

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PRİMER HİPERLİPİDEMİK VE OBEZ HİPERLİPİDEMİK
BAYANLARDA MULTİPLEX İMMUNOASSAY YÖNTEMİ
KULLANILARAK KARDİYOVASKÜLER RİSK
PARAMETRELERİNİN (sE-SELEKTİN, FOLLİSTATİN (FST),
dPAPP-A, sPECAM-1, PENTRAXİN-3 (PTX3), DOKU FAKTÖRÜ
(TF)) DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÜMMÜ BETÜL BACAK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr.Fatma Hümevra YERLİKAYA AYDEMİR

KONYA-2017

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PRİMER HİPERLİPİDEMİK VE OBEZ HİPERLİPİDEMİK
BAYANLARDA MULTİPLEX İMMUNOASSAY YÖNTEMİ
KULLANILARAK KARDİYOASKÜLER RİSK
PARAMETRELERİNİN (sE-SELEKTİN, FOLLİSTATİN (FST),
dPAPP-A, sPECAM-1, PENTRAXİN-3 (PTX3), DOKU FAKTÖRÜ
(TF)) DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÜMMÜ BETÜL BACAK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr.Fatma Hümeıra YERLİKAYA AYDEMİR

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 151318005 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2017

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi **ÜMMÜ BETÜL BACAĞ**' ın "**Primer Hiperlipidemik ve Obez Hiperlipidemik Bayanlarda Multiplex İmmunoassay Yöntemi Kullanılarak Kardiyovasküler Risk Parametrelerinin (sE-selektin, follistatin (FST), dPAPP-A, sPECAM-1, pentraxin-3(PTX3), doku faktörü (TF)) değerlendirilmesi**" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya, Türkiye / 04 Ağustos 2017

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Fatma Hümeysra YERLİKAYA AYDEMİR

NEÜ. Meram Tıp Tıbbi Biyokimya AD.

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Sevil KURBAN

NEÜ. Meram Tıp Tıbbi Biyokimya AD.

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Esma MENEVŞE

SÜ. Tıp Fak. Tıbbi Biyokimya AD.

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 11.08.2017 tarih ve 16/06 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Enstitü Müdürü

APPROVAL

We certify that we have read this dissertation entitled “**Primer Hiperlipidemik ve Obez Hiperlipidemik Bayanlarda Multiplex İmmunoassay Yöntemi Kullanılarak Kardiyovasküler Risk Parametrelerinin (sE-selectin, follistatin (FST), dPAPP-A, sPECAM-1, pentraxin-3 (PTX3), tissue factor (TF)) değerlendirilmesi**” by “**ÜMMÜ BETÜL BACAĞ**” that in our opinion it is fully adequate, in scope and quality, as dissertation for the degree of *Master of Science* in the Department of “**Tıbbi Biyokimya**”, Institute of Health Sciences, University of Necmettin Erbakan

Konya, Turkey / 04 August 2017

Principal Advisor

Doç. Dr. Fatma Hümevra YERLİKAYA AYDEMİR

NEÜ. Meram Tıp Tıbbi Biyokimya AD.

Examination Committee Member

Prof. Dr. Sevil KURBAN

NEÜ. Meram Tıp Tıbbi Biyokimya AD.

Examination Committee Member

Doç. Dr. Esmâ MENEVŞE

SÜ. Tıp Fak. Tıbbi biyokimya AD.

This thesis has approved for the University of Necmettin Erbakan Institute of Health Sciences.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Director Institute of Health Science

04 August 2017

BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

04 Ağustos 2017

Ümmü Betül BACAĞ



[Gözetim](#)[Öğrenciler](#)[Not Defteri](#)[Kütüphaneler](#)[Takvim](#)[Tartışma](#)[Tercihler](#)

Bu sayfa hakkında

Bu sizin ödev gelen kutunuzdur. Bir ödevi görüntülemek için, ödev başlığına tıklayın. Orijinallik Raporu'nu görmek için, benzerlik kolonundaki orijinallik raporu ikonuna tıklayın. Bu ikon tıklanabilir durumda değilse, orijinallik raporu henüz oluşturulmamış demektir.

Pr Hp Obz Hp Bynlrd Multplx İmm Ynt kull Krdyvsklr...

Gelen Kutusu | Görüntüleniyor: yeni ödevler ▼

Dosyayı Gönder GradeMark Raporu | Ödev ayarlarını düzenle | E-posta bildirmeyenler

Sil indir Şuraya taşı...

<input type="checkbox"/>	Yazar	Başlık	Benzerlik	web	yayın	student papers	Puanla	cevap	Dosya	Ödev Numarası	Tarih
<input type="checkbox"/>	Ümmü Betül Bacak	Tez	%17	16%	4%	2%	--	--	ödev indir	835848458	08-Ağu-2017

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması, Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 151318005 numaralı proje ile desteklenmiştir. Bu projeyi destekleyen Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK' e

Yüksek lisans sürecim boyunca tüm aşamalarımda yardımlarını esirgemeyen, daima bana yol gösteren değerli hocam, danışmanım Doç. Dr. Fatma Hümeyra YERLİKAYA AYDEMİR' e

Bölümümüzün değerli öğretim üyelerine,

Çalışmalarımda bana yardımcı olan Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde çalışan Uzman Dr. Ümmü Gülsüm CAN ve Uzman Dr. Murat BAŞ'a,

Yüksek lisans eğitimim süresince ve hayatımın her anında maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli eşime ve aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

<i>İç kapak</i>	<i>i</i>
<i>Tez onay sayfası</i>	<i>ii</i>
<i>Tez beyan sayfası</i>	<i>iv</i>
<i>Önsöz</i>	<i>v</i>
<i>İçindekiler</i>	<i>vi</i>
<i>Kısaltmalar listesi</i>	<i>viii</i>
<i>Şekiller listesi</i>	<i>x</i>
<i>Tablolar listesi</i>	<i>xi</i>
<i>Özet</i>	<i>xii</i>
<i>Abstract</i>	<i>xiii</i>
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Hiperlipidemi	2
2.1.1.Hiperlipidemi Tanısı	2
2.1.2.Hiperlipideminin Sınıflandırılması	3
2.1.2.1.Altta Yatan Hastalık veya Nedene Göre	3
2.1.2.2.Lipoproteinlerin Elektroforetik Mobilitesine Göre.....	4
2.1.2.3.Plazmada Artan Lipit Fraksiyonuna Göre.....	4
2.1.3.Primer Hiperlipidemi.....	5
2.1.3.1.Ailevi Şilomikronemi (Frederickson TipI)	6
2.1.3.1.1.Lipoprotein Lipaz Eksikliği	6
2.1.3.2.Ailevi Hiperkolesterolemi (Frederickson Tip IIa).....	7
2.1.3.3.Ailevi Kombine Hiperlipidemi (Frederickson Tip IIb).....	7
2.1.3.4.Ailevi Disbetalipoproteinemi (Frederickson Tip III).....	8
2.1.3.5.Ailevi Hipertrigliseridemi (Frederickson Tip IV)	9
2.1.3.6.Apo CII eksikliği (Frederickson TipV).....	10

2.1.3.7.Hepatik Lipaz Eksikliği	11
2.2.Obezite	11
2.2.1.Obezitenin Tanımı	11
2.2.2.Obezite Sınıflandırılması.....	12
2.2.2.1.Anatomik Yapıya Göre Obezitenin Sınıflandırılması:	12
2.2.2.2.Yaş a Göre Obezitenin Sınıflandırılması:	12
2.2.2.3.Patolojisine Göre Obezitenin Sınıflandırılması:.....	12
2.3.Obezite ve Hiperlipidemi.....	13
2.3.1.Viseral Adipoz Doku	13
2.3.2.Viseral Obezite ve Hiperlipidemiler.....	13
2.3.3.Viseral Adipöz Doku ve İnsüline Dirençli Hiperlipidemik Sendrom	14
2.3.4.Viseral Obezitedeki Hiperlipidemik Durumların Genetik Yatkınlığı.....	14
2.4.Kardiyovasküler Risk Parametreleri	15
2.4.1.dPAPP-A (Pregnancy-associated plasma protein A)	15
2.4.2.sE-selektin	19
2.4.3. PECAM-1(Plazma-endotel hücre adezyon molekülü-1).....	21
2.4.4.Pentraxin-3.....	23
2.4.5.Follistatin	25
2.4.6.Doku faktörü	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Gereç.....	29
3.1.1.Vakaların Oluşturulması.....	29
3.2. Yöntem.....	30
3.2.1. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	35
KAYNAKLAR	41
ÖZGEÇMİŞ.....	48

KISALTMALAR LİSTESİ

ACS	Akut Koroner Sendrom
ADBL	Ailevi Disbetalipoproteinemi
AHK	Ailevi Hiperkolesterolemi
AHTG	Ailevi hipertrigliseridemi
AKHL	Ailevi kombine Hiperlipidemi
ALT	Alanin Aminotransferaz
AP-1	Aktivatör Protein-1
AST	Aspartat Aminotransferaz
CRP	C-Reaktif Protein
cTnI	Kardiyak Troponin I
CVD	Kardiovasküler Hastalık
DM	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık örgütü
ECM	Ekstraselüler Matriks
EGF	Epidermal growth faktör
ESL	E-selektine özel ligand
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
GM-CSF	Granülosit-monosit koloni uyarıcı faktörler
HDL-C	Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HF	Kronik kalp yetmezliği
HK	Hiperkolesterolemi
HTG	Hipertrigliseridemi
IDL	Ara Dansiteli Lipoproteinler
IGF	İnsulin-benzeri büyüme faktörü
IGFBP	İnsulin-benzeri büyüme faktörleri bağlamalı proteinleri
IL-1 β	İnterleukin 1 beta
IL-6	İnterleukin 6
INF- γ	İnterferon- γ
kDa	Kilodalton
KKH	Koroner Kalp hastalığı

LDL	Düşük Dansiteli Lipoproteinler
Ig	İmmunoglobulin
LPL	Lipoprotein Lipaz
LPS	Lipopolisakkarit
MAP	Çoklu Analit Profillemeye
MBP	Majör Basic Protein
ME	Miyokard enfarktüsü
NAP	Nötrofil Aktive Eden Peptit
NCEP ATP III	National Colesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NF- κ B	Nükleer Faktör kapa B
NO	Nitrik Oksit
PARs	Proteaz Aktive Reseptör
PAMPS	Patojen-İlintili Moleküler Paternleri
PAPP-A	Pregnancy-associated plasma protein A
PECAM-1	Plazma-endotel hücre adezyon molekülü-1
PG	Prostaglandin
PKC	Protein Kinaz C
PSGL	P-selektin glikoprotein ligandı
PTX-3	Pentraxin-3
SYA	Serbest Yağ Asitleri
SP1	Seçici Başlatıcı Faktör-1
TF	Tissue Factor
TG	Trigliserid
TGF- β	Dönüştürücü Büyüme Faktör- β
TNF- α	Tümör nekrosis faktör- α
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLDL-C	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1A. Plazmada süt görünümü.....	7
Şekil 1B. Erüptif ksantomlar.....	7
Şekil 1C. Lipemia retinalis.....	7
Şekil 2A. Avuç içinde ksantomlar.....	9
Şekil 2B. Dizde tüberoerüptif ksantomlar.....	9
Şekil 2C. Deride erüptif ksantomlar.....	9



TABLULAR LİSTESİ

Tablo1. NCEP ATP III'e Göre Lipid Düzeylerinin Sınıflandırılması.....	3
Tablo2. Frederickson Sınıflandırması.....	4
Tablo3. Baskın lipid anormallikleri ve etiyojisine göre ailesel hiperlipidemi sınıflandırılması	4
Tablo4. Primer Hiperlipidemiler özet tablo.	5
Tablo5. Primer hiperlipidemik, obez hiperlipidemik ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	32
Tablo6. Primer hiperlipidemik, obez hiperlipidemik ve kontrol grubuna ait bazı biyokimya parametrelerinin seviyeleri.....	33
Tablo7. Primer hiperlipidemik, obez hiperlipidemik ve kontrol grubuna ait multiplex immunoassay yöntemi kullanılarak ölçülen kardiyovasküler risk parametreleri değerleri.....	34

ÖZET

TC

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Primer Hiperlipidemik ve Obez Hiperlipidemik Bayanlarda Multiplex İmmunoassay Yöntemi Kullanılarak Kardiyovasküler Risk Parametrelerinin (sE-selektin, Follistatin (FST), dPAPP-A, sPECAM-1, Pentraxin-3 (PTX3), Doku Faktörü (TF)) Değerlendirilmesi

Ümmü Betül BACAĞ

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2017

Amaç: Kan lipidlerinin normal sınırların üzerinde olmasına hiperlipidemi denir ve hiperlipidemi primer veya sekonder olabilir. Primer bozukluklar genetik veya indüklenen bozuklukları kapsarken, sekonder bozukluklar diğer hastalıkların sonucu olarak meydana gelebilir (diyabet, obezite vs). Hiperlipideminin, kardiyovasküler hastalıklara sekonder mortalite ve morbiditenin artışında önemli bir role sahip olduğu çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Çalışmamızda, ateroskleroz sürecinde etkili olduğu bildirilmiş bazı parametrelerin (sE-Selektin, Follistatin (FST), dPAPP-A, sPECAM-1, Pentraxin-3 (PTX3), Doku faktörü (TF)) özellikle ilk defa hiperlipidemik hastalarda sonuçlarının ortaya konulması amaçlanmaktadır.

Yöntem: Bu kapsamda çalışmamızda primer hiperlipidemik ve obez hiperlipidemik bayanlarda multiplex immunoassay yöntemi kullanılarak kardiyovasküler risk parametrelerinin (sE-Selektin, Follistatin (FST), dPAPP-A, sPECAM-1, Pentraxin-3 (PTX3), Doku faktörü (TF)) serumda seviyeleri araştırıldı. Konya Eğitim Araştırma Hastanesi Dahiliye kliniğine başvuran 18-70 yaşları arasında 28 gönüllü primer hiperlipidemik ve 18-70 yaşları arasında 32 gönüllü obez hiperlipidemik bayanda ve Konya Eğitim Araştırma Hastanesi Dahiliye kliniğine başvuran ve herhangi klinik bir rahatsızlığı tespit edilmeyen 18-70 yaşları arasında 30 gönüllü sağlıklı bayanın rutin olarak verdikleri 12 saatlik açlık sonrası kanlarından (serum) arta kalan numunelerde hedeflenen parametreler çalışıldı.

Bulgular: Çalışmamızda obez hiperlipidemik gruba ait sE-Selektin düzeyleri kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Obez hiperlipidemik gruba ait serum follistatin ($p<0.001$) ve hiperlipidemik gruba ait serum follistatin düzeyleri ($p<0.01$) kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuştur. Bunun yanında obez hiperlipidemik ve hiperlipidemik gruba ait serum sPECAM-1 ($p<0.001$) düzeyleri kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuştur. Primer hiperlipidemik, obez hiperlipidemik ve kontrol vakalarına ait serum PAPP-A, pentraxin-3 ve doku faktörü düzeylerinde önemli bir istatistikî fark bulunamamıştır.

Sonuç: Primer hiperlipidemik ve obez hiperlipidemik bayanlarda bu parametrelerin serum seviyelerindeki değişiminin tespit edilmesi hastalığın tedavi ve teşhisinde yeni gelişmelere yol açacaktır. Diğer taraftan bu parametrelerin tespitinde kullanılacak yöntemin yeniliği ile çalışmanın literatüre katkı sağlayacağı kanatındeyiz.

Anahtar Kelimeler: kardiyovasküler hastalık; obezite; primer hiperlipidemi

ABSTRACT

TC

NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY

INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

The Evaluation of Cardiovascular Risk Parameters (sE-selectin, Follistatin (FST), dPAPP-A, sPECAM-1, Pentraxin-3 (PTX3), TissueFactor (TF)) Using the Multiplex Immunoassay Method in Women Primary Hyperlipidemic and Obese Hyperlipidemic

Ümmü Betül BACAĞ

Department of Medical Biochemistry

MASTER OF SCIENCE THESIS / KONYA-2017

Objective: Hyperlipidemia involves abnormally elevated levels of lipids and/or lipoproteins in the blood. Hyperlipidemias are divided in primary and secondary subtypes. Primary hyperlipidemia is usually due to genetic causes (such as a mutation in a receptor protein), while secondary hyperlipidemia arises for some other reasons such as diabetes and obesity. Hyperlipidemia plays an important role the increase of secondary mortality and morbidity in cardiovascular diseases. This is shown with many study. The aim of the study was to get results the effect of some parameters ((sE-Selectin, Follistatin (FST), dPAPP-A, sPECAM-1, Pentraxin-3 (PTX3), Tissue Factor (TF)) in atherosclerosis process specially in patients with hyperlipidemic at first time.

Method: We have studied serum levels of cardiovascular risk parameters (sE-Selectin, Follistatin (FST), dPAPP-A, sPECAM-1, Pentraxin-3 (PTX3), Tissue Factor (TF)) using the multiplex immunoassay method in women primary hyperlipidemic and obese hyperlipidemic. We have studied these parameters in samples (serum) remaining from blood given as a routine after 12 hour fasting in 30 healthy women between the ages of 18-70 and 28 primary hyperlipidemic and 32 obese hyperlipidemic between the ages of 18-70 women refer to Internal Medicine Clinic, Konya Education and Research Hospital.

Results : We found that sE-selectin ($p<0.01$) levels obese hyperlipidemic group were significantly higher than control group. Serum follistatin levels significantly higher obese hyperlipidemic group ($p<0.001$) and primary hyperlipidemic group ($p<0.01$) than control group. Moreover serum sPECAM-1 ($p<0.001$) levels significantly higher obese hyperlipidemic group and primary hyperlipidemic group than control group. We are not found significantly variance in the serum PAPP-A, pentraxin-3 ve tissue factor levels of obese hyperlipidemic group, primary hiperlipidemic group and control group.

Conclusion : The fact that the serum level changes of these parameters are found in obese hyperlipidemic and primary hyperlipidemic woman will lead on new developments in diagnose and treatment of this disease. Besides we believe that this study will contribute the literatur with the new methods of these parameters ascertain.

Key Words:cardiovascular disease; obesity; primary hyperlipidemia.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hiperlipidemi tanım olarak; plazmada bulunan lipid düzeylerinin beklenen normal değerlerden yüksek olması anlamına gelir. Hiperlipidemi, damarların intima tabakası altında lipid birikimi sonucu, hücrel-humoral reaksiyonlara sebep olan ve ateroskleroz olarak adlandırılan vasküler bozukluğa yol açmaktadır. Çalışmamız, ateroskleroz sürecinde etkili olduğu bildirilmiş bazı parametrelerin özellikle ilk defa hiperlipidemik hastalarda çalışılmasını ortaya koymayı amaçlamaktadır. Follistatinin köpük hücre oluşumunu düzenlediği ateroskleroz sürecinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Pentraxin-3 aterosklerozun bir biyomarkırıdır ve vasküler olayların riski ile koreledir. Yüksek sE-selektin düzeylerinin inflamasyon ve vasküler zararın yeni bir belirteci olarak kullanılabileceği bildirilmektedir. sPECAM-1'in inflamasyon sürecinde ve lökosit-endotelial etkileşimde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. PAPP-A'nın periferik kan düzeyleri son zamanlarda akut koroner sendrom için biyolojik bir belirteç olarak önerilmiştir. Doku faktörünün patolojik salınımı makrofaj derivesi köpük hücreleri, aterosklerotik hücrelerdeki düz kas hücrelerinde görüldüğü bildirilmiştir. Bu bağlamda, primer hiperlipidemik ve obez hiperlipidemik bayanlarda bahsi geçen bu parametrelerin serum seviyelerindeki değişiminin tespit edilmesi hastalığın tedavi ve teşhisinde yeni gelişmelere yol açacaktır. Diğer taraftan bu parametrelerin tespitinde kullanılacak yöntemin yeniliği ile çalışmanın literatüre katkı sağlaması amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Hiperlipidemi

Hiperlipidemi, lipid metabolizması bozukluğuna bağlı olarak gelişir, plazma lipoprotein ve trigliserid düzeyinin yükselmesi olarak ifade edilir (Rağbetli 2009). Hiperlipidemi lipid metabolizmasının primer bozukluğu şeklinde veya sekonder bozukluklara bağlı olarak görülebilmektedir (Kayaalp 2009).

Primer bozukluklar tek başına hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi veya hiperkolesterolemi+hipertrigliseridemi kombinasyonu ve HDL kolesterol düşüklüğu şeklinde seyredilmektedir (Kayaalp 2009). Sekonder bozukluklar ise; Diabetes mellitus, böbrek hastalığı (nefrotik sendrom), hipotroidi, alkolizm, kronik karaciğer hastalığı (obstruktif), protein yapı bozuklukları ve bazı ilaçlarla uzun süren ilaç tedavileri (oral kontraseptifler, tiazid diüretikler ve glukokortikoidler) sonucu ortaya çıkmaktadır (Rağbetli 2009).

2.1.1.Hiperlipidemi Tanısı

Ölçümlerle elde edilen lipid değerleri, her hasta için yapılacak bireysel risk faktörü değerlendirilmesi sonrasında yorumlanmalıdır. NCEP ATP III kılavuzuna göre lipid ve lipoprotein düzeylerinin sınıflandırması Tablo1'de görülmektedir.

LİPOPROTEİN	DÜZEY (mg/dL)	SINIFLANDIRMA
LDL kolesterol	<100	Optimal
	100-129	İstenen
	130-159	Sınırdan yüksek
	160-189	Yüksek
	≥190	Çok yüksek
Total kolesterol	<200	İstenen
	200-239	Sınırdan yüksek
	≥240	Yüksek
Trigliserid	<150	Normal
	150-199	Sınırdan yüksek
	200-499	Yüksek
	≥500	Çok yüksek
HDL kolesterol	<40	Düşük
	≥60	Yüksek

Tablo1. NCEP ATP III'e Göre Lipid Düzeylerinin Sınıflandırılması (Tamer ve ark. 2008).

2.1.2.Hiperlipideminin Sınıflandırılması

Sık kullanılan sınıflandırma sistemleri şöyle özetlenebilir:

2.1.2.1.Alta Yatan Hastalık veya Nedene Göre:

i. Primer (Genetik, Ailesel)

ii. Sekonder

Toplumdaki bazı bireylerde, birincil (primer) hiperlipoproteinemi tablosuna yol açan lipoprotein metabolizmasının kalıtsal kusurları görülür. Bu birincil bozuklukların hemen tümü, lipoprotein oluşumu, taşınması veya yıkılmasındaki evrelerden birinde bir kusur bulunmasına bağlıdır. Bu anormalliklerin hepsi de zararlı değildir. Diabetes mellitus, hipotiroidi, böbrek hastalığı (nefrotik sendrom) ve ateroskleroz gibi hastalıklar bulunan diğer birçok kişide, birincil kalıtsal kusurlardan herhangi birine çok benzeyen ikincil (sekonder) anormal lipoprotein kalıpları görülür (Mayes ve Kutluay 1999).

2.1.2.2.Lipoproteinlerin Elektroforetik Mobilitesine Göre (Frederickson Sınıflandırması):

1970' lerde Dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafından revize edilerek son halini almıştır (Tablo2).

TİP	ELEKTROFOREZ	LABORATUVAR BULGULARI	MEKANİZMA
I	Şilomikron artışı	Yüksek TG, düşük HDL	LPL veya ApoCII eksikliği/yokluğu
IIa	Pre-beta artışı	Yüksek LDL	Azalmış LDL katabolizması, reseptör defekti poligenik
IIb	Pre-beta ve beta artışı	Yüksek LDL ve VLDL	Artmış VLDL üretimi Bozulmuş LDL katabolizması
III	Geniş beta bandı	Yüksek kolesterol ve TG	Anormal ApoE Bozulmuş IDL katabolizması
IV	Pre-beta artışı	Yüksek VLDL Sıklıkla düşük HDL	Bozulmuş VLDL katabolizması Diyetle aşırı alım
V	Şilomikron ve pre-beta artışı	Yüksek TG ve VLDL, düşük HDL	Azalmış LPL aktivitesi VLDL aşırı üretimi

Tablo2.Frederickson Sınıflandırması (Beaumont ve ark. 1970).

2.1.2.3.Plazmada Artan Lipit Fraksiyonuna Göre:

Benzer metinlerde, bu fenotipik sınıflandırma bir etiyolojik sınıflandırma ile değiştirilmiştir. Ailesel dislipidemilere genellikle hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, mikst hiperlipidemi veya anormal yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeylerinde bozukluklar halinde gruplandırılmıştır (Tablo3).

Hiperkolesterolemi	Hipertrigliseridemi	Mikst hiperlipidemi	Düşük HDL	Yüksek HDL
Ailevi hiperkolesterolemi Poligenik hiperkolesterolemi Ailevi defektif ApoB100 Ailevi kombine hiperlipidemi	Ailevi hipertrigliseridemi LPL eksikliği ApoCII eksikliği	Ailevi kombine hiperlipidemi Ailevi disbetalipoproteinemi	Ailevi hipoalfalipoproteinemi ApoAI eksikliği LCAT eksikliği	Ailevi hiperalfalipoproteinemi CETP eksikliği ApoAI

Tablo3. Baskın lipid anormallikleri ve etiyolojisine göre ailesel hiperlipidemi sınıflandırılması (Hachem ve Mooradian 2006).

2.1.3. Primer Hiperlipidemi

Primer hiperlipidemiler; mutasyona uğrayan gen, kalıtım paterni, sıklık, plazmada artan lipoprotein ve başlıca klinik bulguları ile tablo4 te özetlenmiştir.

HASTALIK	MUTANT GEN	KALITIM	SIKLIK	ARTAN LİPOPROTEİN
Ailevi şilomikronemi (Tip I)	LPL ApoCII	OR	1/10 ⁶	TG↑↑
Ailevi hiperkolesterolemi (Tip IIa)	LDL reseptörü	OD	1/500 (heterozigot) 1/10 ⁶ (homozigot)	LDL
Ailevi defektif ApoB100 (Tip IIa)	ApoB	OD	1/1000	LDL
OD hiperkolesterolemi (Tip IIa)	PCSK9	OD	?	LDL
OR Hiperkolesterolemi (Tip IIa)	ARH	OR	1/10 ⁶	LDL
Sitosterolemi (Tip IIa)	ABCG5-8	OR	1/10 ⁶	LDL
Poligenik hip.kolesterolemi (Tip IIa)	Poligenik		1/30(?)	LDL
Ailevi kombine hiperlipidemi (Tip IIb)	?	OD	1/200	LDL,TG
Ailevi disbetalipoproteinemi (Tip III)	ApoE	OD	1/10 ⁴	LDL,TG
Ailevi hipertrigliseridemi (Tip IV)	?	OD	1/500	TG↑
Ailevi hipertrigliseridemi (Tip V)	LPL ApoCII	OD-OR	?	TG↑↑

Tablo4. Primer Hiperlipidemiler özet tablo. OR, Otozomal resesif. OD, Otozomal dominant. HSM, Hepatosplenomegali. KKH, Koroner kalp hastalığı (Kleigman ve Nelson 2007; Mahley ve ark. 2008).

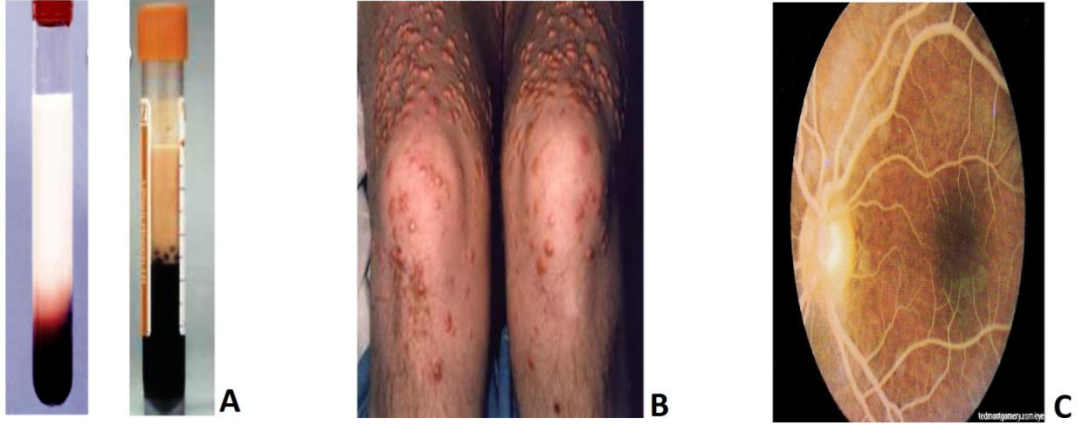
2.1.3.1. Ailevi Şilomikronemi (Frederickson TipI)

Klinik tablo LPL veya kofaktörü olan ApoCII'nin yokluğu, eksikliği veya LPL inhibitörlerinin varlığı ile plazmada TG'den zengin şilomikronların artışıyla karakterize olan, tek gen defektiyle giden bir hastalıktır. Ailevi Şilomikronemi de ailevi hiperkolesterolemidekine benzer şekilde, ApoB içeren lipoproteinlerin klerensi bozulmuş ve HDL düzeyleri genellikle düşük olduğu bildirilmiştir (Santamarina-fojo 1998).

2.1.3.1.1. Lipoprotein Lipaz Eksikliği

Ekstrahepatik bir enzim olan LPL adipöz doku, plazmada ve iskelet kasında bulunur. Dokuya özgü eksiklikleri tanımlamıştır. Heparin verilmesi plazma LPL düzeyinde artışa sebep olur. Plazmada LPL enzimin eksikliği lipolizin yetersizliğine yol açar ve şilomikronemi birikimine sebep olur. Tip I hiperlipidemi olarak bilinen ve nadir görülen hastalıkta hipertrigliseridemi ve şilomikronemi vardır. Hastalığın açlık serumunda trigliserid yükselmesi lipoprotein dağılımında karakteristiktir. Plazma örneğinde trigliserid düzeyi çok yüksektir. Genelde 1000 mg/dL'nin üzerinde çoğu kez 2000-4000 mg/dL olan trigliserid düzeyi 10000 mg/dL'i aşabilir (Tokath 1998).

Lipoprotein lipaz eksikliği olan olgularda plazma lipemik görünümündedir, bir gece dolapta bekletilen plazma üzerinde şilomikronların oluşturduğu krem tabaka gözlenmektedir (Şekil1-A). Krem tabakanın altında izlenen plazmanın bulanık olması VLDL'nin yüksek konsantrasyonda olduğunu gösterir. TG düzeyi 2000 mg/dL üzerinde seyrettiğinde, erüptif ksantomlar ve göz dibinde lipemia retinalis gözlenebilir (Şekil1-B-C). Ayrıca, hepatomegali ve splenomegaliye TG'lerin retikuloendotelial hücrelerde birikimi nedeniyle sıklıkla rastlanır (Durrington 2003).



Şekil1: A. Plazmada süt görünümü.B. Erüptif ksantomlar C. Lipemia retinalis

2.1.3.2.Ailevi Hiperkolesterolemi (*Frederickson Tip IIa*)

Ailevi hiperkolesterolemi, LDL'in kullanımı ve kolesterol hemostazı için gerekli LDL reseptör molekülündeki defekt sonucu oluşur. Otozomal dominant bir genle kalıtılan metabolizmanın bu doğumsal bozukluğunda heterozigotlarda semptomatiktir (Heterozigot AHK). İki allelde de mutasyon olması sonucu çok ciddi bulgularla seyreden homozigot ailevi hiperkolesterolemi (Homozigot AHK) oluşur. Her iki durumda da hayat boyu devam eden LDL-K yüksekliği vardır. Miyokard enfarktüsüne neden olduğu bildirilen ilk kalıtsal hastalıktır (Özalp 1998).

Ailevi Hiperkolesterolemi ile ilgili defektleri başlıca üç grupta toplamak mümkündür. Birinci ve daha sık görüleni, LDL reseptör fonksiyon yokluğuna neden olan LDLR geni mutasyonlarının oluşturduğu gruptur. İkinci sık görülen grup, LDL'nin reseptörüne bağlanmasına aracılık eden ApoB100 proteinindeki bozukluklardır. Üçüncü grup ise PCSK9 geni mutasyonu sonucu LDL reseptör fonksiyon bozukluğu ile karakterize durumlardır (Gidding 2010).

2.1.3.3.Ailevi Kombine Hiperlipidemi (*Frederickson Tip IIb*)

Ailevi kombine hiperlipidemi (AKHL) ilk kez 1973'te Golstein ve arkadaşları tarafından yeni bir lipoprotein fenotipi olarak, miyokard enfarktüsü (ME) geçirenlerde ve akrabalarında saptanmıştır. Hastalarda VLDL'de, LDL'de veya her ikisinde birden artma görülür. Bunun sonucunda hastaların yaklaşık üçte birinde hipertrigliseridemi (HTG), üçte birinde hiperkolesterolemi (HK), üçte birinde de HTG ve HK birlikte görülür (Durmuş ve Coşkun 1998).

Ailevi Kombine Hiperlipideminin fenotipik bulguları ApoB düzeyinde yükseklik (>120mg/dL) ve küçük yoğun LDL varlığı nedeniyle hiperapobetalipoproteinemiye benzemektedir. Ailesel fenotipe bakıldığında, çok çeşitlilik gösterdiği belirtilmektedir. Aile bireylerinden birinde kombine yükseklik varlığı gösterilirken başka birinde izole TG veya kolesterol yüksekliği tespit edilebilmektedir. Son yıllarda monogenik ve dominant kalıtım paterni gösterdiği belirtilen hastalığın, aynı aile içinde bireylerden bazılarında kolesterol yüksekliğine neden olacak, bazılarında ise TG yüksekliğine neden olacak genetik faktörlerin bir arada bulunmasıyla oluştuğu fikri tartışılmaktadır (Sniderman ve ark. 1980).

Miyokardiyal enfarktüs geçiren hastaların tüm yaşlarda yaklaşık %30-40'ında AKHL tespit edildiği bildirilmiştir. AKHL hastalığı klinikte 3 farklı şekilde karşımıza çıkabilmektedir. Bunlar izole kolesterol yüksekliği, izole trigliserit yüksekliği veya ikisinin birlikte yüksek olduğu durumlardır. Kişi bu tipler arasında geçiş gösterebilmektedir. Toplumdaki genel prevalansı %0,5-2 olan hastalığın, esas olarak puberteden sonra ortaya çıktığı bilinsede, fenotipin çocukluk yaş grubunda da saptanabileceği gösterilmiştir (Cortner ve ark. 1990).

2.1.3.4. Ailevi Disbetalipoproteinemi (Frederickson Tip III)

Tip III hiperlipoproteinemi ya da familyal geniş β hastalığı olarakta bilinir. Hepatik lipaz eksikliği gibi ailevi disbetalipoproteinemi de (ADBL) lipoprotein partikül artıklarının birikimine bağlı mikst hiperlipidemi ile karakterizedir. ApoE, şilomikron ve VLDL artıkları üzerinde çoklu kopyalar şeklinde bulunur ve bunların hepatic lipoprotein reseptörleri aracılığıyla uzaklaştırılmalarına aracılık eder. ADBL, lipoprotein reseptörlerine bağlanmasını engelleyen ApoE'deki genetik bir varyasyona bağlıdır. ApoE geni üç ortak izoformun ekspresyonu ile sonuçlanan polimorfik sekanstadır: ApoE3, ApoE2, ve ApoE4, hafif LDL-K seviyesinde yükseklik ve koroner kalp hastalığı (KKH) riskinde artış ile ilişkili olmakla birlikte, ApoE4 alleli ADBL ile ilişkili değildir. ApoE4'lü hastalarda geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı insidansı artmıştır. ApoE2'nin LDL reseptörüne affinitesi daha düşüktür. Bu nedenle, ApoE2 içeren şilomikron ve VLDL artıkları daha yavaş bir hızda plazmadan uzaklaştırılır. E2 alleli için homozigot olan bireyler (E2/E2 genotipi), ADBL'li hastaların en yaygın olan alt grubunu kapsar (Rader ve Hobbs 2013).

ADBL genellikle 30, klinik bulgular ise 40 yaşlarından sonra açığa çıkar. Hastalarda avuç içi ve parmaklardaki çizgilerde portakal rengi veya sarı renkte çizgilenme şeklindeki ksantomlar hastalıkta karakteristiktir (Şekil2-A). Ayrıca deride erüptif ksantomlar (Şekil2-C), özellikle dizler ve dirseklerde limon büyüklüğüne varabilen tüberoerüptif ksantomlar (Şekil2-B), göz kapaklarında ksantalezma ve aşil tendonunda tendinöz ksantomlar sıklıkla rastlanır. Hastalarda koroner, serebral ve periferik arterlerde ağır ateroskleoz ortaya çıkabilir. Bu nedenle birçok hastaya ME, hemiparalizi ve intermitan klodikasyo nedeniyle tanı konmaktadır (Durmuş 1998).



Şekil2: A. Avuç içinde ksantomlarB. Dizde tüberoerüptif ksantomlarC. Deride erüptif ksantomlar

Bu hastalığın tanısı için geleneksel yöntem lipoprotein elektroforezinin kullanılmasıdır. ADBL’de lipoproteinler geniş β bandında birikirler. ADBL tanısının doğrulanması için tercih edilen yöntem ultrasentrifügasyon ile VLDL-K’nin ölçülmesi ve VLDL-K/total plazma trigliserid oranının saptanmasıdır; oran >0.30 ise ADBL tanısı ile uyumlu olur. ApoE2 için homozigosite tanısını doğrulamada protein yöntemi (ApoE fenotipleme) ya da DNA bazlı yöntemler (ApoE genotipleme), kullanılabilir. Bununla birlikte, ApoE2/2 genotipinin yokluğu ADBL tanısını ekarte ettirmez, çünkü ApoE’deki diğer mutasyonlar da bu duruma neden olabilir (Rader ve Hobbs 2013).

2.1.3.5. Ailevi Hipertrigliseridemi (Frederickson Tip IV)

Ailevi hipertrigliseridemi otozomal dominant geçişlidir. Sorumlu tek bir gen gösterilememiştir. Bir yandan VLDL yapımı artmış, diğer yandan da trigliserid yıkımı azalmıştır. Plazma TG düzeyleri 200-500 mg/dL arasında değişir ve bu tabloya genellikle HDL düşüklüğü eşlik eder (Molvalılar 2001; Hobkins ve ark. 2003).

AHTG genellikle yetişkinlik döneminden önce görülmez. Etkilenen çocukların yaklaşık %20’si bulgu verirken, sekonder etkenlerin araya girmesiyle

alevlenen vakalarda erüptif ksantomlar ve pankreatit nadir de olsa görülebilir (Hopkins ve ark. 2003).

Ailevi hipertrigliseridemi tanısı hipertrigliserideminin sekonder nedenlerinin (DM, alkolizm, renal, hepatik, endokrin, enflamatuvar, hematolojik ve onkolojik hastalıklar gibi) olmadığı, trigliserid düzeyinde yükselmeye yol açtığı bilinen ilaçların kullanılmadığının bilindiği vakalarda konulmalıdır. Ancak hipertrigliseridemiye yol açan diğer primer hiperlipidemik sendromların (LPL ve ApoC-II eksikliği, ApoE, ApoA-I, LCAT, Tangier hastalığı) ve lipid depo hastalıklarının da olmadığı gösterilmelidir. Pratik bir değerlendirmeyle hipertrigliseridemiye şilomikroneminin mi yoksa VLDL yüksekliğinin mi yol açtığı belirlenebilir. Açlık plazma örneği bir gece +4°C'de bekletildiğinde şilomikronlar tüpün üzerinde kalın kremayı andırır bir tabaka oluştururken VLDL'ler infranatanın bulanık görülmesine yol açar. Lipoprotein elektroforezinde şilomikronlar başlangıç noktasında kalırken VLDL hızla ilerler ve pre-β bölgesinde yer alır. Şilomikron kalıntıları varsa bunlar da başlangıç noktası ile pre-β bölgesi arasında kalır (Tokatlı 1998).

2.1.3.6. Apo CII eksikliği (Frederickson TipV)

Çocukluk yaş grubunda tip I tablosuyla karşımıza çıkabildiği gibi tip V olarak da karşımıza çıkabilir. Bunun nedeninin erken çocukluk döneminde düşük düzeyde üretilen VLDL'nin, hepatik lipaz sayesinde katabolize edilebilmesi olduğu bildirilmektedir. Yaş ilerledikçe VLDL konsantrasyonu hepatik lipazın klerens kapasitesini aşmaya başlar, VLDL ve şilomikron fazlalığının bir arada bulunduğu tip V hiperlipoproteinemi tablosu gözlenmiş olur (Demant ve ark. 1993).

Tip I ve V hiperlipoproteinemilerin laboratuarda tespiti elektroforezle yapılamayabilmektedir. Bu yüzden, ek destekleyici bulgulara da ihtiyaç duyulabilmektedir. Destekleyici bulgulardan bazıları beklemiş plazmada krem tabakanın altında bulanık görünüm tip V'i desteklerken, total kolesterol/TG oranı genellikle 0,15 ile 0,6 arasındayken bu oranın < 0,1 olması tip I'e özgü olması gibi durumlar örnek olarak verilebilir (Beaumont 1970).

2.1.3.7.Hepatik Lipaz Eksikliği

Otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Plazmada hepatik lipaz aktivitesinin yokluğu ile karakterizedir. Hepatik lipaz, VLDL kalıntıları ve IDL'deki TG ve fosfolipitlerin hidrolize edilerek LDL'ye dönüşümlerini sağlar. Şimdiye kadar etkilenmiş 6 ailede, 5 adet yanlış anlamlı mutasyon saptandığı tespit edilmiştir. Artmış plazma kolesterol (250-1500mg/dL) ve TG (395-8200mg/dL) düzeyleri, palmar, tuboerüptif ksantom ve erken arkus kornea gelişimi gösterdiği belirlenmiştir. β -VLDL düzeyi artmıştır ancak ailevi disbetalipoproteineminin aksine VLDL/TG oranı 0,3'ün altındadır. Plazma TG içerikleri 3-5 kat artmış, HDL düzeyi de normal veya hafif artmıştır. Tanı plazma hepatik lipaz aktivitesinin tayini veya mutasyonun gösterilmesi ile konulur. Diyetle yağ ve kolesterol kısıtlaması önerilir. Fenofibratlar, LPL aktivitesini artırır böylece VLDL ve IDL katabolizmasını artırarak fayda gösterebilirler (Kliegman ve Nelson 2007; Mahley ve ark. 2008).

2.2.Obezite

2.2.1.Obezitenin Tanımı

Obezite, günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin önemli sağlık sorunlarından biridir ve DSÖ tarafından "Sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi" olarak tanımlanır. Obezite ya da diğer adıyla şişmanlık, fazla yemenin bir sonucu olduğu belirtilmekte ve bunun yanı sıra genetik faktörler, fiziksel aktivitenin azalması, çevresel faktörler, ailenin sosyoekonomik durumu ve psikolojik faktörlerin de etkisinin olduğu öne sürülmektedir (Altuncan 2013).

Obezite önemli bir sağlık sorunu olup, gelişmiş ülkelerin orta ve az gelirli kesimlerinde, gelişmekte olan ülkelerin ise orta ve yüksek gelir düzeyli tabakalarında daha çok karşılaşılmaktadır (Tüzün, 1999).

DSÖ ye göre; vücut kitle indeksi obezite tanımı için kullanılmaktadır.

(VKİ) = kilo/uzunluğun (metre cinsinden) karesi

VKİ = 20-25 kg/m² normal, ideal

VKİ = 25-30 kg/m² hafif obez kabul edilebilir

VKİ = 30-35 kg/m² ılımlı obez

VKİ = 35-39 kg/m² aşırı obez

VKİ ≥ 40 kg/m² morbit obez olarak tanımlanmaktadır (Yılmaz 1999).

Obezite, alınan enerji ile harcanan enerji arasındaki mevcut dengenin, alınan enerji tarafına doğru kayması ile ortaya çıkar. Yani, obezite olması gerekenden fazla miktarda yağ dokusunun vücutta artması durumudur. Bir hastalık varlığının belirteci olarak yağ dokusunun normalden fazla olması söylenebilir (Gray ve ark. 1990).

2.2.2.Obezite Sınıflandırılması

2.2.2.1.Anatomik Yapıya Göre Obezitenin Sınıflandırılması:

a) Hiperplastik Obezite: Yağ hücre sayısının artması ile karakterize bu obezite tipi çocukluk çağında görülür.

b) Hipertrofik Obezite: Yağ hücrelerinin sayısı artmaz, hacminde artış söz konusudur ve erişkin dönemle görülen obezite tipidir.

2.2.2.2.Yaşa Göre Obezitenin Sınıflandırılması:

a) Çocukluk çağı: Doğduklarında normal ağırlıkta olurlar ve puberte çağında ağırlık kazanırlar.

b) Erişkin çağı:20-40 yaş arası ağırlık kazanan bireyleri kapsar.

2.2.2.3.Patolojisine Göre Obezitenin Sınıflandırılması:

a) Regülatör: Besinlerin alınımını düzenleyen merkezde bozulma olması ile oluşur.

b) Metabolik: Besinlerin alınım mekanizmasına bağlı olarak yağ ve karbonhidrat metabolizmasını bozan fazla enerji alımı ile ilgilidir. Lipogenezin artması sonucu yağ oksidasyonu azalır ve şişmanlık oluşur (Peker ve ark. 2000).

2.3. Obezite ve Hiperlipidemi

2.3.1. Viseral Adipoz Doku

Obezite sıklıkla, hipertansiyon, diyabet ve kardiovasküler hastalık gibi kronik hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur ve vücut yağ miktarının çok fazla olması sıklıkla dislipidemik durum ve kardiovasküler hastalık ile ilişkili bulunmuştur (Sims ve Berchtold 1982). Yapılan çalışmalarda obezitenin kardiovasküler hastalık ile ilişkili mortalitenin önemli bir habercisi olduğu bildirilmekle beraber, bu durum kardiovasküler hastalık mortalitesi ile sigara, hipertansiyon ve dislipidemi gibi iyi bilinen risk faktörleri arasındaki ilişkiye göre daha küçük ölçeklidir (Manson ve ark. 1995).

Metabolik bakış açısından günümüzde obezite, heterojen bir durumu temsil etmektedir. Vücut yağ dağılımındaki cinsiyete bağlı farklılığın, obezite komplikasyonları ile, tek başına aşırı vücut ağırlığından daha iyi bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Android obezite tipinin sık olarak diyabet, hipertansiyon ve kardiovasküler hastalık ile ilişkili olduğunu belirlemiştir. Sıklıkla kadınlarda rastlanan vücut yağının daha çok gluteo-femoral bölgede biriktiği ve jinoid obezite de bu yağ dağılımı paterninin, obezitenin beklenen komplikasyonları ile ilişkili olmadığı öne sürülmüştür (Vague 1996).

Bel/kalça oranı kullanan bir çok çalışma, günümüzde abdominal obezite olarak bilinen android tipte obezitenin, dislipidemiler, hiperinsülinemi gibi metabolik komplikasyonlar ve yüksek diyabet ve kardiovasküler hastalık riski ile, toplam vücut yağına göre daha yakın ilişki gösterdiğini doğrulamıştır (Larsson ve ark. 1984; Ohlson ve ark. 1985).

2.3.2. Viseral Obezite ve Hiperlipidemiler

Viseral obezite, obezite ile ilişkili bir çok metabolik komplikasyon ile güçlü bir korelasyon göstermektedir. Plazma toplam kolesterol düzeyleri, viseral obezite gözlenen kişilerde, normal sınırlar içinde olduğu bildirilmiştir. Bununla beraber bu tip obezitede LDL-K ve Apo B konsantrasyonlarında da anlamlı bir yükselme olduğu belirtilmektedir (Pouliot ve ark. 1992). Yapılan birçok çalışmada bu tip obezitede LDL-K yüksekliği, yüksek trigliserid ve düşük HDL-K düzeyleri ile ilişkili

bulunmuştur (McNamara ve ark. 1987). Tchernof ve ark. (1996), yaptıkları çalışmanın sonuçlarına göre, çok değişkenli bir modelde trigliserid ve HDL-K konsantrasyonları da kapsam içine alındığında, visceral obezitenin küçük yoğun LDL parçacıklarının oranı ya da LDL parçacık büyüklüğü ile anlamlı bir korelasyon göstermediğini bulmuşlardır ve bu sonuç, yoğun LDL fenotipinin, ilişkili olan yüksek trigliserid-düşük HDL-K dislipidemik durumu ile, yalnızca visceral obezitede bulunduğunu düşündürmektedir.

Viseral obezite, hipertrigliseridemi, hipoalfalipoproteinemi, azalmış HDL2-kolesterol/HDL3-kolesterol oranını, artmış ApoB konsantrasyonunu, yüksek LDL-K düzeyini ve artmış kolesterol/HDL-K oranını içeren bir hiperlipidemik durum ile ilişkilidir. Bu hiperlipidemik durumun, beraberinde kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı da ifade edilmektedir (Despres 1994).

2.3.3.Viseral Adipöz Doku ve İnsüline Dirençli Hiperlipidemik Sendrom

Viseral adipöz hücrelerin insülin tarafından zayıf olarak inhibe edilen, yüksek bir lipolitik aktiviteye sahip olduğunu düşündüren kanıtlar elde edilmiştir. Bu fazla miktardaki serbest yağ asitlerinin portal sistem yoluyla karaciğere ulaşması, hepatik insülin ekstraksiyonunun azalması ile ilişkilidir. Ayrıca karaciğerdeki lipidlerin artışı ApoB yıkımının azalması ile ilişkili gözükmekte ve karaciğerdeki ApoB içeren lipoproteinlerin (VLDL) üretimine katkıda bulunmaktadır. Son olarak bu hiperlipolitik durum, artmış glikoneojenez ile de ilişkili olduğu için, karaciğerde artmış glikoz üretimine neden olmaktadır. Bu fenomen visceral obez hastalarda sık görülen glikoz toleransının bozulmasını açıklamaktadır. Bu nedenle visceral adipositlerde açığa çıkan yüksek serbest yağ asidi (SYA) düzeyleri insülin direncine katkıda bulunan bir faktör olarak gözükmekte, plazma glikoz homeostazını sağlamak için gereken hiperinsülinemi daha da kötüleştirmekte ve ApoB içeren lipoproteinlerin salgılanmasını artırmaktadır (Tchernof ve Despres 2000).

2.3.4.Viseral Obezitedeki Hiperlipidemik Durumların Genetik Yatkınlığı

Viseral obezite, multifaktöriyel etyolojisi olan karmaşık bir fenotiptir. Çevresel faktörlerin açıkça obezite gelişimine katkıda bulunmasına karşın, genetik faktörlerin bu duruma yatkınlığı modüle ettiği aşıkardır (Bouchard 1991). Benzer olarak bazı visceral obez hastalar, beklenen insüline dirençli hiperlipidemik

sendromun gelişimine, diğerlerinden daha yatkın olacaktır. Böylece, belirli bir obez hastadaki metabolik komplikasyonların boyutu, büyük ölçüde, bu hastanın genetikpredispozisyonuna bağlıdır. Bu açıdan, viseral obezitenin hiperlipidemik profilinde gözlenen değişkenlikten sorumlu çok sayıda aday gen olabilir. Örneğin; apolipoproteinleri, lipoprotein reseptörlerini kodlayan genlerin yanısıra, lipoprotein metabolizmasından sorumlu enzimler rol oynayabilir (Despres ve ark. 1992).

Şüphesiz, ApoE geni, bu aday genlerden biridir. ApoE izoformları üzerinde çalışarak, aşırı viseral adipöz doku birikiminin ve hiperinsülineminin, yalnızca ApoE2 alleli taşıyanlarda ya da ApoE3 homozigotlarında hipertrigliseridemi ile ilişkili olduğunu, buna karşılık ApoE4 taşıyıcılarının bu ilişkileri göstermediğini bulduk. Yani ApoE polimorfizmi, viseral obezite ve hiperinsülinemi ile hipertrigliseridemi arasında beklenen ilişkiyi değiştirmiştir (Despres ve ark. 1993).

2.4.Kardiyovasküler Risk Parametreleri

2.4.1.dPAPP-A(Pregnancy-associated plasma protein A)

İlk olarak gebe kadınların serumlarının saflaştırılması ve karakterize edilmesi sonrası PAPP-A'nın, her bir monomerinin moleküler ağırlıkları 200 kDa olan idantik 2 subüniteden oluştuğu dimerik yapıya sahip bir makromoleküler glikoprotein (800 kDa) olduğu bulunmuştur (Fialova ve Malbohan 2002). Günümüzde PAPP-A'nın gebe serumunda eosinofilik major bazik protein proformu (pro MBP) ile yaklaşık 500 kDa'luk heterotetramerik 2:2 kompleksi şeklinde bulunduğu gösterilmiştir. Bu kompleks PAPP-A/pro-MBP olarak isimlendirilmektedir (Oxvig ve ark. 1993). Gebe olmayanlarda PAPP-A 400 kDa homodimer olarak bulunur. PAPP-A geni insan kromozomu 9q33.1'de yerleşmiştir (Fialova ve Malbohan 2002).

PAPP-A 1547 aminoasit dizilimi içeren bir glikoproteindir. PAPP-A'nın serum formu incelendiğinde 22 rezidü içeren sinyal peptidli ve 58 rezidü içeren propartlı bir preproteinden türediği görülmüştür. Yapıda 14 adet N- glikolizasyon bölgesi vardır ve glikozaminoglikanların yapıştığı varsayılan 7 adet Serin rezidü tanımlanmıştır (Fialova and Malbohan 2002)

Dolaşımdaki PAPP-A, proform of eosinophil major bazik protein (proMBP) ile disülfid köprüleri ile bağlı olarak bulunur (Oxvig ve ark. 1993). MBP 222

aminoasit içeren tahmini 15 veya 16 amino asit ile signal peptid içeren preproMBP den oluşmaktadır. 207 aminoasitten oluşan MBP proformu 117 aminoasitli matür MBP yi oluşturur. Pro parçası asidik ve aşırı glikolizeyken MBP aşırı bazik ve nonglikolizedir (Barker ve ark. 1988; Popken-Harris ve ark. 1998). ProMBP matür MBP'den daha az toksiktir. MBP memeli hücreleri için sitotoksiktir ve bu şekilde hücrelerin efektör fonksiyonunda görev alır ve eosinofil infiltrasyonu yolu ile doku hasarına yol açabilir. Eosinofil lökositlerin spesifik granüllerinin miktar olarak en fazla olan ögesinin MBP olduğu bildirilmiştir. Proform MBP aynı zamanda plasenta tarafından da salgılanıp dolaşıma verilir (Popken-Harris ve ark. 1998).

Gebelikte hem PAPP-A'nın hem de proMBP'nin ana sentez bölgesi plasentadır ve doğal olarak plasentada en çok ifade edilen genlere sahiptirler (Wagner ve ark. 1994). Plasentadaki proMBP ve PAPP-A mRNA miktarları arasındaki oran gebelik süresince değişir: her iki mRNA türü de ilk trimester plasentasında term plasentasına göre daha düşüktür, PAPP-A mRNA'sı proMBP'ninkinden daha fazla artar (Overgaard ve ark. 1999). Bu bulgu proMBP ve PAPP-A serum seviyelerinin molar oranlarının değeriyle uyumludur. İlk trimesterdeki 10 kat proMBP fazlalığı üçüncü trimesterde 4 kata kadar iner (Oxvig ve ark. 1995).

Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu ile yapılan analizler hem PAPP-A hem de proMBP mRNAlarının birçok reproduktif veya non-reproduktif dokuda bulunduğunu ortaya çıkarmıştır. Ancak bu dokulardaki seviyeler plasentadakinden çok daha azdır. Nonplasental dokulardaki düşük mRNA miktarları gebe olmayan kadın ve erkek serumlarında çok düşük bulunan PAPP-A ve proMBP protein miktarı ile gösterilmiştir. Bu çalışmacılar PAPP-A ve proMBP mRNA'sının kadın üreme sisteminde, mesela overler, tuba uterina, endometrium ve myometriumda sentezlendiğini göstermişlerdir. Her iki türün sentezi böbrek, kolon, kemik iliği hücresi, meme ve meme kanseri gibi nonreproduktif dokularda da olmaktadır. PAPP-A sekresyonunun tümünün IGF-bağımlı IGFBP4 proteinaz aktivitesi olduğu bilinen osteoblastlar, kemik iliği stromal hücreleri, granuloza hücreleri ve vasküler düz kas hücrelerinden de yapıldığı gösterilmiştir (Overgaard ve ark. 1999).

PAPP-A, (Lawrence ve ark. 1999) yaptıkları çalışma ile ilk olarak insan fibroblastlarından IGF-bağımlı IGFBP-4- spesifik proteazı olarak tanımlanmıştır.

PAPP-A'nın fonksiyonu proMBP ile değerlendirilmelidir, çünkü serbest PAPP-A'nın PAPP-A/proMBP kompleksinden çok daha yüksek spesifik aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda gebe serumunda PAPP-A'nın yüksek konsantrasyonda olması ve dolaşımında serbest PAPP-A'ya bağlı sıra dışı artmış IGFBP-4 aktivitesi plasental gelişim için lokal olarak gerekli olabildiği ifade edilmektedir (Overgaard ve ark. 2000).

İnaktif (menopozal) veya proliferatif faz endometriumda PAPP-A konsantrasyonu az ama sekretuar endometriumda PAPP-A konsantrasyonu oldukça yüksek bulunmuştur ve bunun sebebini PAPP-A'nın dolaşımında aktif metabolizmasına veya dolaşımdaki PAPP-A'ya uterus dışı dokulardan katkılara bağlanmıştır. Folliküler sıvıların %95'inde PAPP-A bulunmuştur ve sağlıklı follüküllerde PAPP-A seviyeleri follikülogenez ile ilişkili olarak follüküler faz boyunca artar ve ovulasyonun hemen öncesi pik yaparken atretik follüküllerde siklus boyunca değişmez (Fialova ve Malbohan 2002).

Hamile bayanlarda, hamile olmayan bayanlara göre PAPP-A seviyesi 150 kat artar, bayanlarda PAPP-A en yüksek seviyesine gebelikte ulaşır. Tek çocuğa hamile olan bayanlarda, maternal kanda PAPP-A seviyeleri implantasyon sonrası 28. günde ilk olarak belirlenir. Maternal sirkülasyonun dışında PAPP-A, amniyotik sıvıda, kolostrumda ve fetal kanda çok küçük miktarlarda bulunmuştur (Fialova ve Malbohan 2002).

İlk üç ay PAPP-A değerleri ve relatif doğum ağırlıkları arasında pozitif korelasyon tanımlanmış ve bu aylarda düşük PAPP-A seviyeleri zayıf fetal gelişimin olabileceğini veya fetusun ufak ama normal bir bebek olabileceğini de haber verebilmektedir. (Fialova ve Malbohan 2002).

Ateroskleroz gelişiminden sorumlu tutulan hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi, hipertansiyon, gibi bileşenleri içeren metabolik sendromda insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve dolaşımında bulunan IGF'lerin transportunu sağlayan bağlayıcı proteinleri (IGFBP-1-6) gibi yeni faktörler tanımlanmıştır. Miyokardiyal iskeminin deneysel modellerinde IGF-I'in infarktüs boyutunu azaltarak koroner arteriyolların dilatasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. IGFBP'ler, hücrelerdeki IGF reseptörlerine IGF'lerden daha fazla affinite ile bağlanır

ve IGF etkisinden bağımsız olarak endokrin, parakrin ve otokrin etki gösterirler. IGF'lere bağlandıkları zaman ise IGF'lerin yarı ömrünü uzatarak aşırı hücre büyümesini önler ya da apoptozisi destekleyerek antiproliferatif etki gösterirler (Güleç ve ark. 2014).

PAPP-A, proMBP ile homodimer aktif kovalentimsi bir biçimde bağlanmış olarak dolaşan faklı hücre tipleri tarafından üretilmiş bir çinko-bağlamalı proteinazdır. PAPP-A insülin-benzeri büyüme faktörleri bağlamalı proteinleri (IGFBPs)-4 ve -5 parçalarına ayırmakta ve böylece aktif IGF-1'in hücre-yüzey tip 1 IGF reseptörlerine bağlanmasına izin vermektedir (Kaski ve Holt 2006). Aterosklerosis hastalığında PAPP-A'nın aktif olmuş makrofajlar tarafından salgılandığı bilinmesine rağmen, proteolitik etkiler aracılığıyla bu proteinin hastalığın ilerlemesine sebep olup olmadığı hala tartışılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda, artmış PAPP-A ve azalmış IGF konsantrasyonlarının aterosklerosisin bir belirleyicileri olduğu paradoksuna mantıklı bir açıklama da getirebilmiştir (Crea ve Andreotti 2005).

Bayes-Genis ve ark. (2001), yaptıkları çalışmada hem stabil olmayan anjinal hastalarda hem de vulnerabl aterosklerotik hastalıklarda dolaşımdaki PAPP-A seviyelerini yükselmiş bulmuşlar ve bunun aterosklerosisin bir belirleyicisi olarak ifade etmişlerdir. Cosin-Sales ve ark. (2005), diagnostik koroner anjiyografi geçiren stabil anjina pectoris geçiren hastalarda da Bayes-Genis ve arkadaşlarının sonuçlarını destekler mahiyette bulgulara ulaşmışlardır. Başka bir çalışma da akut koroner sendromlu hastalarda, PAPP-A gelecekteki olaylar için bir belirleyici olabileceği iddia edilmiştir (Lund ve ark. 2003). Elesber ve ark. (2006) çalışmalarının sonucunda kronik stabil koroner arter hastalığı olan kişilerde PAPP-A'nın artmış düzeylerinin tüm-nedenlere bağlı mortalitede bir prediktif markır olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu bulgular PAPP-A'yı geleneksel risk faktörleri ve inflamasyon belirleyicileri tarafından sağlananlara göre bağımsız ve tamamlayıcı bir ek parametre olarak sahaya sunmaktadır.

2.4.2. sE-selektin

Üç farklı glikoproteinden oluşan Selektin ailesi, bir N-terminal C-tipi lektin alanı, bir epidermal growth faktör (EGF) benzeri alan ve bir seri (iki veya dokuz arasında) kısa tekrar eden tamamlayıcı proteinlere benzer bölümler, membran kapsayan bölge ve bir stoplazmik kuyruktan oluşur. L-selektin lökositlerden, E ve P selektinin ikisi de sadece uyarılmış endotel hücrelerin yüzeyinde ifade edilir ayrıca, P selektin aktif plateletlerin yüzeyinde bulunur (Mc ever ve ark. 1995). E-selektin, interlökin-1 ve tümör nekrosis faktör- α (TNF- α) tarafından kuvvetli bir şekilde uyarılır, bununla beraber interlökin-10 da TNF- α ve interlökin-1 kadar güçlü olmasada E-selektin ifadesini uyarabilir. P-selektin'in en önemli ligandı, lökositlerden eksprese edilen P-selektin glikoprotein ligandır (PSGL-1). PSGL-1, aynı zamanda daha düşük afiniteyle L-selektin ve E selektin için de ligandır. E-selektine özel ligand (ESL-1) da tanımlanmıştır (Roldan ve ark. 2003).

Aterosklerosis gelişimindeki belirgin tetikleme olayları tam olarak kesinlik kazanmamıştır, ama endotel iç örtü ağının hasarı muhtemel olarak ilgili gözükmektedir (Ross 1999). İntimal yüzeye belli başlı lökositlerin yapışması Aterosklerosisde sonradan ortaya çıkan bir olay olarak görünmektedir ve bu olayın kısmen E-selektin tarafından aracılık ettiği belirtilmektedir (Kansas 1996).

Çeşitli araştırmalar, erkeklerde (yetişkin) yaş ile ilgili hiç bir korelasyon olmaksızın, kadınlardan daha yüksek sE-selektin konstrasyonuna sahip olduklarını göstermiştir (Blann ve ark. 1997). sE-selektin en üst zirvesi öğle, en minimum seviyesi gece yarısı olmak üzere, görece kısa ömürlü olduğuna işaret eden 24 saatlik bir varyasyon göstererek tespit edilmiştir (Maple ve ark.1998). Menopoz öncesi dönemdeki kadınlar, o dönemdeki erkeklerinkine benzer seviyeye sahip olan menopoz sonrası dönem geçiren kadınlardan gözle görülür bir biçimde daha düşük sE-selektine sahiptir (Kennedy 1999). Hormon replasman tedavisinden sonra, yaştan ziyade östrojen seviyesi ile ilgili olduğuna işaret ederek menopoz dönemi sonrası kadınlarda sE-selektin seviyesi düşmektedir (Cushman 1999).

sE-selektinin daha yüksek seviyeleri hem obez kadın hem obez erkeklerde vucüt-kitle indeksi ve vücut yağının artışı ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Kilo kaybından sonra, enteresan bir şekilde sE-selektinde önemli

ölçüde bir azalma olmuştur. Bu ilişkileri açıklayacak muhtemel mekanizmalar aşırı kiloda artan kardiovasküler sistemin artan stresi ya da endotel ağ üzerindeki insülinin etkisi gibi metabolik uyarımları içermektedir (Ferri ve ark. 1999; Ito ve ark. 2002).

Diabetes mellitus, glisemik kontrol ile ilgili bir korelasyon ile ya da bu korelasyon olmaksızın hem tip 1 ve tip 2 hastalığında sE-selektinin yükselmiş seviyeleri ile ilişkilendirilmektedir (Ito ve ark. 2002). Yükselmiş sE-selektin aynı zamanda bozulmuş glikoz tolerans ve hiperinsülinizmde de tanımlanmaktadır. Bu durum için muhtemel mekanizma, insülin direnci bu hastalarda aterosklerose yatkınlığı açıklayan E-selektinin aktarımıyla artmaktadır olarak ifade edilmektedir. Bu hipotezi açıklamak için, sağlıklı insanlar üzerinde iki araştırma yapılmış ve farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Çalışmalardan birinde sağlıklı erkeklerde 6-24 saat arasında tetiklenmiş hiperinsülinizm sonucunda bir yan etki ortaya çıkmazken, 28 kişiden oluşan sağlıklı, diyabet olmayan gönüllü denek topluluğunda sE-selektin ve insülinin direncinin derecesi arasındaki göze çarpan ilişki bulunmuştur (Chen ve ark. 1999). Obezite ve aşırı kilo diyabette tekrar ortaya çıkan bir problemdir. Obez olmayan hipertansif hastalarda yapılan bir çalışmada; hipertansiyon ya da hiperlipidemi değil ama bozulmuş insülin toleransı gibi bir çok metabolik anomali sE-selektinin yükselmiş seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (Ferri ve ark. 1999).

Kardiovasküler bir olay geçiren hiperlipidemik hastalar üzerinde yapılan bir çalışma, Willebrand faktörünün seviyelerinin yüksek ama sE-selektinin seviyelerinin düşük olduğu sonucunu ortaya koymuştur. Hipertansif hastalarda farklı bir takipte ise, hem vonWillebrand, hem sE-selektin seviyelerinin kan basıncı kontrolü ile düştüğünü ve yükselmiş sE-selektinin, hastalığın süreci tarafından hasar görmüş artış gösteren endotel hücre rejenerasyonunun bir sonucu olabileceği ifade edilmiştir. (Schumacher ve ark. 2002).

E-selektin endotel iç örtü ağı için spesifik olması ile aterosklerosis tedavisinde ve patofizyolojinde muhtemel ilgiyi üzerine çekmektedir. sE-selektinin artmış seviyesi örneğin, sitokin-uyarımından, enzimatik yarılmadan, membran bütünlüğünün kaybindan, doku ölümünden, apoptoz (programlı hücre ölümünden) kaynaklanıyor olabilir. Mekanizma ne olursa olsun, yükselen değerler kötü endotel basınç yükselmesini ve belki de hipertansiyon, ödem ve böbrek işlevinin kaybindaki

patofizyolojik sonuçlardan biri olabilecek ‘fonksiyonel’ hücre hasarını yansıtmaktadır (Roldan ve ark. 2003).

2.4.3. PECAM-1(Plazma-endotel hücre adezyon molekülü-1)

CD31 ve endoCAM olarak da bilinen PECAM-1, diğer proteinlerin endotele yavaşmasına ve onların kenetlenmesine yardımcı olan, endotel hücrelerinde 110 kDa, trombositlerde ise 130 kDa ağırlığında bulunan bir glikoproteindir ve immünoglobulin-üst familya üyesidir. PECAM-1, (hematopotik) monosit, trombosit, nötrofil, insan T hücreleri yüzeylelerinde bulunur. Özellikle endotel hücreleri üzerinde bulunan hücre-hücre adezyon molekülüdür. PECAM in-vivo şartlarda lökositlerin endotelden göçünü sağlar. İnflamasyon, integrin aktivasyonu, transendotelyal nötrofil, monosit, ve T-hücre göçüne aracılık ederler (Privratsky ve Newman 2014).

Hem normal hem de kanserli dokudaki endotel hücreleri ile reaksiyona girer. Ancak, kan örnekleri soğukta incelendiğinde, CD31 antikorlarının megakaryositler, trombositler ve nadiren plazma hücreleri ile de reaksiyona girebildiği gözlemlenmiştir. Angiogenesis derecesinin belirlenebilmesi için CD31 antikorunu immunohistokimyasal olarak boyanabilir (Privratsky ve Newman 2014).

PECAM-1’in yapışma özelliği gösteren ilk endikasyon, bitişik halde hücreye nükleik asit verildiğinde hücre-hücre sınırlarının güçlü bir şekilde lokalize olduğunun gözlemlendiği bir araştırmadan elde edilmiştir (Albelda ve ark. 1991). Bu bulgular PECAM-1’in homofilik karşılıklı etkileşimi endotel hücreler arası bağlantıda bu molekülü yoğun şekilde içermesinden sorumlu olduğu hipotezine yönlendirmiştir. Toplu bir şekilde bu bilimsel çalışmalar göstermiştir ki; Ig homolog proteinlerin bir yüzündeki 4-5 amino asit kalıntıları PECAM-1 homofilik etkileşimi için gereklidir, nasıl stabil kalabilmek için etkileşime girdikleri, PECAM-1 in yüksek dereceden yakınlık yapışmasının nasıl oluştuğu hala bilinmemektedir. IgD2 içinde yer alan kalıntılar aynı zamanda destekleyici bir rol oynamaktadır; ancak, bu proteinin homofilik bağlanma arayüzeyini oluşturup oluşturmadığı veya buna karşın homofilik etkileşimdeki IgD1 in etkisini maksimize edecek şekilde yer alıp almadığı hala bilinmemektedir (Newton ve ark. 1999).

PECAM-1 ile bağlantı sağlayan heterofil liganlar arasında alfa ve beta 3 integrini, glikozaminoglikanları ve CD38’i sayabiliriz ki bunlar lökositlerin,

trombositlerin ve heparan sulfatın endotele yapışmasına yardımcı olurlar. Bunların hiç biri, PECAM-1 üzerinde spesifik bölgelerde haritalanmamıştır ya da PECAM-1 için fizyolojik koşullarda karşıt alıcı olarak gösterimi yapılmamıştır. Bu zamana kadar, fizyolojik olarak ilgili olan ve PECAM-1 in tek heterofilik ligandı nötrofil-spesifik özellikli CD177/PR3 kompleksidir ki bu PECAM-1 Ig D6 ile etkileşime geçmektedir. PECAM-1'in sitoplazmik proteini fosforilizasyon, palmitolasyon (palmitik asitlerin kovalent bağlanması) ve sinyal moleküllerin sitoplazmik yerleşimi gibi potansiyel yerlerde görev alan kalıntı kökleri içermektedir (Sachs ve ark. 2007).

PECAM-1 bir dizi fizyolojik yolu bağlantısal bir biçimde modüle etmesine rağmen, bazı bilimsel araştırmalar göstermiştir ki PECAM-1 sadece belirli uyarılara karşılık olarak en azından lökosit iletim sürecinde bağlantısal bütünlemede gerekmektedir. İn vivo çalışmalarda, PECAM-1'in TNF- α ya da belli kemokinlerle değil, IL-1 β ' e karşılık olarak lökosit iletiminde gereksinim duyulduğu gösterilmiştir (Thompson ve ark. 2001). Lökositlerin aksine, esas olarak endotel hücreleri aktif hale getiren IL-1 β ; sırasıyla ICAM-1, JAM-A, ve PECAM-1' in fonksiyonel adezyon moleküllerinin geçişine bağlı olarak lökosit yapıyor görünmektedir. Muhtemeldir ki; lökosit üzerindeki karşı parçaları ile endotel hücreleri üzerindeki bu adezyon moleküllerinin karşılıklı iletişimi lökosit integrinleri aktif hale getirmektedir ve onlara bağlantıyı karşı tarafa geçirme, tersine çevirme olanağını vermektedir. Ancak, diğer uyarıcılar; TNF- α ve kemokinler gibi, direkt lökosit integrinlerini aktif hale getirerek ve onlara bağlantı boyunca başka yere göç ettirme fırsatı vererek, bu fonksiyonel adezyon etkileşim ihtiyacını bypass etmektedirler (Woodfin ve ark. 2009). Böylece, integrin aktivasyonu ve endotel hücrelerdeki hücre-matriks adezyonu, çeşitli uyarılara bir cevap verecek olan PECAM-1'in tarafından farklı düzenlenseydi şaşırtıcı olmayacaktı. Örneğin, PECAM-1 in aktarımının, en azından anjiogenez (kan damarlarının oluşması) durumunda olduğu gibi, endotel hücrelerini hücre dışı matrikse daha yapışkan hale getirerek bu hücrelerin yapışma özelliklerini değiştirdiği görülmüştür (Park ve ark. 2010). Buna ek olarak, PECAM-1/SHP-2 komplekslerinin fokal (odaksal) yapışmalarda ve lif gerilimlerinde rol oynayabildiği, modüle edebildiği görülmüştür (Wang ve Sheibani 2006). Bunların hepsi bir arada ele alındığında, spesifik bir sitokin uyarısına karşılık olarak PECAM-1, integrinlerin aktivasyon durumunu ve özellikle anjiogenez (kan damarlarının oluşması) diyapedez (kan sızması) süreçleri esnasında endotel hücreleri dönüştürüp

hücre-hücre ve hücre-matriks değişimlerinin, etkileşimlerinin gerekli jonksiyonel fonksiyonların yapışmasında önemli rol oynayan diğer proteinleri modüle etmektedir. PECAM-1'in inflamatuvar uyarılar akışında endotel hücre –ECM etkileşimleri için integrinlerin durumunu aktif hale getirip getirmemesi ve bunun jonksiyonel önemli bir bütünlük oynayıp oynamaması ve lökosit diapedez ve hücreler arası geçirgenlik sırasında endotel hücrelerin hareketinin lokalize edilmesi durumunun bilinmemesi hala bir araştırma konusudur (Privratsky ve Newman 2014).

Plateletler, lökositler ve endotel hücreler üzerindeki eşsiz dağıtımından dolayı, PECAM-1 tromboz ve inflamasyonun bağlantı noktasında yer almaktadır. Bu ikili arasında ayrılmaz ve mekanistik bir biçimde patofizyolojik durumların bağlantılı olduğu görüşü giderek artan bir şekilde ilgi görmektedir. PECAM-1, bu özelliği aracılığıyla platelet aktivasyonunu engellemek için, sitokin üretimini karşılığını bastırmakta ve damar duvarında protaksilin üretimini başlatmaktadır ve endotel hücre-hücre jonksiyonlarının bütünlüğünü desteklemekte ve bu birbiri ile ilgili süreçlerde çok önemli bir rol oynamaktadır (Privratsky ve Newman 2014).

2.4.4. *Pentraxin-3*

Pentraxin-3 (PTX-3) doğuştan bağışıklığın humoral kolunun temel bir parçasıdır ve C-reaktif proteini (CRP) ve diğer akut faz proteinleri ile beraber pentraxinlerin üst familyasına aittir. CRP ye ek olarak, pentaxin üstfamilyası bağışıklık ve inflamasyonda önemli oyuncu olarak ortaya çıkan C-terminal pentraxin proteinine eşlik eden uzun bir karakteristik N-terminal proteini tarafından kompozite edilen bir protein olan uzun PTX-3'ü içermektedir (Garlanda ve ark. 2005).

PTX-3 insan geni 3. kromozomun q25 bandında yer almaktadır ve 2 intron tarafından ayrılan ekson ile organize edilmiştir (Breviario ve ark. 1992). PTX-3 genindeki proksimal başlatıcılar, aktivatör protein-1 (AP-1), nükleer faktör kapa B (NF- κ B) ve seçici başlatıcı faktör-1 (SP1) dâhil olmak üzere bir dizi bağlayıcı ve güçlendirici potansiyel elementlerin varlığını paylaşmaktadır. AP-1 PTX-3'ün bazal transkripsiyonunu kontrol etmekteyken, NF- κ B bağlanma bölgesinin ise proinflamatuvar sitokinlere transkripsiyonel yanıtta rol aldığı gösterilmiştir (Altmeyer ve ark. 1995).

PTX-3, fibroblast, düz kas hücreleri, yağ hücreleri, mezanjial hücreler gibi çok çeşitli hücrelerin uyarımında bulunmaktadır. Bununla beraber, IL-1 β , TNF- α , peptidoglikan, dış membran proteinler, lipoarabinomannan, lipopolisakkarit (LPS) dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar sinyal moleküllerin ve mikrobiyal parçacıkların uyarılmasında da görev almaktadır (Alles ve ark. 1994). PTX-3 doğal bağışıklığın humoral bir kolunun kilit bir oyuncusudur ve onun fizyolojik fonksiyonları mikrobiyal parçalar, tamamlayıcı parçalar ve P-selektin dâhil farklı ligantları bağlamada ve tanımayla ilişkilendirilmektedir. Kısa pentraxinlere benzer olarak PTX-3, mikro organizmaların aktardığı büyük ölçüde korunmuş patojen-ilintili moleküler paternleri (PAMPS) tanımakta ve birçok bakteri, virüs ve mantara bağlanabilmektedir (Bonacina ve ark. 2013).

Tıpkı CRP gibi, insanlarda PTX-3 aterosklerosisin temsili belirteçleri ile korelasyon göstermekte ve bağımsız olarak vasküler olayların gelişimi riski ile ilişkilendirilmektedir. Son on yılda, kardiovasküler rahatsızlıklara sahip hastalarda artmış plazma PTX-3 seviyelerinde farklı patolojik koşullar altında miyokardiyum ve vaskülatür tespit edilmiştir. Bu veriler PTX-3'ün biyobelirteç, oyuncu ya da her ikisi olarak rolünün incelenmesine yönelik araştırmaları tetiklemiştir (Norata ve ark. 2010).

PTX-3 sağlam miyokardiyumda mevcuttur ve akut miyokardiyal enfarktüsülü hastaların kanında artmaktadır, iskemik kardiomyopatolojideki geri dönüşü olmayan hasarların erken bir işaretçisi olarak yansımaktadır (Peri ve ark. 2000).

Kardiovasküler sağlık çalışmasında kanıtlanmıştır ki, PTX-3'ün bağımsız olarak artmış bütün ölüm nedenleri ve kardiovasküler hastalıkla (CVD) ilgili mortalite ile ilişki içinde olduğu gösterilmiştir (Jenny ve ark. 2009). Sonraki yapılan çalışmalar da PTX-3, göğüs ağrısının başladığı ilk altı saat içinde ve stabil olmayan anjina pectorisli hastalarda, nötrofil aktive eden peptit (NAP-2) ve kardiyak troponin I (cTnI) karşılaştırıldığında, akut koroner sendrom (ACS) için daha spesifik bir belirteç olduğu bildirilmiştir (Üstündağ ve ark. 2011). Dahası PTX-3'ün koroner sinus plazma seviyeleri Gensini skoru ile pozitif yönde, salgın yoğunluğu çok detektörlü bilgisayarlı tomografi ile negatif yönde bir ilişkide olduğunda belirtilmiştir (Soeki ve ark. 2011). Bu bulgular PTX-3'ün koroner hastalığın prognozu ve salgın

inflamasyonu vulnerabilitesi ve belirteci olarak görüldüğü fikrini desteklemektedir (Bonacina ve ark. 2013).

Stabil olmayan anjina pektorisli hastalarda ve perkütanöz koroner müdahale geçirmiş olanlarda genellikle PTX-3 seviyeleri referans aralığından 3 kat daha fazla yüksek görülmüştür (Inoue ve ark. 2007). Koroner stent yerleştirilmesi inflamatuvar bir yanıtla işbirliği içinde PTX-3 seviyelerinin dolaşımını artırmaktadır (Bonacina ve ark. 2013).

Kronik kalp yetmezliği (HF) sürecinde inflamasyonun rolü tartışmalıdır. PTX-3'ün test edildiği farklı inflamasyon belirteçleri arasında, PTX-3 devamlı olarak kronik kalp yetmezliği hastalarındaki sonuçlarda ilişkilendirmektedir. PTX-3 seviyeleri genişletici kardiyomyopatinin şiddeti ve artan kronik kalp yetmezliği riski ile ilişkilendirilmektedir (Latini ve ark. 2012). Üstelik yüksek PTX-3 plazma seviyeleri CRP, interlökin-6 ve TNF- α değişmeksizin normal ya da azalmış ejeksiyon fraksiyon ve kronik kalp yetmezliği olan ya da olmayan hastalardaki sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun ekokardiyografik bir ölçümü ile ilişkilendirilmiştir (Matsubara ve ark. 2011).

PTX-3 kalp yetmezliği, aterosklerosis, akut koroner sendromu, periferik vasküler hastalıklar dâhil olmak üzere kardiovasküler hastalıklardaki inflamasyon ile ilişkilendirilmiş akut faz proteini olarak ortaya çıkmıştır. Daha önemlisi PTX-3'ün tahminsel değeri CRP gibi süper familyanın diğer belirteçlerini içeren diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak görünmektedir. Çeşitli hücre tipleri tarafından hızlı sentezin bir sonucu olan kardiovasküler olaylarda PTX-3'ün plazma seviyelerinin ani hızlı artışı PTX-3'ün hem inflamatuvar hem bağışıklık yanıtının aktivasyonu olabileceğinin erken bir işaretçisi olacağı fikrini desteklemektedir. Sonuç olarak, elde edilen veriler PTX-3'ün tedavi için potansiyel hedef olabileceğine işaret etmektedir (Bonacina ve ark. 2013).

2.4.5. Follistatin

İlk kez foliküler sıvıdan inhibin ve aktivinin saflaştırılması sırasında follistatine rastlanmıştır. Follistatin tek zincirli sistein bakımından zengin bir polipeptittir ve moleküler ağırlığı 31-39 kDa arasında değişen en az 6 farklı formdan oluşur. Aktivin ve inhibin ile herhangi bir yapısal benzerliği yoktur fakat fonksiyonel

bağlantısı vardır ve tek bir gen tarafından kodlanmıştır. Follistatinin esas üretim yeri ağırlıklı olarak granuloza hücreleridir. Erkek hayvanlarda esas üretim yeri sertoli hücreleridir. Fakat ovaryum, böbrek, beyin, desidial doku, testis, timus, pankreas, bağırsak, kalp, uterus, iskelet kası, akciğer, hipofiz gibi birçok dokuda da varlığı bildirilmiştir (Sarıbay ve Doğruer 2015).

Korpus luteumun erken evresinde luteinize olmuş granuloza hücreleri follistatin mRNA üretebilir. Follistatin mRNA'sı antral folikül içerisinde granuloza hücrelerinin ikiden fazla katmanı içerisinde yer almaktadır. Ovaryumda follistatin mRNA ekspresyonu protein kinaz C (PKC) ve epidermal büyüme faktörü'nün (EGF) aktivasyonu yolu ile düzenlenir ve TGF- β süper familyasının diğer üyelerine bağlanabilme özelliği gösterir. Ovaryumdaki teka hücreleri, oosit ve stroma gibi yapıların follistatin mRNA'dan yoksun oldukları belirlenmiştir. Foliküler sıvıda, folikülün çapı ve dönemine göre follistatin seviyesi değişiklik gösterir. Follistatin sentezlenmesiyle folikül çapının artması ve baskınlık kurulması arasında doğru orantı olduğu bilinir. Atretik süreçte tam tersine düzeyi belirgin olarak azalır. Buna rağmen siklus boyunca inhibin, aktivin ve follistatin seviyeleri karşılaştırıldığında, follistatin en stabil hormondur. (Sarıbay ve Doğruer 2015).

Aktivinler, inhibin B ($\alpha\beta\beta$) ve inhibin A ($\alpha\beta\alpha$) oluşturacak olan bir alt birimle dimer oluşturabilen ($\beta\alpha$ ve $\beta\beta$) birleşik dimer alt birimlerinin disülfidlerinden meydana gelmiş dönüştürücü büyüme faktör- β (TGF- β) üst familyasının üyelerindedir. Dolayısıyla, aktivinin 3 formu tarif edilmiştir, aktivin A ($\beta\alpha\beta\alpha$), aktivin B ($\beta\beta\beta\beta$) ve aktivin AB ($\beta\alpha\beta\beta$) (Zhang ve ark.2005). Hormonal hareketler aynı zamanda parakrin mekanizmalarını içeren bir hareket olan hipofiz bezi tarafından salgılanan folikül uyarıcı hormonları (FSH) uyaracak olan Aktivinlerin kapasitesi ile ilgilidir. Güçlü bir bağlayıcı protein olan follistatin, aktivinlerin biyolojik hareketlerini kontrol eden ana faktördür. Follistatin akitivinleri yüksek duyarlılıkla bağlamakta ve tüm aktivin hareketlerini başlatmaktadır (de Kretser ve ark. 2012).

Son çalışmalar, aktivin ve onun doğal antagonisti follistatinin doku tamirine ve inflamatuvar süreçlere katıldığını göstermiştir. Follistatinin akut faz proteinin bir parçası olarak anestezi ve cerrahi oluşumuna yanıtındaki artış dikkat çekici bir noktadadır (de Kretser ve ark. 2012). Koyunlarda bakteriyel lipopolisakkaritlerin

enjeksiyonundan 40-50 dakika sonra aktivin A'nın serum konsantrasyonlarındaki artış, akut inflamatuvar yanıtta ilk direkt etkisini göstermesi yönünden önemlidir (Jones ve ark. 2000).

Farelerde yapılan detaylı bir araştırmada, koyunlarda görüldüğü gibi, bakteriyal lipopolisakkaritlerin enjeksiyonu sonrası serum aktivin A seviyeleri artmış ve aynı zamanda 3 ile 8. saat arası ikinci bir artış da gözlemlenmiştir. Çalışma aynı zamanda serum follistatin konsantrasyonlarının bakteriyal lipopolisakkaritlerin enjeksiyonu sonrası en üst zirvesi 6. saat olmak üzere 3-4 saat civarında artmaya başlamıştır ve en az 24 saat civarında yüksek kaldığı gösterilmiştir (de Kretser ve ark. 2012). Septisemili hastalarında da follistatin ve aktivin A seviyelerinin yükselmiş olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiş ve yüksek aktivin A seviyeleri artan mortalite seviyeleri ile ilişkilendirilmektedir (Michel ve ark. 2003). Bu noktada açıklayıcı hipotez Aktivin A'nın lenfosit ve hepatositlerin apoptozisine neden olma ve prostaglandin (E2-PGE2), nitrik oksit (NO) ve prostanoitleri uyarma özelliğinin bu duruma yol açabileceği bildirilmiştir (Nüsing and Barsig 1999).

İnflamatuvar uyarıcıya aktivin A'nın yanıtı IL-1 gibi sitokinlerin aktivasyonu başlatması olarak söylenebilir (Dinarello 1996). Bu aktivasyona yanıt olarak, çeşit çeşit hücre tipleri, miyeloid silsilenin en bilinen hücreleri (monosit, makrofaj, dendritik hücreler) aktivin A salgılanması ve mRNA daki aktivin A'nın artan üretimi ile karşılık verdiği gösterilmektedir. Aktivin A salgılanımını stimule edebilen ajanlar olarak TNF α , granülosit-monosit koloni uyarıcı faktörler(GM-CSF), basit fibrioblast büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, TGF β ve interferon- γ (INF- γ) sayılabilir. Açık bir şekilde belgelendirilmiştir ki aktivin A tromboksanlar ve IL-1 β , TNF- α , IL-6, NO, PGE2 gibi farklı bir türler silsilesinden birçok inflamatuvar mediatörleri üretmek için monosit / makrofajları uyarabilir. Tam aksine, anti-inflamatuvar glukokortikoidler aktivin A seviyelerini bastırmaktadır (Nüsing ve ark. 1995; Nüsing ve Barsig 1999; Yamashita ve ark. 1993).

Dohi ve ark. (2005) inflamatuvar bağırsak hastalığının 3 faredeki modelinde, FS315 inflamasyon seviyesini azaltmıştır ve mortaliteyi durdurmuştur. Dahası, aktivin A, alerjik inflamatuvar yanıtı ana düzenleyicisi mast hücrelerinin inflamasyonu alanlarındaki üretimini uyarmaktadır.

2.4.6.Doku faktörü

47 kDa ağırlığında bir transmembran hücre yüzey glikoproteini olan doku faktörü, aynı zamanda tromboplastin ve CD142 olarak da bilinir ve in vivo koagülasyon sisteminin temel başlatıcısıdır. Koagülasyon prokoagülan doku faktörünün, kanda eser miktarda bulunan FVIIa ile karşılaşması sonucu başlangıç fazı meydana gelir. Endotel hasarı, sistemik ve lokal proinflamasyon durumlarında doku faktörünün damara salınması ile koagülasyon olayı başlatılmış olur. FVIIa- doku faktörü kompleksi, Faktör IX (FIX) ve FX'un aktif formlara dönüşmesini sağlar. FIXa ve FXa ise trombin üretimi ve fibrin formasyonuna yol açar (Tayhan 2005).

Doku faktörü, ekstrasvasküler alanlardan yani vaskülarize dokulardan, plasenta, beyin, kalp ve akciğerlerden salınır. Damar duvarındaki doku faktörü predominant olarak adventisya ve media tabakasında yerleşmiştir ve damar duvarı çevresindeki birçok hücre tipi, adventisyal fibroblastlar, düz kas hücreleri, keratinositler, astroglia, kalpteki miyosit hücreleri doku faktörü salınımı yapar (Drake ve ark. 1989a). Dolaşım sisteminin bütünlüğünün bozulması ile hücre spesifik doku faktörü salınımı, koagülasyon sistemini aktive etmekte ve koruyucu prokoagülan özellik gösterilmesini sağlamaktadır. Bu noktada endotel bariyeri bozulduğunda veya aktive monosit yüzeyinde doku faktörü salınımı olduğunda kana doku faktörü geçişinin olduğu belirtilmektedir (Giesen ve ark. 1999).

Doku faktörü salınımı, endotelyum ve monositlerde in vitro koşullarda endotoksin, sitokinler ve forbol esterleri tarafından, bu hücreler doku faktörü salınımı yapmasalarda indüklenebilir (Camerer ve ark. 1996). İn vivo şartlarda doku faktörü salınımının indüklenmesi, endotel ve monosit aktivasyonu sırasında bir seri değişikliğin bir parçası olarak gelişir ve ateroskleroz, dissemine intravasküler koagülopati, malignite ve ksenograftların hiperakut rejeksiyonu gibi trombozisin birçok patogeneze dahil olur. Doku faktörünün ateromatöz plaklardaki makrofajlardan güçlü salınımı, miyokard infarktüsünü takiben gelişen plak rüptürü ile kana karıştığı zaman patolojik intravasküler trombozise neden olur (Tayhan 2005).

Vasküler inflamatuvar hücrelerde olduğu gibi peritümör inflamatuvar makrofaj ve fibroblastlarda doku faktörü salınımı, ekstrasvasküler tümör fibrin birikimiyle

alakalıdır. Doku faktörü, birçok dokuda anormal durumlarda inflamatuvar cevap modülatörü olarak görev yapmaktadır (McVey 1999). Doku faktörünün patolojik salınımı makrofajlardan türeyen köpük hücreleri, aterosklerotik hücrelerdeki düz kas hücreleri, kanser hücreleri, septik durumlarda monosit hücreleri nadir olarak da damar düz kas hücreleri ve yanındaki mezenkimal hücrelerde görülür (Drake ve ark. 1989b).

Doku faktörü başlıca normal damarlarda adventisyada yerleşmiş olup, damar hasarı ile salınmaya başlar. Doku faktörü salınımı gram negatif sepsis, ateroskleroz ve kanser gibi değişik patolojik durumlarda indüklenir ve ölümcül fibrin depolanması ve tromboza yol açar (St Pierre ve ark.1999).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1.Vakaların Oluşturulması

Bu çalışma 18-70 yaşları arasında 28 primer hiperlipidemik bayan ile 32 obez bayan ve 30 sağlıklı normal kilolu bayan üzerinde gerçekleştirildi. Tüm ölçümler aynı hekim tarafından Konya Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde yapıldı. Obezite kriteri olarak vücut kitle indeksi ve bel çevresi ölçümleri kullanıldı. VKİ, ağırlık (kg) / boy (m²) formülünden hesaplandı ve obez grubuna VKİ değeri 30 kg/m²' den büyük olanlar dahil edildi. Bel çevresine göre sınıflandırma şöyle yapıldı; vakalarımızda tam bir ayırım yapmak amacıyla, bayanlarda normal gruba bel çevresi 80 cm den az olanlar, obez gruba bel çevresi 88 cm den fazla olanlar alındı (Orhan ve Bozboru 2008).

Primer hiperlipidemi hastaları için ise 12 saatlik açlık sonrası lipid profilleri çalışılmış ve total kolesterol>200 mg/dL, LDL-K>150 mg/dL'den yüksek olan ve herhangi bir kardiyovasküler olay geçirmemiş, son 6 ay içinde herhangi bir antilipemik tedavi almamış olan bayanlar araştırmamıza dahil edildi. Bunun yanında, sekonder dislipidemiye neden olabilecek durumları (diyabet, obezite, kontrolsüz hipotiroidizm, nefrotik sendrom, böbrek yetersizliği, karaciğer yetersizliği, hepatobiliyer hastalıklar, oral kontraseptif/hormon replasman tedavisi,

glukokortikoid ve bağımlılık düzeyinde alkol kullanımı gibi) taşıyan vakalar çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol vakaları klinik hiçbir şikayeti ve bulgusu olmayan gönüllü sağlıklı bayanlar arasından seçildi ve VKİ değeri 25 kg/m² 'den düşük olanlar çalışmaya alındı. Primer hiperlipidemik, obez ve kontrol grubuna dahil bayanların kilo ve boy ölçümleri "kilo boy ölçer baskül" ile bel ve kalça çevresi ölçümleri ise şerit mezur kullanılarak yapıldı. Çalışmaya katılan bayanların tansiyon ölçümleri ise kalibre edilmiş bir tansiyon aleti ile en az 10 dakikalık bir dinlenmenin ardından yapıldı. Çalışmaya katılan bütün şahıslardan kan alınmadan önce yazılı onayları alındı ve sözlü olarak bilgilendirme yapıldı. Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Hastalardan 12-14 saat açlık sonrası sabah saatlerinde düz tüplere yeterli miktarda kan örnekleri alındı. Düz tüplere alınan kan örnekleri pıhtılaştıktan hemen sonra bekletilmeden santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Serum örnekleri çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. Serum örneklerinde sE-Selektin, Follistatin, dPAPP-A, sPECAM-1, PTX3, Doku faktörü, glukoz ve lipid paneli parametreleri çalışıldı.

3.2. Yöntem

Multipleks immün testler, ya da MILLIPLEX® MAP (çoklu analit profillemeye): Çok az miktarda örnek ile her kuyucukta 50'den fazla proteinin analizini gerçekleştirilmesine olanak sağlayan bir tekniktir (çoklu ELİSA).

MILLIPLEX ® MAP analiz panelleri, mikroskopik, polisitren boncuklara (manyetik veya manyetik olmayan) konjuge antikor içerir ve Luminex® xMAP® teknolojisi ile çalışır.

Ölçümler ELİZA tekniğine benzer kit içeriğinde gelen broşürdeki protokol takip edilerek yapıldı. Kısaca manyetik beadler örnekler, standartlar ve kalite kontrol ile 96 kuyucuklu platelerde boncuklarla inkübe edildi, antikor ve Streptavidin-PE ile inkübe edildi, inkübasyon basamakları arasında yıkamalar yapıldı. Farklı boncukların farklı spektral adresleri vardır. Bu boncuklar tek bir test numunesi ile antikor-antijen

kompleksini oluşturmak için karıştırılabilir ve boncuk renk kodu sayesinde analit, analit bulunduğu elde edilen PE sinyali ile o analite ait miktar tayini protokol sonunda xPONENT yazılımı bulunan bir Luminex cihazıyla (MAGPIX®) okutuldu.

3.2.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiki analiz SPSS 16.0 programı kullanılarak yapıldı. Çalışma grupları tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile test edildi. Anlamli bulunan gruplar arasında çoklu karşılaştırma (post-hoc) testlerinden Tukey's HSD (Tukey's honestly significant difference) testi kullanıldı. Veriler ortalama değerleri \pm standart sapma (SD) ile birlikte verildi. Testlerin tümünde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Primer hiperlipidemik, obez hiperlipidemik ve kontrol grubuna ait demografik özellikler Tablo 5'te verilmiştir. Tablo 5'ten görüldüğü gibi primer hiperlipidemik grubuna ait VKI ($p < 0.01$), bel çevresi ($p < 0.001$) ve sistolik kan basıncı ($p < 0.05$) kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuştur.

İlaveten, primer hiperlipidemik grubuna ait VKI ($p < 0.001$), kalça çevresi ($p < 0.001$), sistolik ve diastolik kan basıncı ($p < 0.01$) obez hiperlipidemik gruba göre önemli derecede düşük bulunmuştur. Bunun yanında obez hiperlipidemik grubuna ait ağırlık, VKI, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik ve diastolik kan basıncı kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek, boy ise kontrol grubuna göre önemli derecede düşük bulunmuştur (boy için $p < 0.01$, diğerleri için $p < 0.001$). Primer hiperlipidemik, obez hiperlipidemik ve kontrol vakalarına ait yaş da önemli bir istatistiki fark bulunamamıştır.

	Kontrol (n = 30)	Primer Hiperlipidemik (n = 28)	Obez Hiperlipidemik (n = 32)	p
Yaş (yıl)	38.30 ± 12.5	40.64 ± 12.4	36.21 ± 12.4	0.395
Ağırlık (kg)	59.46 ± 5.9	68.14 ± 9.3 ^d	93.55 ± 18.9 ^a	p<0.001
Boy (cm)	162.70 ± 6.2	158.71 ± 6.8	156.62 ± 13.4 ^c	0.047
VKI (kg/m²)	22.26 ± 1.9	25.95 ± 3.5 ^{b, d}	36.18 ± 5.6 ^a	p<0.001
Bel çevresi (cm)	77.33 ± 4.9	87.03 ± 11.7 ^a	108.50 ± 11.5 ^a	p<0.001
Kalça çevresi (cm)	100.01 ± 8.8	104.18 ± 8.7 ^d	124.19 ± 10.4 ^a	p<0.001
Sistolik kan basıncı (mmHg)	12.06 ± 0.7	12.89 ± 1.2 ^{c, e}	13.81 ± 1.1 ^a	p<0.001
Diastolik kan basıncı (mmHg)	7.73 ± 0.8	7.96 ± 1.1 ^e	8.81 ± 1.0 ^a	p<0.001

Tablo 5: Primer hiperlipidemik, obez hiperlipidemik ve kontrol grubunun demografik özellikleri

^ap<0.001, ^bp<0.01, ^cp<0.05 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ^dp<0.001, ^ep<0.01 obez hiperlipidemik grup ile karşılaştırıldığında

Primer hiperlipidemik, obez hiperlipidemik ve kontrol grubuna ait biyokimya parametreleri seviyeleri tablo 6’da verilmiştir.

	Kontrol (n = 30)	Primer Hiperlipidemik (n = 28)	Obez Hiperlipidemik (n = 32)	p
Glukoz (mg/dL)	89.73 ± 6.7	88.25 ± 7.1 ^d	97.75 ± 6.8 ^a	p<0.001
AST	16.63 ± 4.1	18.88 ± 5.3	20.37 ± 7.8 ^c	0.053
ALT	15.20 ± 5.5	19.92 ± 8.0	20.93 ± 9.5 ^c	0.014
Total Kolesterol (mg/dL)	174.93 ± 20.3	262.39 ± 46.1 ^a	244.94 ± 44.4 ^a	p<0.001
Trigliserit (mg/dL)	104.07 ± 54.5	117.57 ± 48.0	158.34 ± 86.7 ^b	0.005
HDL-kolesterol (mg/dL)	54.40 ± 13.5	55.78 ± 8.4	51.50 ± 10.4	0.309
LDL-kolesterol (mg/dL)	98.36 ± 14.4	178.57 ± 42.0 ^a	174.66 ± 32.3 ^a	p<0.001

Tablo 6:Primer hiperlipidemik, obez hiperlipidemik ve kontrol grubuna ait bazı biyokimya parametrelerinin seviyeleri.

^ap<0.001, ^bp<0.01, ^cp<0.05 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ^dp<0.001 obez hiperlipidemik grup ile karşılaştırıldığında

Tablo 6'dan görüldüğü gibi primer hiperlipidemik grubuna ait total kolesterol (p<0.001) ve LDL-K (p<0.001) kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuştur. İlaveten, primer hiperlipidemik grubuna ait glukoz değeri (p<0.01) obez hiperlipidemik gruba göre önemli derecede düşük bulunmuştur. Bunun yanında obez hiperlipidemik grubuna ait glukoz (p<0.001), AST (p<0.05), ALT (p<0.05), total kolesterol (p<0.001), trigliserit (p<0.01) ve LDL-K (p<0.001) kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuştur. Primer hiperlipidemik, obez hiperlipidemik ve kontrol vakalarına ait HDL-K seviyelerinde önemli bir istatistiki fark bulunamamıştır.

Primer hiperlipidemik, obez hiperlipidemik ve kontrol grubuna ait multiplex immunoassay yöntemikullanılarak ölçülen kardiyovasküler risk parametreleri değerleri tablo 7'de verilmiştir.

	Kontrol (n = 30)	Primer Hiperlipidemik (n = 28)	Obez Hiperlipidemik (n = 32)	p
sE-Selektin (pg/ml)	607.1 ± 340.5	1137.8 ± 783.7	1289.9 ± 1039.9 ^b	0.010
Follistatin (pg/ml)	122.5 ± 83.7	248.1 ± 210.1 ^c	322.1 ± 167.5 ^a	p<0.001
PAPP-A (pg/ml)	1.24 ± 0.2	1.76 ± 1.2	1.96 ± 1.3	0.094
sPECAM-1 (pg/ml)	36527 ± 18902	64284 ± 13858 ^a	71233 ± 18390 ^a	p<0.001
Pentraxin-3 (pg/ml)	94.3 ± 102.0	59.34 ± 28.6	64.11 ± 48.28	0.206
Doku Faktörü (pg/ml)	21.76 ± 8.6	23.90 ± 8.8	25.35 ± 16.4	0.582

Tablo 7: Primer hiperlipidemik, obez hiperlipidemik ve kontrol grubuna ait multiplex immunoassay yöntemikullanılarak ölçülen kardiyovasküler risk parametreleri değerleri

^ap<0.001, ^bp<0.01, ^cp<0.05 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Tablo 7'den görüldüğü gibi, obez hiperlipidemik gruba ait sE-Selektin (p<0.01) düzeyleri kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuştur. Obez hiperlipidemik gruba ait serum follistatin (p<0.001) ve hiperlipidemik gruba ait serum follistatin (p<0.01) düzeyleri kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuştur. Bunun yanında obez hiperlipidemik ve hiperlipidemik gruba ait serum sPECAM-1 (p<0.001) düzeyleri kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuştur. Primer hiperlipidemik, obez hiperlipidemik ve kontrol vakalarına ait serum PAPP-A, PTX-3 ve doku faktörü düzeylerinde önemli bir istatistiki fark bulunamamıştır.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Hiperlipidemi tanım olarak; plazmada bulunan lipid düzeylerinin beklenen normal değerlerden yüksek olması anlamına gelir. Hiperlipidemi, damarların intima tabakası altında lipid birikimi sonucu, hücrel-humoral reaksiyonlara sebep olan ve ateroskleroz olarak adlandırılan vasküler bozukluğa yol açmaktadır. Çalışmamız, ateroskleroz sürecinde etkili olduğu bildirilmiş bazı parametrelerin özellikle ilk defa hiperlipidemik hastalarda çalışılmasını ortaya koymuştur.

İnflamasyon aterosklerozun oluşması ve ilerlemesinde ve dolayısıyla kardiyovasküler hastalık durumu için önemli bir rol oynar. Günümüzde, sistemik inflamasyon prosesi birçok noktada aydınlatılmıştır. Deneysel modellerde ve sistemik biyomarkerların dokular üzerindeki histopatolojik değerlendirmesinde, epidemiyolojik ve klinik birçok çalışmada inflamasyonun aterojenik plak oluşumu ile korele klinik olaylara yol açtığı ispatlanmıştır. Çeşitli inflamatuvar belirteçlerin serum lipid düzeyi ve ateroskleroz süreci ile bağlantılı olduğu bulunmuştur. Bunlar arasında interlökin 1 β , C-reaktif protein, TNF- α , PTX-3, serum amiloid A, sCD40 ve PAPP-A sayılabilir (Papapanagiotou ve ark. 2015). PAPP-A'nın inflamatuvar belirteç olmanın yanı sıra işin mutfağında da etkili olduğu, özellikle makrofaj aktivasyonu ve kolonizasyonunda etkin görev alması ile diğer markırlara göre farklı bir yerde durduğu söylenebilir (Conover ve ark. 2007).

Çalışmamızda hem hiperlipidemik grupta hem de obez hiperlipidemik grupta serum PAPP-A düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek seviyelerde bulunmuştur. Fakat bu yükseklik istatistiki açıdan anlamlı değildir. Daha fazla hasta popülasyonu ile yapılacak bir çalışmada istatistiki anlamlılığın yakalanabileceği kanaatini taşıyoruz. Literatür incelendiğinde bizim bulgularımızı destekler mahiyette sonuçlar gözlemlenmiştir. Davidge-Pitts ve ark. (2014), yaptıkları çalışmalarında kültüre edilmiş insan mezenterik ve subkutan preadipositlerine göre omental preadipositlerinde PAPP-A mRNA ekspresyonunun istatistiki açıdan önemli bir şekilde arttığını bulmuşlardır. Çalışmalarının ikinci ayağında PAPP-A ekspresyonunu düzenleyen faktörleri araştırmışlar ve tümör nekroz faktör- α ve interlökin 1 β ile kültüre edilmiş insan preadiposit tedavisi sonucu PAPP-A ekspresyonunda önemli artış olduğunu tespit etmişlerdir. Sonuç olarak, insan preadipositlerindeki PAPP-A'nın adiposit depo işlevine katkıda bulunabileceği ve

metabolizma üzerinde negatif ve diyetin neden olduğu obezite üzerinde pozitif etkilerinin olabileceğini bildirmişlerdir.

Bayes-Genis ve ark. (2001), yaptıkları çalışmada hem stabil olmayan anjinal hastalarda hem de vulnerabl aterosklerotik hastalıklarda dolaşımdaki PAPP-A seviyelerini yükselmiş bulmuşlar ve bunun aterosklerosisin bir belirleyicisi olarak ifade etmişlerdir. Cosin-Sales ve ark. (2005), diagnostik koroner anjiyografi ile tespit edilmiş stabil anjina pektoris geçiren hastalarda da Bayes-Genis ve arkadaşlarının sonuçlarını destekler mahiyette bulgulara ulaşmışlardır. Başka bir çalışma da Akut koroner sendromlu hastalarda, PAPP-A gelecekteki olaylar için bir belirleyici olabileceği iddia edilmiştir (Lund ve ark 2003). Elesber ve ark. (2006), çalışmalarının sonucunda kronik stabil koroner arter hastalığı olan kişilerde PAPP-A'nın artmış düzeylerinin tüm-nedenlere bağlı mortalitede bir prediktif markır olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Aso ve ark. (2004), tip 2 diyabetli ve tip 2 diyabetli hiperkolesterolemili hastalarda serum PAPP-A düzeylerini kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. Stulc ve ark. (2003), çalışmasında hiperkolesterolemili hastalarda serum PAPP-A düzeylerini kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Conover ve ark. (2015), yaptıkları çalışmalarında PAPP-A knock-out farelerde normal bir beslenme ile visseral yağ deposunda azalma ve serum adiponektin düzeylerinde artış tespit etmişlerdir. Bu bulgular PAPP-A'yı geleneksel risk faktörleri ve inflamasyon belirleyicileri tarafından sağlananlara göre bağımsız ve tamamlayıcı bir ek parametre olarak sahaya sunmaktadır.

Çalışmamızda serum sE-Selektin düzeyleri obez hiperlipidemik grupta kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiki açıdan anlamlı bir şekilde yükseldiği gösterilmiştir. Literatür bulgularında bizim sonuçlarımızı desteklemektedir. Egert ve ark. (2014), metabolik sendromlu aşırı kilolu ve obez kişiler üzerinde 6 ay boyunca diyet kısıtlamasını içeren çalışmalarında vücut yağ kütlelerinde azalmayla serum sE-Selektin düzeylerinde azalmanın istatistiki açıdan önemli pozitif korelasyongösterdiğini tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada serum sE-Selektin düzeylerinde cinsiyet farklılığını ortaya koymuştur. Szabova ve ark. (2012) yaptıkları çalışmada obez erkeklerin dışında sadece obez kadınlarda serum sE-Selektin düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Ito ve ark. (2002), 3 ay

boyunca diyabeti ve tansiyonu olmayan obez bayanları bir diyet programına almışlar ve 3 ay sonunda anlamlı kilo verişine paralel serum sE-selektin düzeyinde anlamlı düşüş gözlemlemişlerdir. Bunun yanında çalışmalarında serum sE-selektin düzeyi ile total vücut yağı arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir.

Endotel disfonksiyonun metabolik sendrom da önemli olabileceği bildirilmiştir. Endotel disfonksiyon belirteçleri olarak kabul gören sE-selektin, insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. Bu duruma zayıflamış karbonhidrat oksidasyonu ve lipit oksidasyonu da eşlik etmektedir. Adamska ve ark. (2014), yukardaki bilgileri destekler bir çalışma yapmışlardır. Çalışma sonuçlarına göre metabolik sendroma yatkınlığın fazla olduğunu gösterdikleri obez kadınlarda serum sE-selektin düzeylerini yüksek bulmuşlar ve insülin sensitivitesinin serum sE-selektin düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiğini ifade etmişlerdir.

Johnston (2009), aterogenik dislipidemi fare modellerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sE-selektin düzeyini daha yüksek bulmuşlardır. Nomura ve ark. (2004), hiperlipidemik kişilerde kontrol grubuna göre serum sE-selektin düzeyini önemli derecede yüksek bulmuşlardır. Hipertrigliseridemi durumu izole edilmiş poligenik hiperkolesterolemi olan hastalarda kontrol grubuna göre serum sE-selektin düzeyini önemli derecede yüksek bulunmuştur. (Calan ve ark. 2011). Bizim çalışmamızda da hiperlipidemik grupta kontrol grubu ile kıyaslandığında sE-selektin düzeyleri yükselmiş bulunmuştur, ama bu yükseklik istatistiki anlamlılık içermemektedir.

Çalışmamızda primer hiperlipidemik, obez hiperlipidemik ve kontrol vakalarına ait serum PTX-3 düzeylerinde önemli bir istatistiki fark bulunamamıştır. Bulgularımıza göre kontrol grubundaki bayanlarda diğer iki gruptaki bayanlara göre serum PTX-3 düzeylerinin daha yüksek olduğu söylenebilir. Witasp ve ark. (2014) çalışmaların da obez kişilerde serum PTX-3 düzeylerinin VKI ve bel çevresi ile negatif korelasyon gösterdiğini hatta aynı korelasyonun obez olmayan bireyle de ortaya çıktığını ifade etmişlerdir. Bunun yanında çalışmalarında kilo vermeye paralel olarak serum PTX-3 düzeylerinin arttığını da bildirmişlerdir. Miyaki ve ark. (2013) bu çalışmayı destekler mahiyette aşırı kilolu ve obez kişilere göre normal kilolu kişilerde serum PTX-3 düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır. Sahin ve ark. (2014), sadece obez bayanlarda da yine yukardaki araştırmacıların bulgularını

destekler mahiyette sonuçlara ulaşmışlardır. Bulgularına göre serum PTX-3 düzeyleri VKI ve insülin direnci ile negatif korelasyon göstermiştir.

Obezite düzeyi ve enerji dengesi PTX-3 ve sistemik inflamasyon arasındaki etkileşimleri modüle etmektedir. Obezite de proinflamatuvar sitokinler ile ilişkili potansiyel adaptif değişikliklerin yükselmiş PTX-3 seviyeleri arasındaki bağlantı yeni bir bulgudur ve bir çok çalışma obezite için yeni negatif inflamatuvar belirteç olarak PTX-3'ü ortaya çıkarmıştır (Barazzoni ve ark. 2016). Jylhava ve ark. (2011), hiperkolesterolemik kişilerde serum PTX-3 konsantrasyonu ile HDL-K arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Daha yüksek hasta sayısı ile yapılacak bir çalışmada gruplardaki PTX-3 seviyelerindeki farkın istatistiki anlamlılığını kazanabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde özellikle kemirgenler üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda follistatinin obezite ve diyabet ile bağlantılı olduğunu bildiren birçok çalışma vardır. In vitro yapılan çalışmalarda ise follistatinin inflamasyonla bağlantılı olduğu desteklenmiş TNF- α 'nın sekresyonunu artırdığı bildirilmiştir. Brandt ve ark. (2014), plazma follistatin seviyelerini glisemik durumdan bağımsız olarak obez kişilerde kontrol grubuna göre yüksek seviyede buldular. Ayrıca, araştırmacılar çalışmalarında plazma follistatin düzeylerinin yağ kütlesi ve plazma leptin seviyesi ile pozitif korelasyon gösterdiğini de ifade etmişlerdir. Obezitenin kronik düşük derece inflamasyon durumu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Follistatinin adipoz dokudan eksprese edilen yeni bir proinflamatuvar sitokin olduğu iddia edilmektedir. Bunun yanında follistatinin hem adipoz dokuda hem de makrofajlarda inflamatuvar yanıtı neden olduğu da tespit edilmiştir (Fan ve ark. 2013). Bizim de çalışmamızda hem obez hem hiperlipidemik grupta kontrol grubu ile kıyaslandığında follistatin seviyelerinin anlamlı bir şekilde yükseldiği bulunmuştur. Sonuçlarımız literatür bulgularını desteklemektedir. Literatürden farklı olarak sadece obezler üzerinde yapılan çalışmalarda elde edilen yüksek follistatin seviyelerinin hiperlipidemide de arttığını göstermiş olduk.

Doku faktörü, kanın pıhtılaşması kademesinde önemli bir in vivo başlatıcıdır. Dolaşımda aktif olan doku faktörü, küçük, microvesicles olarak adlandırılan negatif yüklü membran veziküllerinde tespit edilmiştir. Çeşitli hücreler hücre aktivasyonu ve apoptoz üzerine doku faktörü dolaşıma salmaktadırlar (Ay ve ark. 2016). Yaptığımız

çalışmada primer hiperlipidemik, obez hiperlipidemik ve kontrol vakalarına ait serum doku faktörü düzeylerinde önemli bir istatistikî fark bulunamamıştır. Literatür incelememizde bizim bulgumuzdan farklı sonuçlara ulaştık. Bu farklılığın özellikle hasta sayımızın az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Ay ve ark. (2016) yaptıkları çalışmalarında 74 morbid obez hastada serum doku faktörü seviyelerini anlamlı yüksek bulmuşlardır. Morbid obez hastalara yine aynı çalışmada kilo kaybettirildikten sonra ise serum doku faktörü seviyelerinin azaldığını da çalışmalarında bildirmişlerdir. Aynı zamanda kilo kaybı sonrası bu hastaların koagülasyon profillerinin düzeldiği de ifade edilmiştir.

Obez hastalarda adipoz dokuda pıhtılaşma aktivasyonu takiben doku faktörünün sıklıkla upregüle olduğu ve özellikle diyabet komplikasyonları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Genetik ve farmakolojik kanıtlar doku faktörünün G-protein bağı proteaz aktive reseptör (PARs) aracılığı ile metabolik sendrom gelişimine önemli katkılar sağladığına işaret etmektedir. Adiposit TF-PAR2 sinyali, metabolizma ve enerji tüketimi azaltılarak, diyetle uyarılan obeziteye katkıda bulunmaktadır. Halbuki, hematopoetik TF-PAR2 sinyalizasyon ise adipoz doku iltihabı, hepatik steatoz ve inflamasyon yanı sıra insülin direnci için önemli bir nedendir. Yüksek yağlı diyet ile muamele edilmiş farelerin karaciğerinde, PAR2 sinyallerinin glukoneogenez, lipojenez gibi yolların önemli düzenleyicilerinin transkriptini artırdığı bildirilmektedir. Doku faktörü kaynaklı protrombotik evrenin aydınlatılması metabolik sendrom komplikasyonları ve bu noktada obezitede ki bazı patolojik durumların aydınlatılmasında yardımcı olabilir (Ruf ve samad 2015). Hematopoietik hücre kaynaklı doku faktörü ekspresyonunun pıhtılaşma aktivasyonu ve artan tromboz ile hiperlipidemi neden olduğu ifade edilmektedir (Owens ve ark. 2014).

Çalışmamızda kontrol grubu ile kıyaslandığında hem primer hiperlipidemik hem de obez hiperlipidemik bayanlarda serum PECAM-1 seviyelerinin arttığını bulduk. Yaptığımız literatür taramasında bu hastalık gruplarında PECAM-1 seviyelerini gösteren çok az sayıda çalışma olduğunu gördük. Lin ve ark. (2014), ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada yüksek yağlı diyet eşliğinde hiperlipidemik rat modelinde plazma PECAM-1 seviyelerinin arttığını bulmuşlardır. Bu çalışma bizim

bulgumuzu desteklemektedir. Mevcut sonuç ile literatürü zenginleştirdiğimizi düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, primer hiperlipidemik ve obez hiperlipidemik bayanlarda yukarıda anlatılan ve tartışılan bu parametrelerin serum seviyelerindeki değişiminin tespit edilmesi hastalığın tedavi ve teşhisinde yeni gelişmelere yol açacaktır. Diğer taraftan bu parametrelerin tespitinde kullanılacak yöntemin yeniliği ile çalışmanın literatüre katkı sağlayacağı kanatındeyiz.



KAYNAKLAR

- Adamska A, Karczewska-Kupczewska M, Nikolajuk A, Otziomek E, Górska M, Kowalska I, Strączkowski M. Relationships of serum soluble E-selectin concentration with insulin sensitivity and metabolic flexibility in lean and obese women. *Endocrine*. 2014; 45(3): 422-9.
- Albelda SM, Muller WA, Buck CA, Newman PJ. Molecular and cellular properties of PECAM-1 (endoCAM/CD31): a novel vascular cell-cell adhesion molecule. *J Cell Biol*. 1991; 114(5): 1059-68.
- Alles VV, Bottazzi B, Peri G, Golay J, Inrona M, Mantovani A. Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. *Blood*. 1994; 84(10): 3483-93.
- Altmeyer A, Klarapfer L, Goodman AR, Vilcek J. Promoter structure and transcriptional activation of the murine TSG-14 gene encoding a tumor necrosis factor/interleukin-1- inducible pentraxin protein. *Journal of Biological Chemistry*. 1995; 270(43): 25584-90.
- Altuncan H. Karaman İlinde 6-19 Yaş Grubu Çocuklarda Obezite Prevelansı, Tıp Araştırmaları Dergisi. 2013; 11(1): 6-11.
- Aso Y, Okumura K, 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(11): 5713-7.
- Ay L, Thaler J, Brix JM, Schernthaner GH, Ay C, Pabinger I, Schernthaner G. Decrease in microvesicle-associated tissue factor activity in morbidly obese patients after bariatric surgery. *Int J Obes (Lond)*. 2016; 40(5): 768-72.
- Barazzoni R, Palmisano S, Gortan Cappellari G, Giuricin M, Moretti E, Vinci P, Semolic A, Guarnieri G, Zanetti M, Manzini Nd. Gastric bypass-induced weight loss alters obesity-associated patterns of plasma pentraxin-3 and systemic inflammatory markers. *Surg Obes Relat Dis*. 2016; 12(1): 23-32.
- Barker RL, Gleich GJ, Pease LR. Acidic precursor revealed in human eosinophil granule major basic protein cDNA. *J Exp Med*. 1988; 168(4): 1493-8.
- Bayes Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR Jr, Virmani R, O'xvig C, Schwartz RS. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345(14): 1022-9.
- Beaumont JL, Carlson LA, Cooper GR, Fejfar Z, Fredricson DS, Strasser T. Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. *Bull World Health Organ*. 1970; 43(6): 891-915.
- Blann AD, Davis A, Miller JP, McCollum CN. Von Willebrand factor and soluble E-selectin in hyperlipidemia: relationship to lipids and vascular disease. *Am J Hematol* 1997; 55(1): 15-23.
- Bonacina F, Baragetti A, Catapano AL, Norata GD. Long pentraxin 3: experimental and clinical relevance in cardiovascular diseases. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 725102.
- Bouchard C. Current understanding of the etiology of obesity: genetic and nongenetic factors. *Am J Clin Nutr*. 1991; 53(6): 1561S-5S.
- Brandt C, Pedersen M, Rinnov A, Andreasen AS, Møller K, Hojman P, Pedersen BK, Plomgaard P. Obesity and low-grade inflammation increase plasma follistatin-like 3 in humans. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014: 364209.
- Breviario F, d'Aniello EM, Golay J, Peri G, Bottazzi B, Bairoch A, Saccone S, Marzella R, Predazzi V, Rocchi M, et al. Interleukin-1- inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem*. 1992; 267(31): 22190-7.
- Calan M, Calan O, Gonen MS, Bilgir F, Kebapçılar L, Kulac E, Cinali T, Bilgir O. Examination of adhesion molecules, homocysteine and hs-CRP in patients with polygenic hypercholesterolemia and isolated hypertriglyceridemia. *Intern Med*. 2011; 50(15): 1529-35.
- Camerer E, Kolsto AB, Prydz H. Cell biology of tissue factor, the principal initiator of blood coagulation. *Thromb Res*. 1996; 81(1): 1-41.

- Chen NG, Holmes M, Reaven GM. Relationship between insulin resistance, soluble adhesion molecules, and mononuclear cell binding in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(10): 3485-9.
- Conover CA, Bale LK, Marler RJ. Pregnancy-associated plasma protein-A deficiency improves survival of mice on a high fat diet. *Exp Gerontol*. 2015; 70: 131-4.
- Conover CA, Harrington SC, Bale LK, Oxvig C. Surface association of pregnancy-associated plasma protein-A accounts for its colocalization with activated macrophages. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 292(2): 994-1000.
- Cortner JA, Coates PM, Gallagher PR. Prevalence and expression of familial combined hyperlipidemia in childhood. *J Pediatr*. 1990; 116(4): 514-19.
- Cosin Sales J, Kaski JC, Christiansen M, Kaminski P, Oxvig C, Overgaard MT, Cole D, Holt DW. Relationship among pregnancy associated plasma protein-A levels, clinical characteristics, and coronary artery disease extent in patients with chronic stable angina pectoris. *Eur Heart J*. 2005; 26(20): 2093-8.
- Crea F, Andreotti F. Pregnancy associated plasma protein-A and coronary atherosclerosis: marker, friend, or foe? *Eur Heart J*. 2005; 26(20): 2075-6.
- Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL, Sakkinen PA, Tracy RP. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation*. 1999; 100(7): 717-22.
- Davidge-Pitts C, Escande CJ, Conover CA. Preferential expression of PAPP-A in human preadipocytes from omental fat. *J Endocrinol*. 2014; 222(1): 87-97.
- de Kretser DM, O'Hehir RE, Hardy CL, Hedger MP. The roles of activin A and its binding protein, follistatin, in inflammation and tissue repair. *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 359(1-2): 101-6.
- Demant T, Gaw A, Watts GF, Durrington P, Buckley B, Imrie CW, Wilson C, Packard CJ, Shepherd J. Metabolism of apoB-100-containing lipoproteins in familial hyperchylomicronemia. *J Lipid Res*. 1993; 34(1): 147-56.
- Després JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Genetic aspects of susceptibility to obesity and related dyslipidemias. *Mol Cell Biochem*. 1992; 113(2): 151-69.
- Després JP, Verdon MF, Moorjani S, Pouliot MC, Nadeau A, Bouchard C, Tremblay A, Lupien PJ. Apolipoprotein E polymorphism modifies relation of hyperinsulinemia to hypertriglyceridemia. *Diabetes*. 1993; 42(10): 1474-81.
- Despres JP. Dyslipidaemia and obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1994; 8(3): 629-60.
- Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*. 1996; 87(6): 2095-147.
- Dohi T, Ejima C, Kato R, Kawamura YI, Kawashima R, Mizutani N, Tabuchi Y, Kojima I. Therapeutic potential of follistatin for colonic inflammation in mice. *Gastroenterology*. 2005; 128(2): 411-23.
- Drake TA, Morrissey JH, Edginton TS. Selective cellular expression of TF in human tissues. Implications for disorders of hemostasis and thrombosis. *Am J Pathol*. 1989a; 134(5): 1087-97.
- Drake TA, Ruf W, Morrissey JH, Edginton TS. Functional TF is entirely cell surface expressed on lipopolysaccharide-stimulated human blood monocytes and constitutively TF-producing neoplastic cell line. *J Cell Biol*. 1989b; 109(1): 389-95.
- Durmuş AS, Coşkun T. Miks Hiperlipidemiler. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1998; 19(4-5): 455-68.
- Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet*. 2003; 362(9385): 717-31.
- Egert S, Baxheinrich A, Lee-Barkey YH, Tschoepe D, Wahrburg U, Stratmann B. Effects of an energy-restricted diet rich in plant-derived α -linolenic acid on systemic inflammation and endothelial function in overweight-to-obese patients with metabolic syndrome traits. *Br J Nutr*. 2014; 112(8): 1315-22.
- Elesber AA, Conover CA, Denktas AE, Lennon RJ, Holmes DR Jr, Overgaard MT, Christiansen M, Oxvig C, Lerman LO, Lerman A. Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein levels in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2006; 27(14): 1678-84.

- Fan N, Sun H, Wang Y, Wang Y, Zhang L, Xia Z, Peng L, Hou Y, Shen W, Liu R, Yin J, Peng Y. Follistatin-like 1: a potential mediator of inflammation in obesity. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 752519.
- Ferri C, Desideri G, Valenti M, Bellini C, Pasin M, Santucci A, De Mattia G. Early upregulation of endothelial adhesion molecules in obese hypertensive men. *Hypertension* 1999; 34(4 Pt 1): 568-73.
- Fialova L, Malbohan IM. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): theoretical and clinical aspects. *Bratisl Lek Listy.* 2002; 103(6): 194-205.
- Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annual Review of Immunology.* 2005; 23:337-66.
- Gidding SS. Familial hypercholesterolemia: a decade of progress. *Jou Pediatr.* 2010; 156(2): 176-77.
- Giesen PL, Rauch U, Bohrmann B, Kling D, Roque M, Fallon JT, Badimon JJ, Hember J, Riederer MA, Nemerson Y. Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96(5): 2311-5.
- Gray D, Bray G, Bauer M, Kaplan K, Gemayel N, Wool R, Greenway F, Kirk S. Skinfold Thickness Measurements in Obese Subjects. *Am J Clin Nutr.* 1990; 51: 571-7.
- Güleç D, Arı Z, Güvenç Y, Bayturan Ö, Yıldız Ö, Ütük O. Ateroskleroz yükü ile adiponektin, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri arasındaki ilişki. *İzm Üniv Tıp Derg* 2014; 1: 7-13.
- Hachem SB, Mooradian AD. Familial dyslipidaemias: An overview of genetics, pathophysiology and management. *Drugs.* 2006; 66(15): 1949-69.
- Hopkins PN, Heiss G, Ellison C, Province MA, Pankow JS, Eckfeldt JH, Hunt SC. Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia: a case-control comparison from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Circulation.* 2003; 108(5): 519-23.
- Inoue K, Sugiyama A, Reid PC, Ito Y, Miyauchi K, Mukai S, Sagara M, Miyamoto K, Satoh H, Kohno I, Kurata T, Ota H, Mantovani A, Hamakubo T, Daida H, Kodama T. Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin3 as a marker for unstable angina pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27(1): 161-7.
- Ito H, Ohshima A, Inoue M, Ohto N, Nakasuqa K, Kaji Y, Maruyama T, Nishioka K. Weight reduction decreases soluble cellular adhesion molecules in obese women. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002; 29(5-6): 399-404.
- Ito H, Ohshima A, Inoue M, Ohto N, Nakasuga K, Kaji Y, Maruyama T, Nishioka K. Weight reduction decreases soluble cellular adhesion molecules in obese women. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2002; 29(5-6): 399-404.
- Jenny NS, Arnold AM, Kuller LH, Tracy RP, Psaty BM. Associations of pentraxin 3 with cardiovascular disease and all-cause death: the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29(4): 594-9.
- Johnston TP. Poloxamer 407 increases soluble adhesion molecules, ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin, in C57BL/6 mice. *J Pharm Pharmacol.* 2009; 61(12): 1681-8.
- Jones KL, Brauman JN, Groome NP, de Kretser DM, Philips DJ. Activin A release into the circulation is an early event in systemic inflammation and precedes the release of follistatin. *Endocrinology* 2000; 141(5): 1905-8.
- Jylhävä J, Haarala A, Kähönen M, Lehtimäki T, Jula A, Moilanen L, Kesäniemi YA, Nieminen MS, Hurme M. Pentraxin 3 (PTX3) is associated with cardiovascular risk factors: the Health 2000 Survey. *Clin Exp Immunol.* 2011; 164(2): 211-7.
- Kansas G. Selectins and their ligands: current concepts and controversies. *Blood* 1996; 88(9): 3259-87.
- Kaski JC, Holt DW. Pregnancy-associated plasma protein-A and cardiovascular risk. *European Heart J.* 2006; 27(14): 1637-9.

- Kayaalp O. Hipolipidemik İlaçlar. In: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Eds : Kayaalp O. Pelikan Tıp ve Teknik Kitapçılık Tic. Ltd Şti, 2009, 12.baskı, Ankara, p: 470-71
- Kennedy G, McLaren M, Belch JJ, Seed M. Elevated levels of sE-selectin in post-menopausal females are decreased by hormone replacement therapy to levels observed in pre-menopausal females. *Thromb Haemost* 1999; 82(5): 1433-6.
- Kliegman R, Nelson WE. *Nelson textbook of pediatrics*. Saunders. 2007, 18th edition, Philadelphia, p: 3147.
- Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984; 288(6428): 1401-4.
- Latini R, Gullestad L, Masson S, Nymo SH, Ueland T, Cuccovillo I, Vardal M, Bottazzi B, Mantovani A, Lucci D, Masuda N, Sudo Y, Wikstrand J, Tognoni G, Aukrust P, Tavazzi L. Pentraxin-3 in chronic heart failure: the CORONA and GISSI-HF trials. *Eur J Heart Fail*. 2012; 14(9): 992-9.
- Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, Yates JR, Conover ChA. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96(6): 3149-53.
- Lin HL, Yen HW, Hsieh SL, An LM, Shen KP. Low-dose aspirin ameliorated hyperlipidemia, adhesion molecule, and chemokine production induced by high-fat diet in Sprague-Dawley rats. *Drug Dev Res*. 2014; 75(2): 97-106.
- Lund J, Qin QP, Ilva T, Pettersson K, Voipio-Pulkki LM, Porela P, 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.
- Mahley RW, Weisgraber KH, Bersot TP. Disorders of lipid metabolism. In: *Williams textbook of endocrinology*. Eds: Kronenberg H, Williams RH. Saunders/Elsevier. 2008, 11th edition, Philadelphia, p: 1589-653.
- Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Speizer FE. Body weight and mortality among women. *New England Journal of Med*. 1995 Sep 14; 333(11): 677-85.
- Maple C, Kirk G, McLaren M, Veale D, Belch JJ. A circadian variation exists for soluble levels of intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin in healthy volunteers. *Clin Sci* 1998; 94(5): 537-40.
- Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, Sugamura K, Konishi M, Ohba K, Matsuzawa Y, Akiyama E, Yamamoto E, Sakamoto K, Nagayoshi Y, Kaikita K, Sumida H, Kim-Mitsuyama S, Oqawa H. Pentraxin3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(7): 861-9.
- Mayes P, Kutluay T. Kolesterol Sentez, Taşınma ve Atılımı. In: *Harper'in Biyokimyası*. Eds: Murray RS, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Nobel kitabevi. 1999, 25.baskı, İstanbul, p: 285-97.
- McEver RP, Moore KL, Cummings RD. Leukocyte trafficking mediated by selectins- carbohydrate interactions. *J Biol Chem* 1995; 270(19): 11025-8.
- McNamara JR, Campos H, Ordovas JM, Peterson J, Wilson PW, Schaefer EJ. Effect of gender, age, and lipid status on low density lipoprotein subfraction distribution. Results from the Framingham Offspring Study. *Arteriosclerosis*. 1987; 7(5): 483-90.
- McVey JH. Tissue Factor pathway. *Ballieres Best Pract Res Clin Haematol*. 1999; 12(3): 361-72.
- Michel U, Ebert S, Philips D, Nau R. Serum concentrations of activin and follistatin are elevated and run in parallel in patients with septicemia. *Eur J Endocrinol*. 2003; 148(5): 559-64.
- Miyaki A, Maeda S, Choi Y, Akazawa N, Eto M, Tanaka K, Ajisaka R. Association of plasma pentraxin 3 with arterial stiffness in overweight and obese individuals. *Am J Hypertens*. 2013; 26(10): 1250-5.

- Molvalılar S. Lipoprotein Metabolizması Bozuklukları. In: Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. Eds: Sencer E. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti. 2001, 1.baskı, İstanbul, p: 425-42.
- Newton JP, Hunter AP, Simmons DL, Buckley CD, Harvey DJ. CD31 (PECAM-1) exists as a dimer and is heavily N-glycosylated. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 261(2): 283-91.
- Nomura S, Takahashi N, Inami N, Kajiura T, Yamada K, Nakamori H, Tsuda N. Probuocol and ticlopidine: effect on platelet and monocyte activation markers in hyperlipidemic patients with and without type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* 2004; 174(2): 329-35.
- Norata GD, Garlanda C, Catapano AL. The long pentraxin PTX3: a modulator of the immune inflammatory response in atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Trends Cardiovasc Med.* 2010; 20(2): 35-40.
- Nüsing RM, Barsig J. Induction of prostanoid, nitric oxide, and cytokine formation in rat bone marrow derived macrophages by activin A. *Br J Pharmacol.* 1999; 127(4): 919-26.
- Nüsing RM, Mohr S, Ullrich V. Activin A and retinoic acid synergize in cyclooxygenase-1 and thromboxane synthase induction during differentiation of J774.1 macrophages. *Eur J Biochem.* 1995; 227(1-2): 130-6.
- Ohlson LO, Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes.* 1985; 34(10): 1055-8.
- Orhan Y, Bozbora A. In: Obezite Medikal ve Cerrahi Tedavisi. Eds: Orhan Y, Bozbora A. İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler dizisi, Inc.2008, 1st Edition, İstanbul, Türkiye, p: 306-7.
- Overgaard MT, Haaning J, Boldt HB, Olsen IM, Laursen LS, Christiansen M, Gleich GJ, Sottrup-Jensen L, Conover CA, Oxvig C. Expression of recombinant human pregnancy-associated plasma protein-A and identification of the proform of eosinophil major basic protein as its physiological inhibitor. *J Biol Chem* 2000; 275(40): 31128-33.
- Overgaard MT, Oxvig C, Christiansen M, Lawrence JB, Conover CA, Gleich GJ, Sottrup-Jensen L, Haaning J. Messenger ribonucleic acid levels of pregnancy-associated plasma protein-A and the proform of eosinophil major basic protein: Expression in human reproductive and nonreproductive tissues. *Biol Reprod* 1999; 61(4): 1083-9.
- Owens AP 3rd, Byrnes JR, Mackman N. Hyperlipidemia, tissue factor, coagulation, and simvastatin. *Trends Cardiovasc Med.* 2014; 24(3): 95-8.
- Oxvig C, Haaning J, Kristensen L, Wagner JM, Rubin I, Gleich GJ, Sottrup-Jensen L. Identification of angiotensinogen and complement C3dg as novel proteins binding the proform of eosinophil major basic protein in human pregnancy serum and plasma. *J Biol Chem.* 1995; 270(23): 13645-51.
- Oxvig C, Sand O, Kristensen T, Gleich GJ, Sottrup-Jensen L. Circulating human pregnancy-associated plasma protein-A is disulfide-bridged to the proform of eosinophil major basic protein. *J Biol Chem* 1993; 268(17): 12243-6.
- Özalp İ. Ailevi Hiperkolesterolemi. *Katkı Pediatri Dergisi.* 1998; 19(4-5): 434-43.
- Papapanagiotou A, Siasos G, Kassi E, Gargalionis AN, Papavassiliou AG. Novel Inflammatory Markers in Hyperlipidemia: Clinical Implications. *Curr Med Chem.* 2015; 22(23): 2727-43.
- Park S, Dimaio TA, Scheef EA, Sorenson CM, Sheibani N. PECAM-1 regulates proangiogenic properties of endothelial cells through modulation of cell-cell and cell-matrix interactions. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2010; 299(6): C1468-84.
- Peker İ, Çiloğlu F, Buruk Ş, Bulca Z. Egzersiz Biyokimyası ve Obezite. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. 2000, İstanbul, Türkiye, p: 84-5.
- Peri G, Inrona M, Corradi D, Iacuitti G, Signorini S, Avanzini F, Pizzetti F, Maggioni AP, Moccetti T, Metra M, Cas LD, Ghezzi P, Sipe JD, Re G, Olivetti G, Mantovani A, Latini R. PTX3, a prototypic long pentraxin, is a nearly indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation.* 2000; 102(6): 636-41.

- Popken-Harris P, Checkel J, Loegering D, Madden B, Springett M, Kephart G, Gleich GJ. Regulation and processing of a precursor form of eosinophil granule major basic protein (ProMBP) in differentiating eosinophils. *Blood* 1998; 92(2): 623-31.
- Pouliot MC, Després JP, Nadeau A, Moorjani S, Prud'Homme D, Lupien PJ, Tremblay A, Bouchard C. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes*. 1992 Jul; 41(7): 826-34.
- Privratsky JR, Newman PJ. PECAM 1:regulator of endothelial junctional integrity. *Cell Tissue Res*. 2014; 355(3): 607-619.
- Rader D, Hobbs H. Lipoprotein Metabolizması Bozuklukları. In: Harrison Endokrinoloji. Eds: Jameson JL. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti. 2013, 2.baskı, İstanbul, p: 323-46.
- Rağbetli C. Hiperlipidemi. *Van Tıp Dergisi*. 2009; 16 (1): 43-7.
- Roldán V, Marín F, Lip GY, Blann AD. Soluble E-selectin in cardiovascular disease and its risk factors. *Thromb Haemost* 2003; 90(6): 1007-20.
- Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115-26.
- Ruf W, Samad F. Tissue factor pathways linking obesity and inflammation. *Hamostaseologie*. 2015;35(3):279-83.
- Sachs UJ, Andrei-Selmer CL, Maniar A, Weiss T, Paddock C, Orlova VV, Choi EY, Newman PJ, Preissner KT, Chavakis T, Santoso S. The neutrophil-specific antigen CD177 is a counter-receptor for platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31). *J Biol Chem*. 2007; 282(32): 23603-12.
- Sahin FK, Sahin SB, Balik G, Ural UM, Tekin YB, Cure MC, Senturk S, Yuce S, Cure E. Does low pentraxin-3 levels associate with polycystic ovary syndrome and obesity. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7(10): 3512-9.
- Santamarina-Fojo S. The familial chylomicronemia syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998; 27(3): 551-67.
- Sarıbay MK, Doğruer G. Aktivin, Follistatin ve İnhibin. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Obstet Gynecol Special Topics* 2015; 1(2): 126-33.
- Schumacher A, Seljeflot I, Sommervoll L, Christensen B, Otterstad JE, Arnesen H. Increased levels of markers of vascular inflammation in patents with coronary heart disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2002; 62(1): 59-68.
- Sims EA, Berchtold P. Obesity and hypertension. Mechanisms and implications for management. *JAMA*. 1982 Jan 1; 247(1): 49-52.
- Sniderman A, Shapiro S, Marpole D, Skinner B, Teng B, Kwiterovich PO Association of coronary atherosclerosis with hyperapobetalipoproteinemia [increased protein but normal cholesterol levels in human plasma low density (β) lipoproteins]. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980; 77(1): 604-08.
- Soeki T, Niki T, Kusunose K, Bando S, Hirata Y, Tomita N, Yamaguchi K, Koshiba K, Yagi S, Taketani Y, Iwase T, Yamada H, Wakatsuki T, Akaike M, Sata M. Elevated concentrations of pentraxin 3 are associated with coronary plaque vulnerability. *Journal of Cardiology*. 2011; 58(2): 151-7.
- St Pierre J, Yang LY, Tamirisia K, Scherrer D, De Ciechi P, Eisenberg P, Tolunay E, Abendschein D. Tissue factor pathway inhibitor attenuates procoagulant activity and upregulation of tissue factor at the site of balloon induced arterial injury in pigs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19(9): 2263-8.
- Stulc T, Malbohan I, Malík J, Fialová L, Soukupová J, Ceska R. Increased levels of pregnancy-associated plasma protein-A in patients with hypercholesterolemia: the effect of atorvastatin treatment. *Am Heart J*. 2003; 146(6): E21.
- Szabová M, Jahnová E, Horváthová M, Ilavská S, Pružincová V, Nemessányi T, Tulinská J, Wsólóvá L, Volkovová K. Changes in immunologic parameters of humoral immunity and adipocytokines in obese persons are gender dependent. *Hum Immunol*. 2012; 73(5): 486-92.
- Tamer İ, Dabak R, Tamer G, Orbay E, Sargin M. Güncel Kılavuzlar Işığında Hiperlipidemi. *Aile Hekimliği Dergisi*. 2008; 2(3): 6-10.

- Tayhan M. jinekolojik malignitelerde doku faktör yolu inhibitör (TFPI) düzeyleri. Sağlık bakanlığı haseki eğitim ve araştırma hastanesi kadın hastalıkları ve doğum kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.
- Tchernof A, Despres JP. Obezite ve Lipoprotein Metabolizması. İn: Klinik Obezite. Eds: Kopelman PG, Stock JM. Tekin cilti 2000, İstanbul, Türkiye, p: 177-98.
- Tchernof A, Lamarche B, Prud'Homme D, Nadeau A, Moorjani S, Labrie F, Lupien PJ, Després JP. The dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care*. 1996; 19(6): 629-37.
- Thompson RD, Noble KE, Larbi KY, Dewar A, Duncan GS, Mak TW, Nourshargh S. Plateletendothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1)-deficient mice demonstrate a transient and cytokine-specific role for PECAM-1 in leukocyte migration through the perivascular basement membrane. *Blood*. 2001; 97(6): 1854-60.
- Tokatlı A. Hipertriglisidemiler. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1998; 19(4-5): 450-54.
- Tüzün M. Obezitenin genel özellikleri. İn: Obezite ve Tedavisi. Eds: Yılmaz C. Mart Matbaacılık sanatları Ltd. 1999, 1.basım, İstanbul, Türkiye, p:11.
- Üstündağ M, Orak M, Güloğlu C, Sayhan MB, Alyan O, Kale E. Comparative diagnostic accuracy of serum levels of neutrophil activating peptide-2 and pentraxin-3 versus troponin-I in acute coronary syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2011; 11(7): 588-94.
- Vague J. Sexual differentiation. A determinant factor of the forms of obesity.1947. *Obes Res*. 1996; 4(2): 201-3.
- Wagner JM, Hustin J, Bonno M, Kephart GM, Gurian KV, Gleich GJ. Pregnancy-associated major basic protein: deposition of protein and expression of mRNA at the maternal-fetal junction in early and late gestation. *Placenta* 1994; 15(6): 625-40.
- Wang Y, Sheibani N. PECAM-1 isoform-specific activation of MAPK/ERKs and small GTPases: implications in inflammation and angiogenesis. *J Cell Biochem*. 2006; 98(2): 451-68.
- Witasp A, Carrero JJ, Michaëlsson K, Ahlström H, Kullberg J, Adamsson V, Risérus U, Larsson A, Helmersson-Karlqvist J, Lind L, Stenvinkel P, Arnlöv J. Inflammatory biomarker pentraxin 3 (PTX3) in relation to obesity, body fat depots and weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2014; 22(5): 1373-9.
- Woodfin A, Voisin MB, Imhof BA, Dejana E, Engelhardt B, Nourshargh S. Endothelial cell activation leads to neutrophil transmigration as supported by the sequential roles of ICAM-2, JAM-A, and PECAM-1. *Blood*. 2009; 113(24): 6246-57.
- Yamashita N, Nakajima T, Takahashi H, Kaneoka H, Mizushima Y, Sakane T. Effects of activin A on IgE synthesis and cytokine production by human peripheral mononuclear cells. *Clin Exp Immunol*. 1993; 94(1): 214-9.
- Yılmaz C. Obeziteye giriş. İn: Obezite ve tedavisi. Eds: Yılmaz C. Mart matbaacılık sanatları Ltd. 1999, 1.basım, İstanbul, Türkiye, p: 7-8.
- Zhang XJ, Li Y, Tai GX, Xu GY, Zhang PY, Yang Y, Lao FX, Liu ZH. Effects of activin A on the activities of the mouse peritoneal macrophages. *Cell Mol Immunol*. 2005; 2(1): 63-7.