecology* 1974; 118(2): 223-36.
52. Brambati B, Macintosh MC, Teisner B, Maguiness S, Shrimanker K, Lanzani A, Bonacchi I, Tului L, Chard T, Grudzinskas JG. Low maternal serum levels of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in the first trimester in association with abnormal fetal karyotype. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1993; 100(4), 324-6.
53. Brambati B, Tului L, Bonacchi I, Shrimanker K, Suzuki Y & Grudzinskas JG. Serum PAPP-A and free  $\beta$ -hCG are first-trimester screening markers for down syndrome. *Prenatal diagnosis* 1994; 14(11): 1043-7.
54. Piñón P. & Kaski JC. Inflammation, Atherosclerosis, and cardiovascular disease risk: PAPP-A, Lp-PLA2, and cystatin C. New insights or redundant information?. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2006; 59(3): 247-58.

55. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Simoons ML, Zeiher AM & CAPTURE Study Investigators. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 45(2): 229-37.
56. Lund J, Qin QP, Ilva T, Pettersson K, Voipio-Pulkki LM, Porela & Pulkki K. Circulating pregnancy-associated plasma protein a predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. *Circulation* 2003; 108(16), 1924-6.
57. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes Jr, DR & Schwartz RS Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine* 2001; 345(14): 1022-9.
58. Aso Y, Okumura KI, Wakabayashi S, Takebayashi K, Taki S, & Inukai T. Elevated pregnancy-associated plasma protein-A in sera from type 2 diabetic patients with hypercholesterolemia: associations with carotid atherosclerosis and toe-brachial index. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89(11): 5713-7.
59. Woelfle J, Roth CL, Wunsch R & Reinehr T. Pregnancy-associated plasma protein A in obese children: relationship to markers and risk factors of atherosclerosis and members of the IGF system. *European journal of endocrinology* 2011; 165(4): 613-22.
60. Gude MF, Hjortebjerg R, Oxvig C, Thyø AA, Magnusson NE, Bjerre M & Frystyk J. PAPP-A, IGFBP-4 and IGF-II are secreted by human adipose tissue cultures in a depot-specific manner. *European journal of endocrinology* 2016; 175(6): 509-19.
61. Baba S, Takahashi T, Kasama, T, Fujie M, Shirasawa H. A novel polymorphism of human serum amyloid A protein, SAA1 gamma, is characterized by alanines at both residues 52 and 57. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1993; 303(2): 361-6.
62. Schultz DR & Arnold PI. Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid A protein,  $\alpha$ 1-acid glycoprotein, and fibrinogen. In *Seminars in arthritis and rheumatism* 1990; 20(3): 129-47.
63. Bogaty P, Robitaille NM, Solymoss S, Boyer L, Auger D, Labbé L Simard S, Rail J, Genest J Jr, Turgeon J. Atherogenic, hemostatic and other potential risk markers in subjects with previous isolated myocardial infarction compared with long-standing uncomplicated stable angina. *American Heart Journal*. 1998; 136(5): 884-93.

64. Pincus MR, McPherson RA, Henry JB. Henry'nin Laboratuvar Yöntemleri İle Klinik Teşhisi ve Yönetimi. 2007 Saunders Elsevier. ISBN 1-4160-0287-1
65. Lin Y, Rajala MW, Berger JP, Moller DE, Barzilai N, Scherer PE. Hyperglycemia induced production of acute phase reactants in adipose tissue. *The Journal of Biological Chemistry* 2001; 276: 42077-83.
66. Poitou C, Viguier N, Canello R, De Matteis R, Cinti S, Stich V, Coussieu C, Gauthier E, Courtine M, Zucker JD, et al. Serum amyloid A: production by human white adipocytes and regulation by obesity and nutrition. *Diabetologia* 2005; 48: 519-28.
67. Wang Z and Nakayama T. Review Article: Inflammation, a Link between Obesity and Cardiovascular Disease. *Mediators of Inflammation* 2010; Article ID 535918, 17 pages.
68. Ogasawara K, Mashiba S, Wada Y, et al. A serum amyloid A and LDL complex as a new prognostic marker in stable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2004; 174: 349-56.
69. King VL, Thompson J, Tannock LR. Serum amyloid A in atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology* 2011; 22: 302-7.
70. Sadler TW. Head and Neck. In: Langman's Medical Embryology. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2010. Chapter 16. p. 267-73.
71. Tıbbi Biyokimya. Editör: Prof Dr Figen Gürdöl. 26. Bölüm: Eser ve Ultra Eser Elementler 2015 Nobel Tıp Kitabevleri Tic Ltd Şti ISBN:978-605-335-159-7
72. Harper'ın Biyokimyası Bölüm 41: Endokrin Sistemin Çeşitliliği Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennely PJ, Rodwell VW, Weil PA. Çeviri Editörleri: Akdoğan GG, Ersöz B, Turgan N. Nobel Tıp Kitabevleri Tic Ltd Şti 29. Baskı ISBN:978-605-335-154-2
73. Gündoğdu SA. Tiroid Hastalıkları İçinde: Erol Ç, Kabalak T. Eds. Endokrinoloji, 1. Baskı, Ankara Nobel Tıp Kitabevi, 2008; S.51-86
74. Koloğlu S, Erdoğan G. Tiroid Genel Görüş ve Bilgiler. İçinde: Erdoğan G, Eds. Koloğlu Endokrinoloji ve Temel Klinik 2. Baskı, Ankara: MN Medikal & Nobel 2005;155-172 Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Tiroid Çalışma Grubu Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2016 Erişim adresi: [http://www.turkendokrin.org/files/TIROID\\_web.pdf](http://www.turkendokrin.org/files/TIROID_web.pdf)
75. Bindu N, Hodak SP. Hyperthyroidism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2007; 36: 617

76. Bindu N, Burman K. Thyrotoxicosis and Thyroid Storm. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2006; 35: 663.
77. Davies TF, Larsen R. Thyrotoxicosis. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (Eds) *Williams Textbook of Endocrinology*. Saunders, Philadelphia, 2008; p: 333 (31)
78. Prentice L, Kiso Y, Fukuma N, et al. Monoclonal thyroglobulin autoantibodies: variable region analysis and epitope recognition. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1995; 80: 977-86.
79. Weetman AP and McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocrine Reviews* 1994; 15: 788-830.
80. Tomer Y. Anti-thyroglobulin autoantibodies in autoimmune thyroid diseases: cross-reactive or pathogenic? *Clinical Immunology and Immunopathology* 1997; 82: 3-11.
81. Parkes AB, McLachlan SM, Bird P. The distribution of microsomal and thyroglobulin antibody activity among the IgG subclasses. *Clinical & Experimental Immunology* 1984; 57: 239-43.
82. McLachlan SM, & Rapoport B. Thyroid peroxidase as an autoantigen. *Thyroid* 2007; 17: 939-48.
83. Nielsen CH, Brix TH, Gardas A, Banga JP, Hegedüs L. Epitope recognition patterns of thyroid peroxidase autoantibodies in healthy individuals and patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clinical Endocrinology* 2008; 69: 664-68.
84. Barbesino G & Tomer Y. Clinical Review: Clinical Utility of TSH Receptor Antibodies. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013; 98(6): 2247–55.
85. Cornier M-A, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, Van Pelt RE, Wang H, and Eckel RH. The Metabolic Syndrome *Endocrine Reviews*. 2008; 29(7): 777–822
86. Pellitero S, Reverter JL, Pizarro E, Pastor MC, Granada ML, Tasses D et al. Pregnancy-associated plasma protein-a levels are related to glycemic control but not to lipid profile or hemostatic parameters in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2007; 30(12): 3083-85.
87. Aso Y, Okumura KI, Wakabayashi S, Takebayashi K, Taki S & Inukai T. Elevated pregnancy-associated plasma protein-A in sera from type 2 diabetic patients with hypercholesterolemia: associations with carotid atherosclerosis and toe-brachial index. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004; 89(11): 5713-17.

88. Heidari B, Fotouhi A, Sharifi F, Mohammad K, Pajouhi M, Paydary K & Fakhrzadeh, H. Elevated serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A in type 2 diabetics compared to healthy controls: associations with subclinical atherosclerosis parameters. *Acta Medica Iranica*, 2015; 53(7), 395-402.
89. Li WP1, Neradilek MB, Gu FS, Isquith DA, Sun ZJ, Wu X, Li HW5, Zhao XQ. Pregnancy-associated plasma protein-A is a stronger predictor for adverse cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome in type-2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, 2017; 16(1), 45.
90. Nosseir NM Pregnancy Associated Plasma Protein-A in Type 2 Diabetic Patient with Peripheral Neuropathy. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*, 2011; 4(2A): 409-20.
91. Woelfle J, Roth CL, Wunsch R, Reinehr T. Pregnancy-associated plasma protein A in obese children: relationship to markers and risk factors of atherosclerosis and members of the IGF system. *European Journal of Endocrinology*. 2011; 165(4), 613-22.
92. Stulc T, Malbohan I, Malik J, Fialova L, Soukupova J, Ceska R. Increased levels of pregnancy-associated plasma protein-A in patients with hypercholesterolemia: the effect of atorvastatin treatment. *American Heart Journal* 2003; 146: 1060–63.
93. Beaudoux JL, Burc L, Imbert-Bismut F, Giral P, Bernard M, Bruckert E, Chapman MJ: Serum plasma pregnancy-associated protein A: a potential marker of echogenic carotid atherosclerotic plaques in asymptomatic hyperlipidemic subjects at high cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:e7– e10, 2003)
94. Suriyaprom K, Phonrat B, Satitvipawee P, Tungtrongchitr A, Tungtrongchitr R. Homocysteine but not serum amyloid A, vitamin A and E related to increased risk of metabolic syndrome in post-menopausal Thai women. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 2014; 84: 35-44.
95. Deetman PE, Bakker SJ, Dullaart RP. High sensitive C-reactive protein and serum amyloid A are inversely related to serum bilirubin: effect-modification by metabolic syndrome. *Cardiovascular Diabetology*, 2013; 12(1), 166.
96. Jahangiri A, Wilson PG, Hou T, Brown A, King VL, Tannock LR. Serum amyloid A is found on ApoB-containing lipoproteins in obese humans with diabetes. *Obesity*, 2013; 21(5): 993-6.

97. Kotani K, Asahara-Satoh N, Kato Y, Araki R, Himeno A, Yamakage H et al. Remnant-like particle cholesterol and serum amyloid A–low-density lipoprotein levels in obese subjects with metabolic syndrome. *Journal of Clinical Lipidology*, 2011; 5(5), 395-400.
98. Kotani K, Satoh N, Kato Y, Araki R, Koyama K, Okajima T et al. A novel oxidized low-density lipoprotein marker, serum amyloid A-LDL, is associated with obesity and the metabolic syndrome. *Atherosclerosis*, 2009; 204(2): 526-31.
99. Griffiths K, Pazderska A, Ahmed M, McGowen A, Maxwell AP, McEneny J et al.. Type 2 Diabetes in Young Females Results in Increased Serum Amyloid A and Changes to Features of High Density Lipoproteins in Both HDL2 and HDL3. *Journal of Diabetes Research*, 2017: Article ID 1314864, 9 pages.
100. Dullaart RP, de Boer JF, Annema W, Tietge UJ The inverse relation of HDL anti-oxidative functionality with serum amyloid A is lost in metabolic syndrome subjects. *Obesity*, 2013; 21(2), 361-6.
101. Shah Y, Vadher A, Reddy K, Chapadia H. Does thyroid function have any relation with components of metabolic syndrome?. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 2017; 3(10): 2682-85.
102. Wolffenbuttel BHR, Wouters HJCM, Slagter SN, van Waateringe RP, Muller Kobold AC, van Vliet-Ostaptchouk JV. Thyroid function and metabolic syndrome: results from the population-based LifeLines Cohort study, *BMC Endocrine Disorders* 2017 16; 17(1): 65.
103. Gyawali P, Takanche JS, Shrestha RK, Bhattarai P, Khanal K, Risal P, Koju R. Pattern of thyroid dysfunction in patients with metabolic syndrome and its relationship with components of metabolic syndrome. *Diabetes & Metabolism Journal* 2015; 39(1): 66-73.
104. Oh JY, Sung YA & Lee HJ. Elevated thyroid stimulating hormone levels are associated with metabolic syndrome in euthyroid young women. *The Korean journal of internal medicine* 2013; 28(2): 180.
105. Chugh K, Goyal S, Shankar V, Chugh SN. Thyroid function tests in metabolic syndrome. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2012; 16(6): 958.
106. Waring AC, Rodondi N, Harrison S, Kanaya AM, Simonsick EM, Miljkovic I, et al. Thyroid function and prevalent and incident metabolic syndrome in older adults: the Health, Ageing and Body Composition Study. *Clinical Endocrinology* 2012; 76(6): 911-8.

107. Wang CY, Chang TC, Chen MF. Associations between subclinical thyroid disease and metabolic syndrome. *Endocrine Journal* 2012; 59(10): 911-17.



## ÖZGEÇMİŞ

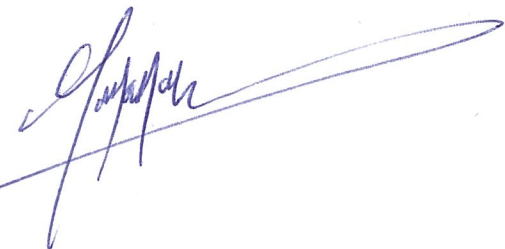
<b>name:</b>	Ahmed yahya Ismeel
<b>Surname:</b>	Ismeel
<b>Place of birth:</b>	Mosul Center
<b>Date of birth:</b>	1990
<b>Work :</b>	-----
<b>Language :</b>	English , Turkish , and my native language arabic
<b>E-mail</b>	<a href="mailto:Hamdan.8989@yahoo.com">Hamdan.8989@yahoo.com</a>

date	Education
2008	alzuhur high school, Mosul, Iraq
2013	Mosul University , Veterinary Faculty
Academic Titles	
2013 -	Süleyman Demirel University Medical Biochemistry AD, Res. Sec. Dr.
Job experience	
2012-2013	Musul Veteriner Hastanesi
2014-2017	Workinig at Süleyman Demirel University Medical Biochemistry laboratory
Clinical trials, and Researcher	
	Clinical and bloody study of parasites in small lambs
Clinical trials, and Monitors / Followers	
Clinical Investigations Attended as Field Officer	

Özgeçmiş Sahibinin Adı ve Soyadı: Ahmed ISMEEL

Tarih: 13/12/2017

İmza:





## BEYAN

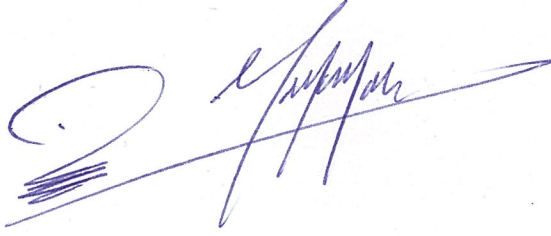
“Metabolik Sendromlu Hastalarda Tiroid Fonksiyonları, PAPP-A ve Serum Amiloid A Düzeylerinin Değerlendirilmesi” adlı Yüksek Lisans tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Ad Soyad

Dr. Ahmed Yahya Ismeel Ismeel

İmza



Danışman

Ad Soyad

Doç. Dr. Duygu KUMBUL DOĞUÇ

İmza

