



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**POSTPRANDIAL LİPEMİDE DOLAŞIMDAKİ
ENDOTELYAL PROGENİTÖR HÜCRE
DÜZEYİ**

Buket AKCAN

DOKTORA TEZİ

Prof. Dr. Asım ÖREM

TRABZON-2013



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**POSTPRANDIAL LİPEMİDE DOLAŞIMDAKİ
ENDOTELYAL PROGENİTÖR HÜCRE
DÜZEYİ**

Buket AKCAN

DOKTORA TEZİ

Prof. Dr. Asım ÖREM

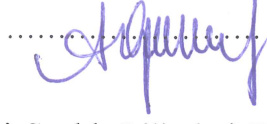
TRABZON-2013

ONAY

Bu tez Doktora Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur.

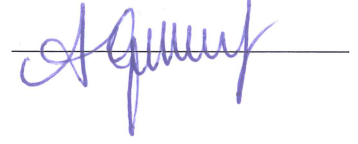
Prof. Dr. Asım ÖREM

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı



Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Buket AKCAN' ın hazırladığı "POSTPRANDİYAL LİPEMİDE DOLAŞIMDAKİ ENDOTELYAL PROGENİTÖR HÜCRE DÜZEYİ" başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman Prof. Dr. Asım ÖREM



Yüksek Lisans/Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

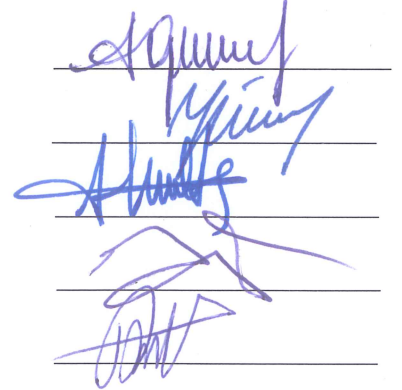
Prof. Dr. Asım ÖREM

Prof. Dr. Yüksel ALİYAZICIOĞLU

Prof. Dr. Hasan EFE

Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ

Doç. Dr. Birgül V. KURAL



Tarih: 25. 06. 2013

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

Prof. Dr. Ahmet KALKAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 05.06.2013

Buket AKCAN

TEŞEKKÜR

“Postprandiyal lipemide, dolaşımdaki endotelial progenitor hücre (EPC) düzeyi” adlı proje kapsamında yürütülen ve tamamlanan bu çalışmada, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, eğitim hayatım boyunca yardımlarını esirgemeyen danışman hocam sayın Prof. Dr. Asım ÖREM' e ve şu an aramızda bulunmayan rahmetli hocamız Prof. Dr. Ekin ÖNDER ' e,

Doktora eğitimimde büyük ve sayısız emekleri olan Anabilim Dalımız öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Eşref Edip KEHA, Prof. Dr. Orhan DEĞER, Prof. Dr. Yüksel ALİYAZICIOĞLU, Doç. Dr. Ahmet ALVER, Doç. Dr. Birgül V. KURAL, Yrd. Doç. Dr. Fulya BALABAN YÜCESAN ve Yrd. Doç. Dr. Ahmet MENTEŞE ' ye,

Anabilim Dalımız eski öğretim üyelerinden sayın Prof. Dr. S. Caner KARAHAN' a

Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden sayın Prof. Dr. Cihan ÖREM' e,

Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyelerinden sayın Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ ve Hematoloji Laboratuvarı çalışanlarına,

Proje boyunca birlikte çalıştığımız, her zaman yanımda olan, yardımlarını ve desteğini esirgemeyen Öğr. Gör. Yahya ALTINKAYNAK ' a,

Gönüllülerden kan alma aşamasında yardımcı olan Arş. Gör. Müge KOPUZ ' a, yardımlarından dolayı Arş. Gör. Ayşegül UZUN SÜMER' e,

Çalışmaya katılan tüm gönüllülere,

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

Her zaman bana destek olan, her türlü fedakârlığı ve sabrı gösteren aileme en içten dileklerle teşekkür ederim.

Arş. Gör. Buket AKCAN

Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2010 114 001.3

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL ve ONAY	
BEYAN	iv
TEŞEKKÜR	v
SİMGELER, KISALTMALAR ve FORMÜLLERDİZİNİ	ix
1.ÖZET	1
2.SUMMARY	3
3.GİRİŞ ve AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	8
4.1. Kardiyovasküler Hastalıklar	8
4.1.1. Ateroskleroz	8
4.1.2. Ateroskleroz Gelişimi	8
4.1.3. Aterosklerotik Risk Faktörleri	10
4.1.3.1. Dislipidemi	10
4.2. Postprandiyal Lipemi	11
4.2.1 Remnant Lipoproteinler	13
4.2.1.1. Şilomikronlar ve Remnantları	14
4.2.1.2. VLDL ve Remnantları	14
4.2.2. Remnant Lipoproteinler ve Ateroskleroz	15
4.3. Oral Trigliserid Tolerans Testi	17
4.4. Endotel Disfonksiyonu	18
4.4.1. Endotel Yapısı ve Fonksiyonları	18
4.4.2. Ateroskleroz, Hiperlipidemi ve Endotel Disfonksiyonu	22
4.4.3. Remnant Lipoproteinler ve Endotel Disfonksiyonu	25
4.5. Endotelyal Progenitör Hücreler	27
4.5.1. Postnatal EPC lerin Karakterizasyonu	27
4.5.2. EPC lerin Kemik İliğinden Mobilizasyonu	28
4.5.3. EPC lerin Fonksiyonları	31
4.5.3.1. Neovaskülerizasyon	32

4.5.3.2. Re-Endotelizasyon	32
4.5.4. EPC lerin İzolasyonu ve Tespiti	33
4.5.4.1. Akımsitometrik Yöntem ile EPC'lerin Analizi	33
4.5.5. EPC ler ve Ateroskleroz	34
4.5.6. EPC ler ve Remnant Lipoproteinler	36
5. GEREÇ VE YÖNTEM	37
5.1. Gereç	37
5.1.1. Kullanılan Cihazlar, Aletler, Kimyasallar ve Malzemeler	37
5.2. Yöntem	38
5.2.1. Çalışma Grubu	38
5.2.2. Oral Trigliserid Tolerans Testi Uygulaması	39
5.2.3. Lipid Parametrelerin Ölçülmesi	40
5.2.4. Periferik Kanda EPC Ölçülmesi	40
5.2.5. MMP-9 Düzeylerinin Ölçülmesi	42
5.2.6. VEGF Düzeylerinin Ölçülmesi	43
5.3. İstatistiksel Analizler	44
6. BULGULAR	45
6.1. Gönüllülere Ait Parametrelerin Ortalama Değerleri	45
6.1.1. Antropometrik Değerler	45
6.1.2. Lipit Değerleri	44
6.1.3. EPC Değerleri	47
6.1.4. VEGF ve MMP-9 Düzeyleri	47
6.2. OTTT ye Göre Sınıflandırılan Üç Grubun Verileri	48
6.2.1. Kadınlarda OTTT ye Göre Parametrelerin Ortalama Değerleri	48
6.2.2. Erkeklerde OTTT ye Göre Parametrelerin Ortalama Değerleri	51
6.3. Yaşa Göre Sınıflandırılan Üç Grubun Verileri	54
6.3.1. Kadınlarda Yaşa Göre Parametrelerin Ortalama Değerleri	54
6.3.2. Erkeklerde Yaşa Göre Parametrelerin Ortalama Değerleri	56
6.4. Parametreler Arasındaki Korelasyonlar	57
6.4.1. Kadınlarda Parametreler Arasındaki Korelasyonlar	57
6.4.2. Erkeklerde Parametreler Arasındaki Korelasyonlar	61

7. TARTIŞMA ve SONUÇ	67
8. KAYNAKLAR	77
9. EKLER	89
9.1. Ek1. Bilgi Formu	89
9.2. Ek2. Onam Formu Örneği	90
10. ETİK KURUL ONAYI	92
11. ÖZGEÇMİŞ	93

KISALTMALAR, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ**Kısaltmalar**

AUC	Trigliserid Seviyesi Eğrisi Altında Kalan Alan
EPC	Endotelyal Progenitör Hücre
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HDL-K	HDL kolesterol
HL	Hepatik Lipaz
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LDL-K	LDL kolesterol
LPL	Lipoprotein Lipaz
MMP-9	Matriks Metaloproteinaz-9
OTTT	Oral Trigliserid Tolerans Testi
PPL	Postprandiyal Lipemi
ŞM	Şilomikron
TG	Trigliserid
BMI	Vücut Kütle İndeksi
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

1. ÖZET

Postprandiyal lipemide dolaşımdaki endotelial progenitör hücre (EPC) düzeyi

Yemek yeme sıklığı nedeniyle kişiler, günün yaklaşık 18 saat gibi büyük bir kısmını tokluk (postprandiyal) fazında geçirirler. Yağlı bir öğünün ardından sindirim ve emilim sonrası meydana gelen metabolik olaylar postprandiyal lipemi olarak adlandırılır. Remnant-benzeri lipoprotein partikülleri, postprandiyal fazda baskın haldedir ve ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Endotelial disfonksiyonunun, aterosklerozun erken evresinde görüldüğü ve koroner arter hastalığının patogenezinde önemli katkı sağlayıcı olduğu bilinmektedir. Endotel tamirinde ve yeni damar oluşum evresinde kemik iliği kaynaklı hücrelerin keşfi, kardiyovasküler hastalıkların patogenetik modelini değiştirmiştir. Bu hücreler, Endotelial Progenitör Hücreler (EPC) olarak adlandırılır. Bu çalışmada, sağlıklı kişilerde, postprandiyal lipemide dolaşımdaki EPC sayısının incelenmesi amaçlandı. Postprandiyal lipemi, oral trigliserid tolerans testi (OTTT) ile açlık ve yüksek yağlı diyet sonrası 2, 4 ve 6'ncı saatlerdeki TG seviyeleri kullanılarak hesaplanan eğri altındaki alan (AUC) düzeyine göre değerlendirildi. Çalışma grubu 84 kişi içermektedir (Yaşları 17 ila 55 arasında değişen 42 kadın, 42 erkek). Çalışma grubu üçte birlik dilimler halinde kategorize edildi. Üstteki üçte birlik dilimde yer alan kişiler postprandiyal hiperlipidemi grubu olarak tanımlandı. Karşılaştırmalar alttaki üçte birlik dilim ile postprandiyal hiperlipidemi grubu arasında yapıldı. Erkeklerde, dolaşımdaki EPC sayısı postprandiyal hiperlipidemi grubunda, alttaki üçte birlik dilime göre yaştan bağımsız olarak, yüksek bulundu ($p < 0.05$). Kadınlarda, dolaşımdaki EPC sayısı değişiklik göstermedi. Kadın ve erkekler arasında EPC sayısı bakımından anlamlı bir farklılık bulunamadı. Erkeklerde, dolaşımdaki EPC sayısı ve OTTT cevabı arasında pozitif korelasyon görüldü ($r = 0.414$, $p < 0.05$). Ayrıca, erkeklerde, OTTT cevabı ile açlık trigliserid düzeyleri arasında da güçlü pozitif korelasyon görüldü ($r = 0.930$, $p < 0.001$).

Sonuç olarak, kişilerdeki postprandiyal hiperlipidemi ile artmış EPC sayısının, postprandiyal fazda artmış olan aterojenik remnant proteinlere bağlı olarak endotel hasarına karşı yanıt ile ilişkili olabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, Endotelyal Progenitör Hücreler, Oral Triglicerid Tolerans Testi, Postprandiyl lipemi, Trigliceridden Zengin Remnant Lipoproteinler

2. SUMMARY

Circulating endothelial progenitor cells (EPCs) levels in postprandial lipemia

Due to the frequency of meal ingestion, individuals spend the majority of the day, approximately 18 h, in the fed (postprandial) phase. The term given to the metabolic events that occur following the digestion and absorption of a meal that contains fat is postprandial lipemia. Remnant-like lipoprotein particles (RLPs) are predominant in postprandial phase and they play an important role in development of atherosclerosis. Endothelial dysfunction is known to be an early event in atherosclerosis and an important contributor to the pathogenesis of coronary artery disease. The discovery that bone marrow-derived cells participate in endothelial repair and new vessel growth has changed the pathogenetic models of cardiovascular disease. These cells, termed as endothelial progenitor cells (EPCs). In this study, it was aimed to investigate circulating EPCs levels in healthy subjects by considering postprandial lipemia. Postprandial lipemia was evaluated by oral triglyceride tolerance test (OTTT) with the area under curve (AUC) values that calculated by using triglyceride levels at the fasting state, at 2nd, 4th and 6th hours after the high fat diet. Study group included 84 subjects (42 female and 42 male with age range of 17-55 years). Study group was categorized into tertiles. Subjects in upper tertile were defined as postprandial hyperlipidemia group. Comparisons were made between lower tertile and postprandial hyperlipidemia group. Circulating numbers of EPCs in men were significantly higher in postprandial hyperlipidemia group than in the lower tertile, independently from age ($p < 0.05$). Circulating numbers of EPCs in women did not show difference. It was not find any statistically significant difference when compared the numbers of EPCs between women and men. Circulating EPC levels showed a positive correlation with OTTT response in men ($r = 0.414$, $p < 0.05$). Also, OTTT response showed a strong positive correlation with fasting triglyceride levels ($r = 0.930$, $p < 0.001$).

It was concluded that increased EPCs levels in subjects with postprandial hyperlipidemia may be associated with a response to endothelial injury related to increased atherogenic remnant particles at postprandial phase.

Key Words: Atherosclerosis, Endothelial Progenitor Cells, Oral Triglyceride Tolerance Test, Postprandial Lipemia, Triglyceride Rich Remnant Lipoproteins.

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Serum düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolünün (LDL-K) yüksek olmasının ateroskleroz oluşumu ile yakından ilişkili olduğu yapılan birçok çalışma ile ortaya konulmuştur. Kolesterol ile ilgili olan durum ile birlikte son yıllarda çalışmalar triaçilgliserol (TG) üzerine yoğunlaşmıştır. TG'lerin aterojenik rollerinin kolesterolden farklı olduğu, kolesterolün açlık ve tokluk konsantrasyonları belirgin değişmezken TG'lerin tokluk anında arttığı görülmüştür. Postprandiyal, yani tokluk TG düzeylerinin ateroskleroz ile ilişkili olacağı düşüncesi ilk olarak 1979 yılında Zilversmit tarafından ortaya atılmıştır (1). Bu olgu ortaya atıldıktan sonra çalışmalar TG' den zengin lipoproteinler ve bunların aterosklerozdaki rolleri üzerine yoğunlaşmıştır. TG' den zengin lipoproteinler aynı zamanda remnant lipoproteinler olarak adlandırılmaktadır.

Toplumdaki yemek yeme sıklığı göz önünde bulundurulduğunda, kişilerin günün 18 saat gibi büyük bir kısmını tokluk halinde geçirdiği görülmektedir. Yağlı bir öğün ardından sindirim ve emilim süreçlerini kapsayan dönemde gerçekleşen metabolik olaylar postprandiyal lipemi terimiyle belirtilmektedir (2). Postprandiyal lipemik cevap, tüketilen besinin içeriğine göre değişiklik göstermekle beraber, bireyler arasında da farklılık görülmektedir. Fizyolojik ve genetik faktörler bunda önemli rol oynar (2). Postprandiyal lipemik cevap, kişilerin kardiyovasküler hastalıklara (KVH) yatkınlıklarında önemli bir role sahiptir.

Postprandiyal lipemi ve ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki ve bunun klinik sonuçları yapılan dört büyük prospektif kohort çalışmasıyla ortaya konulmuştur (3-6). Bu çalışmaların her birinde tokluk TG düzeyleri ile KVH arasında kuvvetli bir ilişki olduğu, KVH açısından en yüksek riskin, tokluk TG düzeylerinin en yüksek olduğu kişilerde bulunduğu ortaya konmuştur.

Postprandiyal hipertrigliseridemili kişilerin ateroskleroza yatkınlığının temelinde, artmış ve uzamış aterojenik şilomikron remnatlarının (kalıntı) varlığı, azalmış HDL düzeyleri, remnantların etkisiyle lökositlerin ve endotel hücrelerinin aktivasyonunun etkili olduğu ileri sürülmüştür (7-9). Klasik ateroskleroz gelişim sürecine göre, remnant

lipoproteinler arterial duvara penetre olup, subendotelial alanda oksidatif modifikasyona uğrayarak, köpük hücre oluşturmak üzere makrofajlar tarafından fagosite edilir. Ayrıca, postprandiyal remnantların endotel hücresinde lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak, inflamatuvar hücrelerin lezyon bölgesine girişini de artırır. Postprandiyal olarak lökositlerin arttığı, aktive olduğu ve bunlara bağlı proinflamatuvar sitokinlerde ve oksidan strese artma ile endotel disfonksiyonuna katkı sağladığı gösterilmiştir (8, 9).

Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun erken safhalarından itibaren ortaya çıkan, endotelin fonksiyonlarındaki bozulma durumudur. Endotel disfonksiyonu nitrik oksit (NO) biyoyararlanımının azalmasıyla karakterize geri dönüşümlü bir durumdur (10). Endotel dokusu kendi kendini tamir edebilme yeteneğine sahiptir. Geçmişte bu tamirin yalnızca komşu endotel hücrelerinin hasarlı bölgeye migrasyonu ve proliferasyonu ile olduğu düşünülmekteydi. Fakat aterosklerozun moleküler mekanizmaları üzerine yapılan araştırmalar, bu tamirin sadece bölgesel endotel hücreler ile değil kemik iliği kaynaklı progenitör hücrelerle de yapıldığını göstermiştir (11). İlk olarak 1997' de, Ashara ve arkadaşları (12) tarafından tanımlanan bu hücreler "Endotelial Progenitör Hücre" (EPC) olarak adlandırılmaktadır. EPC'ler olgun endotel hücrelerine dönüşebilme kabiliyetine sahip, olgunlaşmamış hücrelerdir (13). EPC'ler kemik iliği orijinli olup, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi doku iskemisi gibi uyarıcılarla salgılanan büyüme faktörlerinin etkisiyle dolaşıma salgılanır (14). Dolaşımdaki EPC'ler hasarlı endotelial alanda, adezyon molekülleri ve sitokinlerin etkisiyle hasarlı alana tutunup olgunlaşırlar (15-17). Hasarlı aterosklerotik lezyon alanındaki endotelial hasar gelişimi ile endotelial tamir işlemi arasındaki denge, aterosklerotik lezyonun akıbetini belirler. EPC sayı ve fonksiyon eksikliği, bu hasarlı alanlarda hızlanmış ateroskleroz gelişimi ile ilişkilidir. Ateroskleroz gelişimine neden olan klasik risk faktörlerinin hemen hepsi EPC sayı ve fonksiyonu üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu görülmektedir. İleri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara içimi ve oksidan stres ile EPC sayı ve fonksiyonları arasında ters ilişkili olduğu ortaya konmuştur (18).

Postprandiyal hipertrigliseridemi tablosundan sorumlu olan TG' den zengin remnant lipoproteinlerin endotel hasarına neden olarak ateroskleroza yol açtığı

bilinmektedir. EPC'lerin endotel hasarında tamir edici olarak rol aldıkları bilindiğinden, remnant lipoproteinlerin EPC'ler üzerine etkili olabileceği fikri bu çalışmanın planlanmasında ana etken olmuştur. İlk olarak 2006 yılında Da-Rong Pu ve Ling Liu tarafından, remnant lipoproteinlerin aterosklerozisi EPC yaşlanmasını hızlandırarak indükleyebileceği düşüncesi ortaya atılmış (19) daha sonra Ling Liu ve arkadaşları 2009 yılında yayınladıkları çalışma ile *in vitro* ortamda remnant benzeri partiküllerin, EPC'lerin adezyon, migrasyon ve proliferasyon kapasitesini azalttığını göstermişlerdir (20).

Postprandial lipidemide periferik kandaki EPC sayısı hakkında literatür bilgisinin olmadığı görülmektedir. Postprandiyal hipertrigliseridemili kişilerin hayatlarının ve günlerinin büyük bir kısmını yüksek kan aterojenik remnant lipoprotein partikülleriyle geçirmeleri nedeniyle kemik iliğinden EPC sentez ve salgısı üzerine diğer risk faktörleri gibi olumsuz etkiye sahip olması muhtemeldir.

Bu çalışmada, çalışmaya katılan gönüllü bireylerin, Oral Trigliserid Tolerans Testi (OTTT) ile postprandiyal lipemik cevaplarını belirleyerek kişilerin postprandiyal TG düzeylerine göre düşük, orta ve yüksek şeklinde gruplara ayrılması ve her bir grubun periferik kan EPC sayısını belirleyerek aralarındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

Kalp krizi, inme ve kalp yetmezliğini içeren kardiyovasküler hastalıklar (KVH), dünyada hastalıkların ve ölümlerin en önde gelen nedenidir. Bu nedenle KVH' lar dünya genelinde en önemli sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Batı toplumlarında ölümlerin ana sebebi olup, Avrupa birliğinde her yıl 1,5 milyon kişinin ölüme neden olmaktadır. KVH' ların patogenezindeki en büyük sebep aterosklerozdur (21, 22).

4.1.1 Ateroskleroz

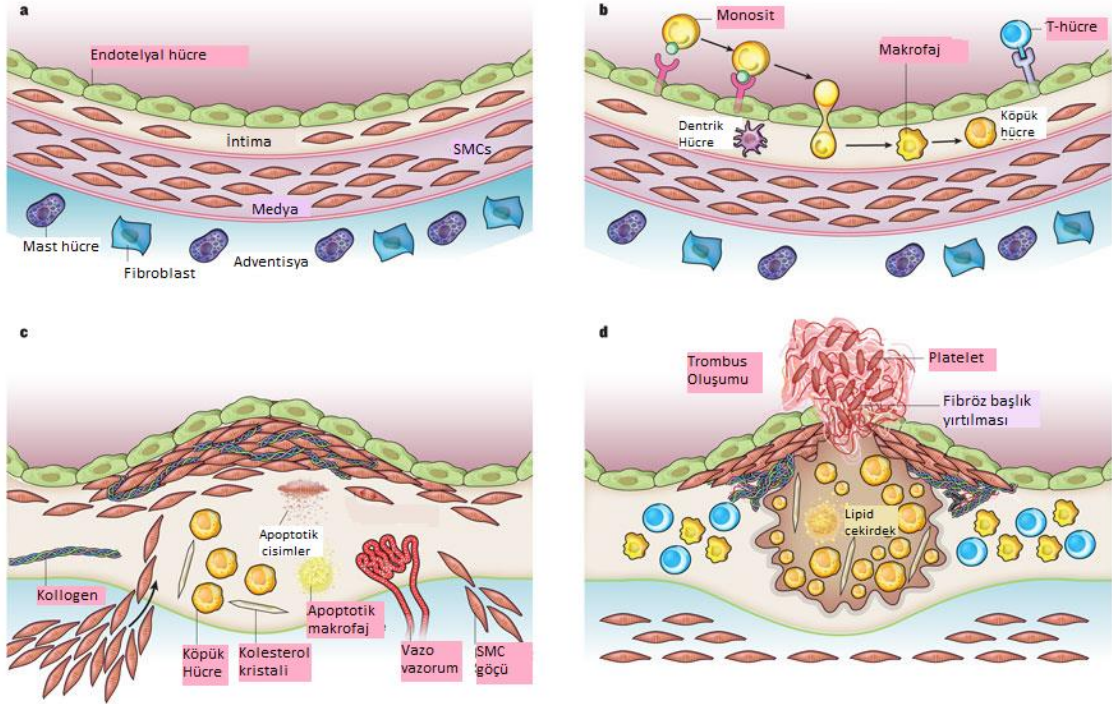
Ateroskleroz, orta ve büyük arterleri tutan, kronik, inflamatuvar bir tablodur. Ayrıca, ateroskleroz, hem oksidatif modifikasyonlar hem de immün sistemdeki dengesizliklerle ilgilidir (23). Ateroskleroz ile ilgili son çalışmalar inflamasyon üzerine odaklanmıştır (24). Ateroskleroz, yaşamın ilk on yılında başlayan patolojik bir süreç olup, arterlerde yağlı çizgilenme lezyonlarına neden olur. Bu yağlı çizgilenme, arterin subendotelial tabakasında, makrofajlardan türemiş köpük hücre kaynaklıdır (22). Çalışmalar, aterosklerozun yağlı çizgilenmeden kompleks plak ve klinik hastalık oluşumuna doğru gelişen uzun bir süreç olduğunu göstermektedir (21).

4.1.2. Ateroskleroz Gelişimi

Hiperkolesterolemi, ateroskleroz için geleneksel olarak kabul edilmiş bir risk faktörü olmakla beraber yapılan araştırmalardan elde edilen bulgular, çeşitli risk faktörlerinden kaynaklanan inflamasyonun ateroskleroz oluşumunda oldukça önemli role sahip olduğu yönündedir (24, 25).

Ateroskleroz, makrofajların, arter intimasında modifiye LDL' i alarak köpük hücrelerine dönüşmeleriyle başlar. İntimada köpük hücre oluşumu öncesi periyot erken risk periyodudur. İnflamasyon ile ilişkili çalışmalar erken periyottaki olaylar ile ilgili olup, bunlar; endotel disfonksiyonu, adezyon moleküllerinin ekspresyonu, lökositlerin hasarlı epitel bölgesine gelmesi ve monositlerin arterial intimaya göçüdür. Yapılan son çalışmalar, aterosklerozun erken dönem göstergesi olan endotelial disfonksiyonu

üzerine yoğunlaşmıştır. Geleneksel olarak bilinen hiperkolesteroleminin dışında abdominal obezite, dislipidemi, hiperglisemi, hiperhomosisteinemi ve bakteriyal- viral enfeksiyonlar da endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır (25).



Şekil 1. Aterosklerotik lezyonların gelişim basamakları (Libby' den, 26)

Şekil 1' de aterosklerotik lezyonların gelişim basamakları gösterilmiştir (26). Normal bir arter üç tabakadan oluşur (Şekil 1a). En iç tabaka olan intima, tek katlı endotel hücreleriyle internal elastik lamina arasında kalan bölgedir ve aterosklerozun ana gelişim bölgesidir. Ortadaki tabaka media tabakasıdır ve kompleks bir ekstraselular matrikse gömülü halde bulunan düz kas hücrelerini içerir. En dış tabaka olan adventisya tabakasında ise mast hücreleri, sinir uçları ve vazo vazorumlar bulunmaktadır. Aterosklerozun başlangıç basamağı lökositlerin aktive endotel tabakasına adezyonu, intimaya migrasyonu ve monositlerin makrofajlara dönüşümü olaylarını kapsar. Makrofajlar da lipid alarak köpük hücre formuna geçerler (Şekil 1b). Düz kas hücrelerinin media tabakasından intima tabakasına geçmesi ile lezyon ilerler. İlerlemiş lezyonda plak makrofajları ve düz kas hücreleri, bir kısmı apoptosisle olmak üzere,

ölebilirler. Ölmüş hücrelerden kaynaklanan lipidler, plağın orta bölgesinde birikir. İlerlemiş plak kolesterol kristalleri ve mikro damarlar da (neovaskularizasyon) içerir (Şekil 1c). Aterosklerozun nihai komplikasyonu olan trombozis çoğunlukla aterosklerotik plağın fiziksel bozulmasına neden olur. Fibroz kapakta oluşan yırtık, kan koagülasyon komponentlerinin buraya gelmesine ve trombüsün damar lümenine doğru uzamasını sağlar. Bu durum kan akışının kesilmesi veya tam engellenmesiyle sonuçlanır (Şekil 1d).

4.1.3.Aterosklerotik Risk Faktörleri

Aterosklerozun erken safhaları asemptomatiktir. Hastalığa neden olan risk faktörleri hastalık başlamadan önce veya hastalığın belirli bir döneminde ortadan kaldırıldığında ateroskleroz gelişimi azaltılabilir veya hiç gelişmeyebilir. Genetik yatkınlık, hipertansiyon (21, 22, 27), dislipidemi (21, 25, 27), diyabet (22, 25, 27), obezite (21), sigara (21, 22, 27), bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, hiperhomosisteinemi (21, 25, 27) ve oksidatif stres (25) ateroskleroz için başlıca risk faktörleridir. Yaş ve cinsiyet gibi bireysel özelliklerin de aterosklerozda belirgin etkileri olduğu gösterilmiştir.

4.1.3.1 Dislipidemi

Dislipidemi, plazma lipid ve lipoprotein düzeylerinde gözlenen kalitatif ve kantitatif bozukluktur. Dislipidemi, endotel disfonksiyonu için önemli risk faktörlerinden biridir (25).

Aterojenik dislipidemi, küçük yoğun LDL' nin kandaki konsantrasyonunun artması, HDL' nin azalması ve trigliseridlerin artması ile karakterizedir (28). Dislipidemi; obezite, metabolik sendrom, insülin rezistansı ve Tip 2 diabetes mellitusun görüldüğü hastalarda tipik olarak ortaya çıkan ve kardiyovasküler hastalıklara sebep olan en önemli risk faktörüdür. Ayrıca, genetik ve diyetsel faktörler de aterojenik dislipidemi gelişiminde önemli rol oynarlar (28).

Hiperkolesterolemi, özellikle LDL düzeylerinin artması ile karakterize bir durum olup, koroner kalp hastalığı riskinin artışı ile sonuçlanır. Birçok araştırma,

hiperkolesterleminin ateroskleroz gelişiminde çok önemli bir faktör olduğunu ortaya koymuştur. Artmış kolesterol düzeyleri, koroner kalp hastalıklarından ölümün artışı ile ilişkilidir (29).

Hipertrigliserideminin değerlendirilmesi ve tedavisi önemlidir ve genellikle diğer birçok metabolik bozuklukla ilişkilidir(30).

Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, hipertrigliserideminin diğer koroner faktörlerden bağımsız olarak ateroskleroz ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (31). Yüksek trigliserid düzeyi ile birlikte seyreden aterosklerotik hastalıklar, ailesel kombine hiperlipidemi, diabetes mellitus ve metabolik sendromlu kişilerde görülebilmektedir. Bu hastalarda trigliseridden zengin lipoproteinler, özellikle şilomikron remnantları ve VLDL remnantları dolaşımında birikmektedir (31).

4.2. Postprandiyal Lipemi

Günlük üç ana öğün ve düzensiz ara öğünlerden dolayı, kişiler günün yaklaşık 18 saat gibi büyük bir kısmını yemek sonrası yani postprandiyal durumunda geçirirler. Yağlı bir öğünün ardından lipidlerin sindirimi ve emilimini takip eden metabolik olaylar postprandiyal lipemi olarak tanımlanır. Postprandiyal lipemik cevabın büyüklüğü ve süresi birçok metabolik olaydan etkilenir. Bunlar, ince bağırsakta lipidlerin sindirimi ve emilimi, incebağırsak ve karaciğerde lipidlerin sentez ve sekresyonu, lipoproteinlerin dolaşımdan uzaklaştırılması gibi birçok karmaşık metabolik süreci içerir (2). Özellikle TG' den zengin lipoproteinlerin metabolizması postprandiyal lipeminin belirlenmesinde önemli role sahiptir.

Postprandiyal lipemi olgusu ilk olarak Zilversimit tarafından tanımlanmıştır. Zilversimit, 1979' da, postprandiyal şilomikronların (ŞM) ailesel hiperlipoproteinemiye sahip olmayan kişilerde, aterogenezin yaygın sebebi olduğunu ortaya koyan bir rapor yayınlamıştır (1). Bu tarihten sonra bu konu üzerinde çalışmalar yapılmış ve postprandiyal ŞM' ların ve ŞM remnantlarının aterogeneze yol açtığı hipotezi geniş ölçüde kabul görmüştür (32).

Yemek sonrası bağırsaktaki ŞM düzeyi önemli ölçüde artmakta ve büyük kısmı torasik kanal aracılığı ile kan dolaşımına geçmektedir (32). Bu nedenle postprandiyal lipemide ana lipoprotein ŞM' lar ŞM remnantlarıdır.

Genel olarak, pratik uygulamada, TG' ler de dahil serum lipid konsantrasyonları, bir gecelik (12 saat) açlığı takiben sabah ölçülmektedir. Bu ölçüm, TG' ler açısından tüm günün en düşük seviyesi olmaktadır. Bu sebeple, bu düşük ölçümler tüm günü yansıtmayıp hatalı yorumlar yapılabilmektedir. Açlık ve tokluk TG düzeyleri, son yenen yemeğin içeriğine ve aç kalma süresine göre büyük oranda değişkenlik göstermektedir (33).

Postprandiyal yüksek TG düzeyinin, TG' ce zengin şilomikron remnantları ve IDL metabolizması ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu remnant lipoprotein partiküllerinin erken ateroskleroza başlattığı, endotelial fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri olduğu, aterojenik küçük yoğun LDL, faktör VII, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve C-reaktif protein (CRP) gibi protrombotik ve proinflamatuvar biyobelirteçler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1). Bu nedenlerle, yağdan zengin bir yemekten sonra 3-4 saatte pik seviyesine ulaşan postprandial TG değerlerinin, açlıkta ölçülen TG' e oranla daha doğru bilgi vereceği ileri sürülmektedir. Bir çok araştırmacı da postprandiyal dislipidemi ve aterosklerotik hastalıklar, özellikle de koroner arter hastalığı (KAH) arasındaki ilişkiyi göstermiştir (31).

Yapılan çalışmalar tokluk TG düzeylerinin ve hipertrigliserideminin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermiştir (3-6).

“Norwegian Counties Study” ardı ardına yapılan üç kardiyovasküler araştırmayı içeren prospektif kohort çalışmasıdır. Çalışma, 1974-2007 yılları arasında, 42 600 kadın ve 43 661 erkek olmak üzere toplam 86 261 kişinin katılımıyla gerçekleşmiştir. Çalışmada, kadın ve erkeklerde, tokluk TG düzeylerinin KAH görülme riski ile pozitif ilişkili olduğu, KAH 'dan ölüm riskinin kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (3).

Aynı şekilde, 26 kohort çalışmasından oluşan "Asia Pacific Cohort Studies Collaboration Study" adlı çalışmada tokluk TG konsantrasyonlarının, açlık TG konsantrasyonlarına göre vasküler olay sıklığında daha güçlü bir belirleyici olduğu bulunmuştur (4).

“Women’s Health Study” prospektif kohort çalışmasında 26 509 sağlıklı Amerikan kadınında, 11.4 yıl süreyle kalp hastalıkları gelişimi ve kardiyovasküler ölümler değerlendirilmiştir. Analizlerde, hem açlık hem de tokluk TG düzeylerinin, yaş, kan basıncı, sigara içimi ve hormon replasman tedavisi faktörleri göz önüne alınıp düzeltildiğinde, gelişecek kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bir sonraki düzeyde kolesterol ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeltmeleri yapıldığında, açlık TG düzeylerindeki bu ilişkinin oldukça zayıfladığı gözlenmiştir. Oysa tokluk TG düzeyleri tüm parametreler göz önüne alınıp düzeltildiğinde bile gelişecek kardiyovasküler olaylarla kuvvetli bağımsız bir ilişki gösterdiği belirlenmiştir. Postprandiyal dördüncü saatteki bulgular kardiyovasküler olaylarla en kuvvetli ilişkiyi göstermektedir (5).

“Copenhagen City Heart Study” prospektif çalışmasında multivaryant analiz sonrası açlık TG düzeylerinin her iki cinste gelişecek vasküler olaylar için önemli bir belirleyicilik gösterdiği bulunmuştur. Alt grup analizlerinde bu etkilerin kadınlarda daha belirgin olduğu tespit edilmiştir. Copenhagen bulgularında, en yüksek risk, en yüksek postprandiyal TG düzeyi olan kişiler arasında gözlenmiştir (6).

4.2.1. Remnant Lipoproteinler

Aterosklerozda, TG' in rolünden bahsederken, burada sözü edilen TG' in TG' den zengin lipoproteinleri kastettiği önemlidir. Klinik açıdan iki ana TG' den zengin lipoprotein vardır (34). Bunlar; karaciğerde sentezlenen çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve postprandiyal dönemde bağırsakta sentezlenen ŞM' lardır. VLDL TG' lerin endojen kaynağı, ŞM' lar ise ekzojen kaynağı olmaktadır (34).

Plazma TG düzeyi, TG' den zengin lipoproteinler olan ŞM, VLDL ve bunların remnantlarının varlığı ile ilgili bilgi vermektedir. TG' den zengin lipoproteinler ve remnantları postprandiyal plazmada önemli miktarda artar ve bu da, TK, LDL-K, ve

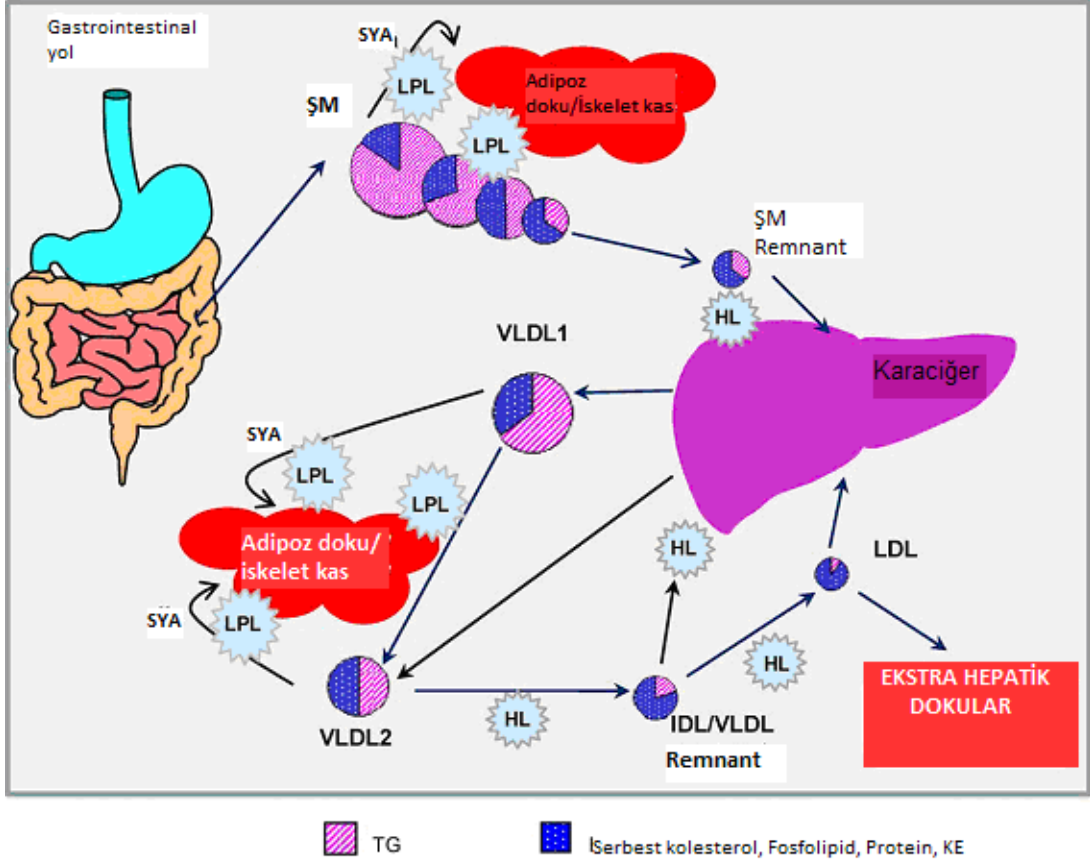
HDL-K düzeylerinden bağımsız olarak koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü olmaktadır. Son zamanlarda tokluk TG düzeyleri koroner kalp hastalıkları için anlamlı bir belirteç haline gelmiştir (32).

4.2.1.1. Şilomikronlar ve Remnantları

Diyetteki TG ve kolesterolün bağırsaktan periferel dokulara ve karaciğere taşınmasının gerçekleştiği metabolik yol ekzojen lipid metabolizması olarak adlandırılır. ŞM' lar enterositler tarafından incebağırsakta sentezlenir. TG/Kolesterol oranları yüksektir ve primer olarak Apo B48 ile Apo AI içerirler. ŞM 'lar bağırsak lenf kanallarına (lakteal) sekrete edilirler. Lenf sisteminde torasik kanal boyunca ilerlerler ve sol subklaviyan ven ile kan dolaşımına katılırlar. Dolaşıma girdiklerinde, HDL ile etkileşerek HDL' den Apo CII ve Apo E' yi alırlar. Apo CII, kapiller endotel hücrelerinin iç yüzeyine yerleşmiş bir enzim olan lipoprotein lipazı (LPL) aktive eder. LPL, ŞM' lardaki TG' leri serbest yağ asiti ve gliserole dönüştürür. ŞM' lar TG' lerini kaybettiğe yoğunlukları artar ve çapları azalır. Böylece ŞM remnantları oluşur. ŞM remnantları, karaciğer tarafından, Apo E' yi tanıyan reseptörler aracılığı ile alınır. ŞM ve ŞM remnantlarının kolesterol içeriği diyetdeki kolesterol içeriğine bağlı olarak değişmektedir (31).

4.2.1.2. VLDL ve Remnantları

Karaciğerde üretilen VLDL' nin plazmada IDL ve LDL' ye dönüşüp metabolize olmasına endojen lipid metabolizması denir. VLDL, TG' ce zengin bir lipoprotein olup, yapısında Apo B100, Apo C' ler ve Apo E bulunur. VLDL yapısındaki TG' lerin endotele bağlı lipoprotein lipaz aracılığı ile lipolizi sonucu VLDL remnantları, yani ara yoğunluklu lipoprotein (IDL) oluşur. Remnantlar Apo C' lerini kaybetmiştir. IDL' nin bir kısmı karaciğer tarafından alınırken, bir kısmı da hepatik lipaz aktivitesiyle lipoliz edilir ve LDL oluşumu gerçekleşir (31). Şekil 2' de TG' den zengin lipoproteinlerin metabolizması gösterilmiştir (2).



Şekil 2. TG'den zengin lipoproteinlerin metabolizması (Jackson' dan, 2)

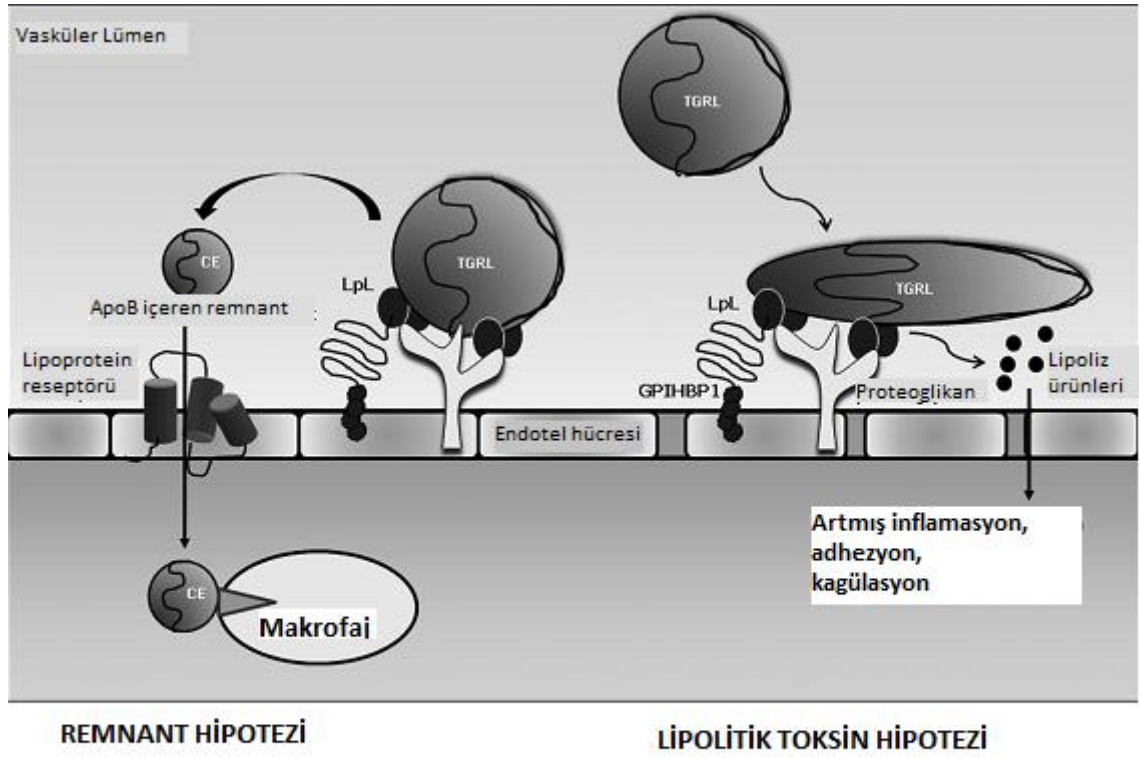
4.2.2. Remnant Lipoproteinler ve Ateroskleroz

Dolaşımdaki TG düzeyi ile ateroskleroz arasındaki bağlantıyı gösteren iki hipotez öne sürülmüştür (Şekil 3). Bunlardan birincisi remnant hipotezi, diğeri ise lipolitik toksin hipotezidir (30)

Remnant hipotezi; remnant lipoproteinlerinin de direkt olarak, LDL' ye benzer şekilde, arter duvarına infiltre olduğunu savunmaktadır. Postprandiyal dönem boyunca, dolaşımda TG' leri taşıyan ŞM' ların, remnant haline dönüştükten sonra arter duvarına geçtiği gösterilmiştir (30).

Lipolitik toksin hipotezi; TG' den zengin lipoprotein remnantlarının, indirekt mekanizmalarla da aterogeneze yol açtığını savunmaktadır. Remnant lipoproteinler arter

duvarına bağlanarak burada lipoliz olurlar (35). Lipoliz sonucu serbest yağ asidi ve lizolesitin oluşur. Yapılan analizler, VLDL' nin lipolizinin çok sayıda, toksisite potansiyeli olan, okside yağ asidinin oluşumuna neden olduğunu göstermektedir (30). *İn vitro* çalışmalar bu lipidlerin inflamasyon, makrofaj sitotoksitesi, adezyon moleküllerinin ekspresyonu ve koagülasyon oluşumuna yol açtığını göstermiştir (30). TG' den zengin remnantlar ayrıca vazodilatasyona neden olur, endotel hücrelerinden ve monositlerden doku faktörü (TF) sekresyonunu uyarırlar (35). Kültüre makrofajlarda, VLDL' nin kendisinin değil fakat lipolizinin inflamatuvar cevabı başlattığı gösterilmiştir (30). Tüm bunlar endotelial disfonksiyonu altında yatan mekanizmalardır.



Şekil 3. TG ve ateroskleroz arasındaki bağlantıyı gösteren hipotezler (Goldberg' den, 30) (CE: Kolesterol esteri, LpL: Lipoprotein Lipaz, TGRL: TG' den zengin lipoprotein)

4.3. Oral Trigliserid Tolerans Testi

Klinik değerlendirmede, TG değerleri geleneksel olarak açlık durumunda ölçülmektedir. Bunun iki sebebi vardır (36). Birincisi; TG düzeylerinin postprandiyal durumunda çok değişkenlik gösteriyor olmasıdır. Kişiler arasında, genetik ve metabolik nedenlerden dolayı postprandiyal TG düzeyleri farklıdır ve postprandiyal dönem boyunca hangi saatte ölçüm yapıldığı da bu farklılığı artırmaktadır. Dolayısıyla, eşitliliği en aza indirmek amacıyla TG düzeyleri 12 saatlik açlığı takiben ölçülmektedir. İkinci sebep ise, LDL-K' n direkt ölçüm metotlarından önce Friedewald formülüne göre hesaplanıyor olmasıdır. Bu formülde TG değerleri kullanılmakta ve TG değerleri yüksek olduğunda doğru sonuç alınamamaktadır (36).

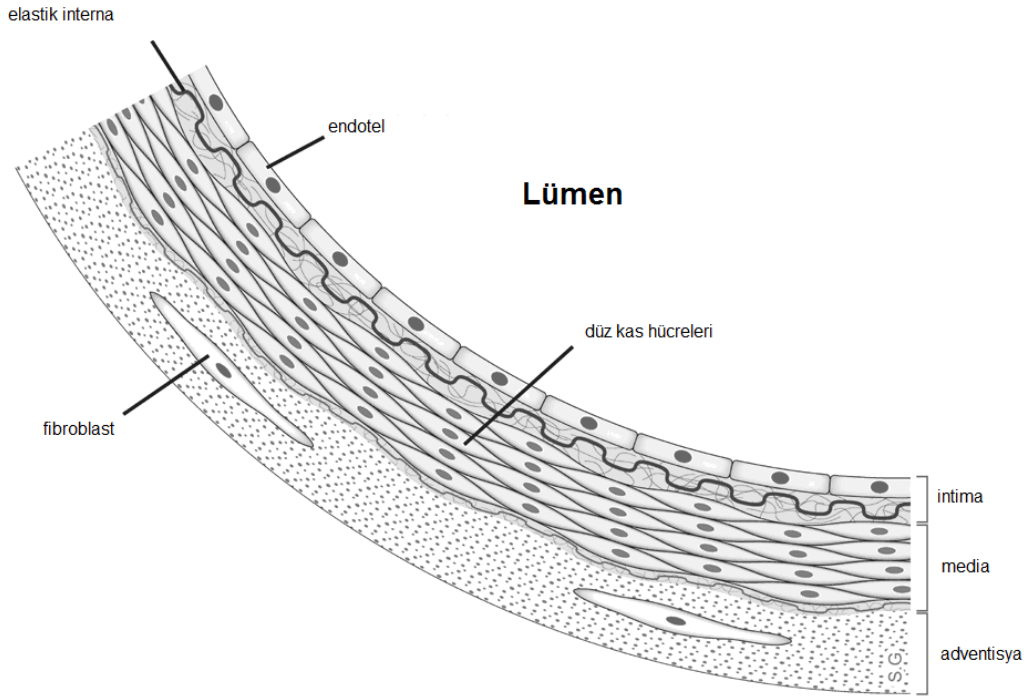
Postprandiyal TG değerlerinin KVH' lar açısından önemi anlaşıldıktan sonra, tokluk TG düzeylerinin ölçülmesi ve değerlendirilmesi konusu önemli hala gelmiştir. Kişiler arasındaki metabolizma farkından dolayı, postprandiyal dönemde herhangi bir saatte alınan kan örneklerinde TG düzeylerinin ölçülmesi tüm metabolizmayı yansıtmayacağı düşüncesi ile Oral Trigliserid Tolerans Testi (OTTT) bir diğer adıyla yağ yükleme testi geliştirilmiştir. Postprandiyal lipemiyi doğru yansıtabilmek amacıyla içeriğinde yaklaşık % 60'a varan yağ bulunan test yiyeceği kişilere verilmekte ve tüketmeleri sağlanmaktadır. OTTT ile açlık ve yüklemeyi takiben 2, 4 ve 6. saatlerde venöz kan alınarak bu saatlerdeki TG düzeyleri belirlenmekte ve bunun zamana karşı grafiği çizilerek, grafik altındaki alan (Area Under Curve = AUC) hesaplanmaktadır. Böylece standart bir yağlı diyete yaklaşık 6 saatlik metabolik cevap elde edilmekte ve tek bir ölçümden kaynaklanacak hatalar en aza indirgenmiş olmaktadır. Standart bir test oluşturmak adına, bu konuda yapılan çalışmalar bulunmaktadır (36-39).

OTTT, postprandiyal TG metabolizmasının göstergesi olarak iyi bir yöntem olmakla beraber, hem hasta hem çalışan açısından zahmetli ve zaman alıcı bir işlem olduğu için büyük çalışma gruplarında uygulanması pek tercih edilmemektedir.

4.4. Endotel Disfonksiyonu

4.4.1. Endotel Yapısı ve Fonksiyonları

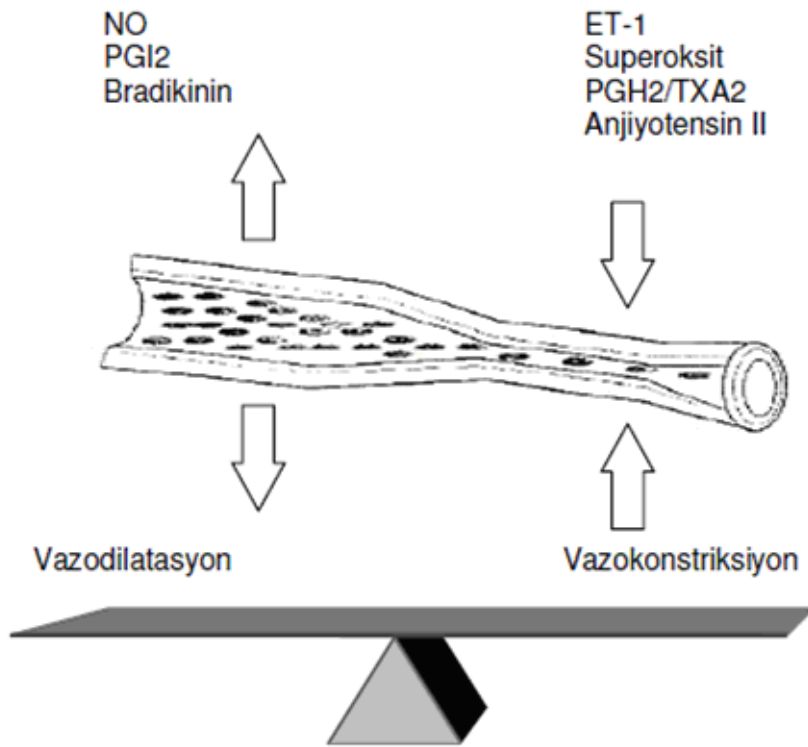
Arterlerin anatomik yapısına bakıldığında, damarın ortasında bulunan boşluk lümen adını alır. Büyük elastik bir arterde lümeni çevreleyen damar duvarı üç tabakadan oluşmaktadır. Bunlar, lümeden dışa doğru, intima, media ve adventisya tabakalarıdır (40). Şekil 4' de bir arter duvarının kısımları gösterilmiştir.



Şekil 4. Arter duvarının anatomisi (<http://en.wikipedia.org/wiki/Artery>)

Endotel, intima tabakasında bulunan, kan damarının iç yüzeyini döşeyen tek tabaka halinde dizilmiş hücrelerden meydana gelen bir organdır. Yaklaşık $1-6 \times 10^{13}$ endotel hücresi içerir ve bu miktar toplam vücut ağırlığının bir kg' ını oluşturmaktadır. Endotel, keşfedildikten sonra, inert, kan dolaşımı ve sub-endotelyal dokular arasında yarı geçirgen bir bariyer olarak düşünülmekteydi. Şu an, endotel dokusunun metabolik

olarak aktif bir organ olduğu, vasküler homeostazisinde kritik bir rolü olduğu bilinmektedir. Vasküler homeostazis; anti-oksidan, anti-inflamatuar ve anti-trombotik etkiler ile ilişkili olan vazodilatör durum ile pro-oksidan, pro-inflamatuar ve pro-trombotik etkiler ile ilişkili olan vazokonstriktör durum dengesinin sıkı bir kontrol altında tutulmasını gerektirir (10, 41). Bu denge şekil 5' de özetlenmiştir.



şekil 5. Endotel tabakasından salgılanan vazodilatör ve vazokonstriktörler arasındaki denge (Kharbanda' dan, 42) (PGI2: Prostaglandin I2, PGH2: Prostaglandin H2, TXA2: Tromboksan A2).

Vazodilatör durum, nitrik oksit (NO), endotelyumdan türemiş hiperpolarize edici faktör (EDHF) ve prostasklinler, vazokonstriktör durum ise endotelin-1 (ET-), angiotensin II ve tromboksan A 2 aracılığı ile sağlanır (10). Endotelyum, damar tonusu, platelet aktivitesi, lökosit adezyonu ve anjiogenezi düzenler (43). Endotelden kaynaklanan vazoaktif faktörler ve etkileri Tablo 1'de özetlenmiştir (10).

Tablo 1. Endotelden kaynaklanan vazoaaktif faktörler (Mudau' dan, 10)

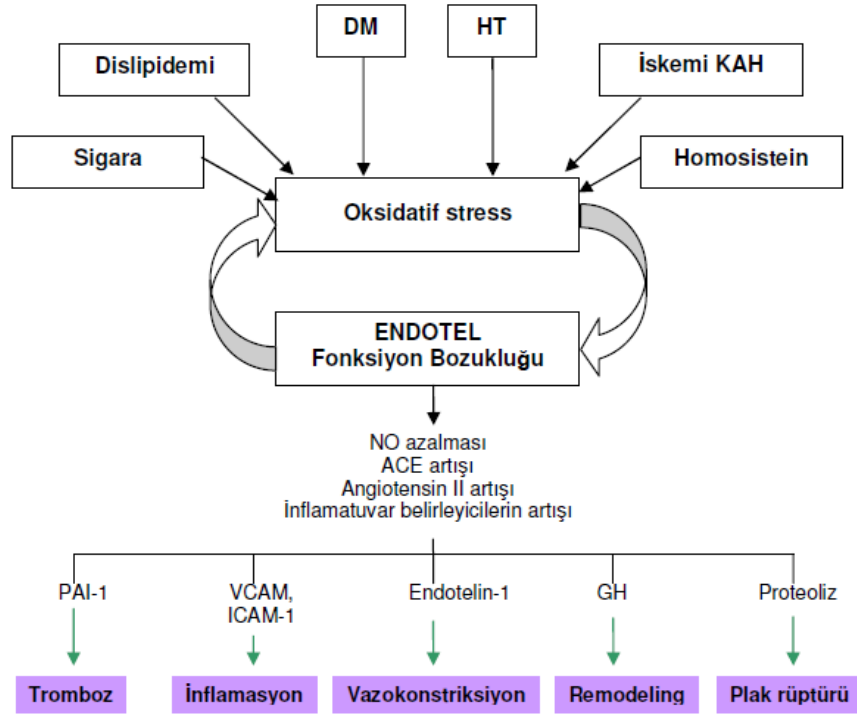
Endotelden kaynaklanan faktörler	Fizyolojik etkileri	Enzimatik kaynakları ve etki mekanizmaları
Nitrik Oksit (NO)	<ul style="list-style-type: none">*Güçlü vazodilatör*İnflamasyonu, vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunu, platelet agregasyonu ve adezyonunu, lökosit adezyonunu inhibe eder.*Miyokard kasılmasını düzenler.*Kardiyak metabolizmayı düzenler*İskemi- reperfüzyon hasarı boyunca kardiyoprotektif etki gösterir.	<ul style="list-style-type: none">*eNOS, iNOS ve nNOS enzimleri ile sentezlenir.*Fizyolojik koşullarda, NO' in ana kaynağı eNOS enzimi aktivitesiyle sağlanır.*Endotel hücrelerinden vasküler düz kas hücrelerinin alt kısmına difüze olur ve vasküler gevşemeyle sonuçlanan kaskadı başlatır.
Prostasiklin (PGI₂)	<ul style="list-style-type: none">*Vazodilatör ajan*Platelet agregasyonunu inhibe eder.	<ul style="list-style-type: none">*Araşidonik asitten siklooksigenaz 2 (COX-2) enzimi ile sentezlenir.
Endotelden Türemiş Hiperpolarize Edici Faktör (EDHF)	<ul style="list-style-type: none">*Özellikle çapı 300µm'den küçük olan arterlerde vazodilatör etkiler gösterir.	<ul style="list-style-type: none">*Kaynağının potasyum iyonları ve hidrojen peroksit olduğu düşünülmekte*Membran hiperpolarizasyonuna neden olur.*Endotelin konverting enzim aktivitesi ile sentezlenir.*Etkilerini, endotel hücrelerinde bulunan ET_A ve vasküler düz kas hücrelerinde bulunan ET_B aracılığı ile gösterir.
Endotelin-1 (ET-1)	<ul style="list-style-type: none">*Güçlü vazokonstriktör	<ul style="list-style-type: none">* ET_A reseptörleri uyarıldığında vazokonstriksiyon, ET_B reseptörleri uyarıldığında ise NO üretimi artışı ve ET-1 üretimi azalışı görülür.
Tromboksan A2 (TXA₂)	<ul style="list-style-type: none">*Güçlü vazokonstriktör	<ul style="list-style-type: none">*Siklooksigenaz 1 (COX-1) aracılığı ile araşidonik asitten sentezlenir.*Angiotensin konverting enzim aktivitesi ile sentezlenir.
Angiotensin II	<ul style="list-style-type: none">*Güçlü vazokonstriktör	<ul style="list-style-type: none">*Etkileri iki reseptör aracılığı ile ortaya çıkar.*AT₁ vazokonstriksiyon ve hücre proliferasyonunu sağlarken, AT₂ AT₁ 'in antagonistidir.

4.4.2. Ateroskleroz, Hiperlipidemi ve Endotelyal Disfonksiyonu

Endotelyal disfonksiyonunun, postprandiyal durum, ateroskleroz ve KVH' lar arasındaki en önemli bağlantı olduğu düşünülmektedir. Endotelyal disfonksiyonu, endotel bağımlı vazodilatasyonun etkilenmesi ile karakterize olup, prokoagulan ve proinflamatuvar aktivitenin artışı ile seyreder (44).

Aterosklerozun erken safhalarında, sadece endotel fonksiyonu etkilenir ve bu da endotelyal disfonksiyonu olarak adlandırılır (45).

Kardiyovasküler risk faktörlerine kronik olarak maruz kalma ve dolaşımında zararlı uyaranların bulunması, vasküler endotelyumun savunma mekanizmasını etkileyerek endotelyal disfonksiyonunu başlatmaktadır (10). Endotelyal disfonksiyonu kardiyovasküler risk faktörleri ile aterosklerotik hastalığın oluşumu arasında ana patofizyolojik bağlantıdır (10).

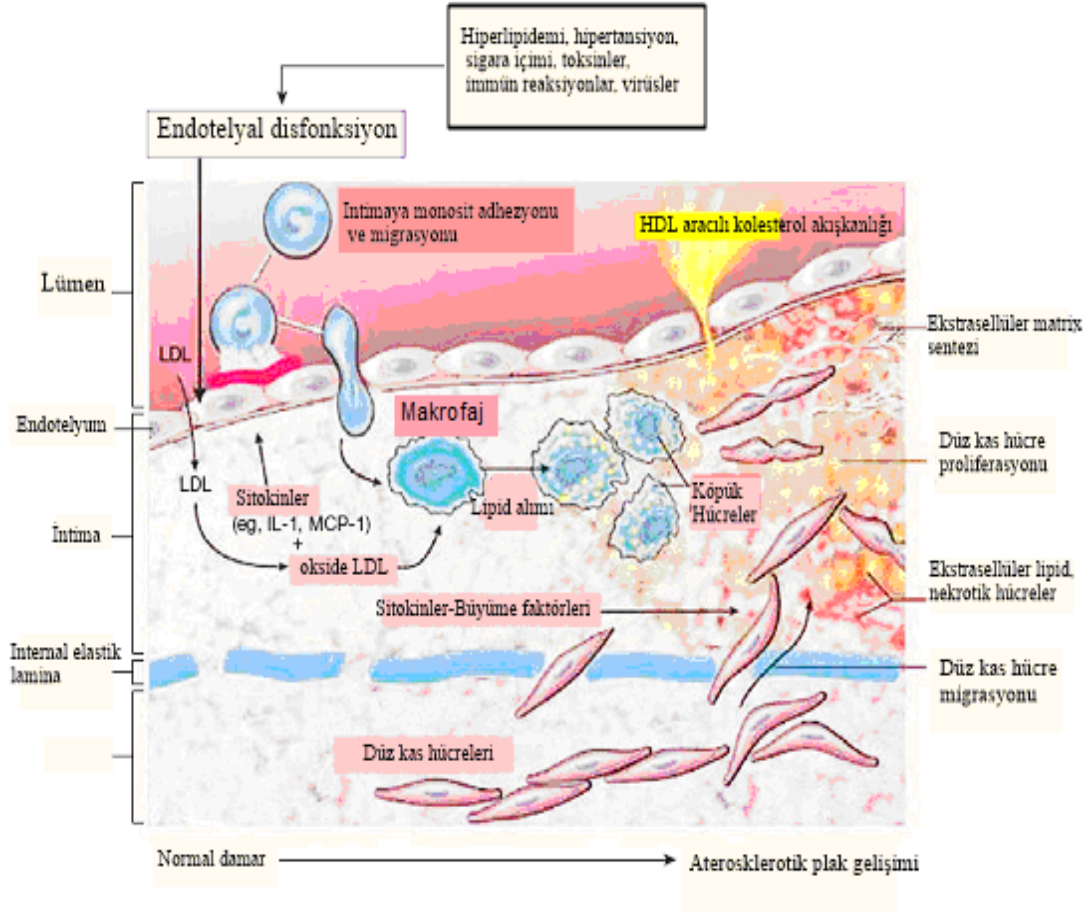


Şekil 6. Kardiyovasküler risk faktörleri ve endotel disfonksiyonu ilişkisi (Mudau' dan, 10) (DM: Diyabetes melitus, HT: Hipertansiyon, PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1, VCAM: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü, ICAM-1: Hücre İçi Adezyon Molekülü)

Endotelyal disfonksiyonu, yaygın olarak NO' in biyoyararlanımının azalması ile ilgilidir (10, 43, 45). Risk faktörleri, NO' in biyoyararlanımını azaltır ve proinflamatuvar endotel fenotipini indükleyerek ateroskleroz oluşumunu tetikler (43).

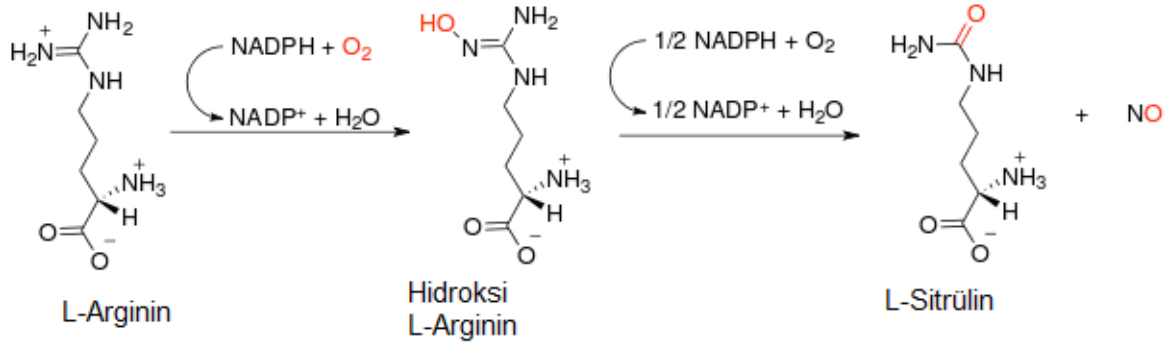
Hiperlipidemi ve diğer risk faktörleri sonucu oluşan endotel hasarı, platelet ve monositlerin endotel tabakasına adezyonuna ve büyüme faktörlerinin salgılanmasına neden olur. Plateletten türetilen büyüme faktörü (PDGF) bunlardan biri olup düz kas hücrelerinin intimaya migrasyonunu ve proliferasyonunu sağlar. Kolesterol birikimi sonucu makrofaj ve düz kas hücrelerinden köpük hücreleri meydana gelir. Oluşan ateroskleroz plağı kan dolaşımı ile bağlantının kesilmesine neden olur. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) birikmiş kolesterolü uzaklaştırmaya yardımcı olur. Düz kas hücreleri intimaya göç eder, çoğalır ve kollogen ile proteoglikanları içeren ekstraselular matriksi

üretirler (Şekil 7). Ateroskleroz süresince hücredeki değişimler Şekil 7' de şematize edilmiştir (46).



Şekil 7. Ateroskleroz süresince hücrede meydana gelen olaylar (Tardif' den, 46)

Hiperlipidemi, endotelial disfonksiyonu için predisposan faktör olup, hiperlipidemi ile indüklenen endotelial disfonksiyonu altında başlıca üç temel mekanizma yatmaktadır (10). Bunlar; NADPH oksidazın upregülasyonu, süperoksit üretiminde artış ve oksidatif stres oluşumu, Asimetrik dimetil argininin (ADMA) plazma düzeyinin artışı ve LDL oksidasyonudur. ADMA, endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS) endojen inhibitörüdür. L-argininin yarışmalı inhibitörü olup eNOS üzerinde L-arginin ile aynı bölgeye bağlanarak NO üretimini azaltır (10). Şekil 8' de NO sentezi gösterilmiştir.



Şekil 8. Nitrik oksit sentezi (http://en.wikipedia.org/wiki/Nitric_oxide_synthase)

4.4.3. Remnant Lipoproteinler ve Endotelyal Disfonksiyonu

ŞM' ların aterogenezde direkt olarak yer almadığı, büyük yapıları dolayısıyla arter duvarını geçemeyecekleri düşünülmektedir. Fakat kanıtlar, ŞM' ların daha küçük olan remnant formlarına dönüştüğünde arter duvarına girebildiğini göstermektedir (47). Endotelyal disfonksiyonu aterosklerozun erken safhasında gerçekleşen bir olay olduğundan, çalışmalar remnant lipoproteinler ve endotelyal disfonksiyonu arasındaki ilişki üzerine odaklanmıştır (47). Remnant lipoproteinlerin endotel fonksiyonları üzerine etkisini gösteren *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar mevcuttur (48, 49). *In vitro* çalışmalarda endotel hücre kültürü, plazmadan elde edilen remnant lipoproteinler ile inkübe edilerek sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmalar sonucunda remnant lipoproteinlerin çeşitli mekanizmalarla endotel fonksiyonlarını etkilediği bulunmuştur (49).

Remnant lipoproteinlerin farklı yollarla endotelyal disfonksiyonuna yol açtığı yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur (50). Bunlar, arter duvarı ile etkileşim, oksidatif stres artışı, protrombik değişiklikler, proinflamatuvar aktivitenin artışı, hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artışı, HDL ve LDL partiküllerinin etkilenmesi olarak sıralanabilir. Remnantlar gerek içerdiği lipidler gerekse çap ve yoğunlukları nedeniyle oldukça aterojenik lipoprotein partikülleridir (51).

Postprandial hipertrigliseridemili kişilerin ateroskleroza yatkınlığının temelinde, artmış ve uzamış aterojenik şilomikron remnantlarının varlığı, azalmış HDL düzeyleri, remnantların etkisiyle lökositlerin ve endotel hücrelerinin aktivasyonunun etkili olduğu ileri sürülmüştür (7-9). İnsan arterlerinde remnant lipoproteinlere rastlanmış ve bu remnantların köpük hücre oluşumuna yol açtığı bulunmuştur (30). Klasik ateroskleroz gelişim sürecine göre, remnant lipoproteinler arterial duvara penetre olup, subendotelyal alanda oksidatif modifikasyona uğrayarak, köpük hücre oluşturmak üzere makrofajlar tarafından fagosite edilir. Remnant lipoproteinlerin, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ' i indüklemek suretiyle proinflamatuvar olduğu gösterilmiştir (44). Ayrıca ŞM ve VLDL remnantlarının çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) bakımından zengin ve dolayısıyla oksidasyona yatkın olmaları, plazminojen aktive edici faktör- asetil hidrolaz (PAF-AH) ve vitamin E miktarlarının düşük olması da proinflamatuvar aktivitenin artışına katkıda bulunmaktadır (50). Remnant lipoproteinlerin PAI-1 ve FVII düzeylerini artırarak protrombik değişiklikler meydana getirdiği ve bu durumun da endotelyal disfonksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir (50). Bu durumla tutarlı olarak, artmış remnant lipoproteinler koroner arter hastalığı ve aterosklerozisin ilerleyişi ile ilişkilidir (44). Remnant lipoproteinlerin postprandiyal değişimi, TG düzeylerinin postprandiyal değişimi ile yakından ilişkilidir (44).

TG' den zengin lipoproteinler, pro-adesiv etkiye sahiptir. TG metabolizmasında bir bozukluk olduğunda, hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artış ve ateroskleroza eğilim gözükmektedir (50).

Postprandiyal TG'ler enerji kaynağı olarak kullanılırken aşırı süper oksit radikalleri oluşturarak oksidatif stresi uyarır. Artmış oksidan stres, ler başta olmak üzere birçok molekülün oksidayonuna yol açar. Okside ve lipoproteinler (örn ox-LDL) endotel hasarı ve inflamatuvar süreci başlatır (52, 53). Endotel hücre aktivasyonu ve disfonksiyonu aterosklerotik işlemlerde önemli rol oynar. Adezyon moleküllerin hücrede sergilenmesi ve MCP-1 salınımı, lezyon alanına inflamatuvar hücrelerin (monosit, lenfosit) gelmesi ve subendotelyal alana geçişinde önemli rol alır. Subintimal alanda monositlerin makrofajlara dönüşmesi inflamatuvar mediatörlerin salgılanmasına neden olurlar. Bu ortam oksidatif mekanizmaların ana tetikleyicisi olup, başta

lipoproteinler olmak üzere birçok biyomolekölün oksidasyonuna ve makrofajlarla temizlenip köpük hücre oluşumuna yol açarlar.

4.5. Endotelyal Progenitör Hücreler

Endotel hücrelerin bölünme yetenekleri ölçüsünde çoğalarak ve göç ederek var olan damarlardan yeni kapillerler oluşturmaya anjiyogenez denir. Vaskülogenez ise dolaşımda bulunan endotel hücre öncüllerinin daha önceden var olan herhangi bir damardan köken almadan olgun endotel hücrelere dönüşerek yeni bir damar oluşturması olarak bilinir. Yakın tarihe kadar postnatal süreçte organizmanın fizyolojik gereksinimlerini karşılamak ya da iskemik dokulara veya tümörlere oksijen sağlamak amacıyla yeni kapiller damarların oluşmasında sadece anjiyogenezin rol aldığı düşünülmekteydi. Vaskülogenezin ise sadece embriyonik dönemde yeni damar oluşumunu sağladığı sanılmaktaydı. Ancak, Asahara ve Shi yaptıkları deneylerle kemik iliği kaynaklı hematopoietik progenitör hücrelerin endotel hücreye embriyonik dönemin dışında da dönüşebildiğini, iskemi sonrası endotel bütünlüğün tekrar sağlanmasında ve yeni kapiller oluşumunda bizzat rol aldıklarını bularak vaskülogenez ile ilgili yaygın kanıyı değiştirdiler (54, 55).

İlk olarak 1997' de Ashara ve arkadaşları saflaştırılmış CD34⁺ hücrelerin endotel hücresi fenotipine farklılaştıklarını göstermişlerdir (12). Bu hücreler "endotelyal progenitör hücre" (EPC) olarak adlandırılmıştır. EPC'ler olgun endotel hücrelerine dönüşebilme kabiliyetine sahip, kemik iliği kaynaklı öncül hücrelerdir (13).

4.5.1. Postnatal Endotelyal Progenitor Hücrelerin Karakterizasyonu

EPC' ler ve hematopoietik kök hücreler birçok ortak yüzey antijenine sahiptir ve embriyonik gelişim boyunca ortak prekürsör hücre tipinden yani hemanjioblastlardan köken almaktadırlar (13). İnsan periferel kanından CD34⁺ mono nükleer hücreler izole edildiğinde bu hücrelerin endotel hücresi benzeri fenotip gösterdiği bulunmuştur (12). Bu sebeple izole edilen bu CD34⁺ mono nükleer hücreler postnatal EPC' ler olarak adlandırılmıştır (13).

EPC' ler endotel hücreleri gibi KDR (Kinaz eklenme bölgesi reseptörü/ VEGF reseptörü 2) ve VE-kaderin (vasküler endotelyal-kaderin) yüzey antijenlerini, hematopoitik kök hücreler gibi CD34 yüzey antijenlerini taşımaktadırlar. Bunun yanında her ne kadar düşük seviyede olsa da endotel hücreleri CD34 yüzey antijeni taşıyabildikleri için araştırmacılar endotel progenitör hücrelerin endotel hücrelerden ayrımını yapabilmek amacıyla daha özgün bir yüzey belirteci tanımlamaya ihtiyaç duymuşlardır. Bu amaçla örtüşen en önemli bulgu, endotel hücrelerce taşınmayan CD133'ün olgunlaşmamış endotel progenitör hücrelerce taşındığının gösterilmesi olmuştur. Endotel progenitör hücreler olgunlaştıkça üzerlerindeki CD133 belirtecini kaybetmekte ve endotel hücrelere dönüşmektedirler (56).

Dolaşımdaki EPC' lerin karakterizasyonu ve nitelendirilmesi için tam olarak kesinleşmiş bir belirteç henüz yoktur. Bu durum EPC' lerin standardizasyonunu ve farklı çalışmalar arasında karşılaştırma yapmayı güçleştirmektedir. Birçok olguda, CD34, CD117 (c-kit) ve CD133 gibi hematopoitik kök hücre belirteci ile KDR (VEGF reseptörü 2) ve VE-kaderin gibi endotel hücre belirtecinin kombinasyonu EPC' lerin tanımlanmasında kullanılmaktadır (57). Genel olarak, EPC'leri tanımlamak için mümkün olduğunca fazla belirtecin kullanılması en iyi yoldur. Fakat periferel kandaki EPC' lerin toplam mono nükleer hücrelerin % 0,01'i ile 0,0001 'ini oluşturuyor olmaları bu durumu güçleştirmektedir. Dolayısıyla, bu zorlukları çözmek için, CD34/KDR kombinasyonu, EPC tanımlanmasında, son yayınlarda kullanılan en yaygın kombinasyondur (57). Fakat diğer taraftan CD133 antijeninin olgunlaşmamış kök hücre belirteci olduğu göz önüne alındığında, CD133⁺/KDR⁺ kombinasyonu olgunlaşmamış progenitör hücreler için, CD34⁺/KDR⁺ kombinasyonu ise damar duvarından dökülmüş olgunlaşmış hücreler için kullanılmaktadır. Sonuç olarak; CD34⁺/CD133⁺/KDR⁺ hücreler kemik iliğindeki EPC' lerin, CD34⁺/CD133⁻/KDR⁺ hücreler ise dolaşımdaki EPC' lerin göstergesi olarak kullanılmaktadır (57).

4.5.2. Endotelyal Progenitor Hücrelerin Kemik İliğinden Mobilizasyonu

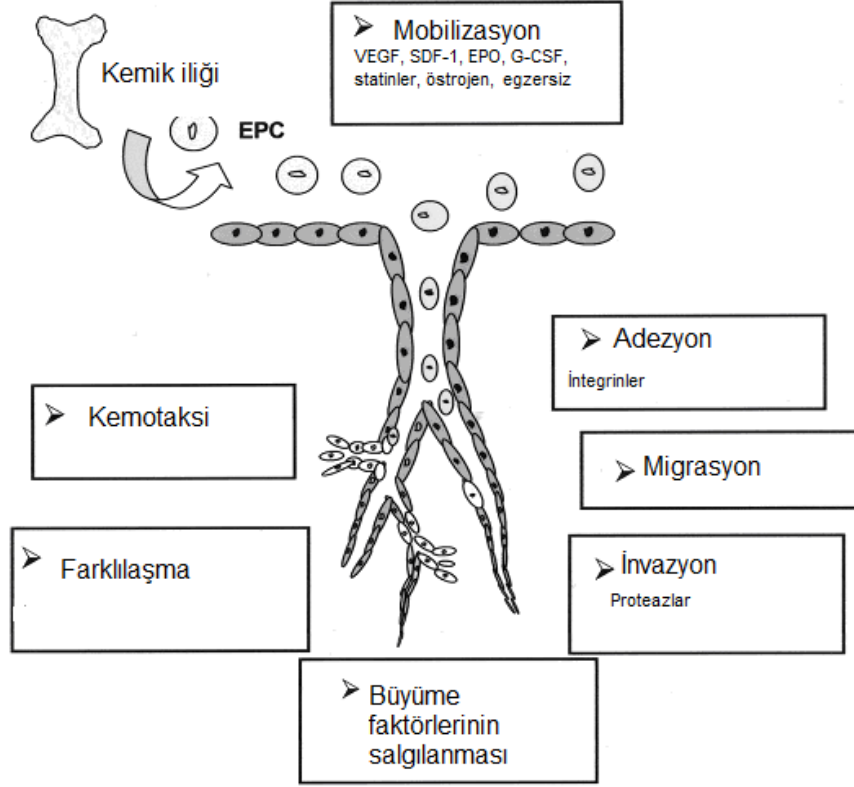
EPC' ler kemik iliği kaynaklıdır. Kemik iliğinin vasküler bölgesinde depolanırlar ve sabit bir hızla dolaşıma verilirler (56). Kemik iliği, bu bağlamda, gerektiğinde ihtiyaç duyulduğu kadar EPC' yi dolaşıma kazandıran bir rezervuar gibidir. EPC' lerin dolaşıma

verilmesini tetikleyen birçok fizyolojik ve patolojik olay vardır. Fizyolojik olarak, iskeminin kemik iliğinden EPC mobilizasyonu için en baskın uyarıcı olduğu bilinmektedir (11). Yetişkinlerdeki vaskulogenezde kritik ve önemli bir rolü olan VEGF 'nin ekspresyonu hipoksi ile önemli ölçüde artmaktadır. VEGF' nin matriks metaloproteinaz 9 ' u (MMP-9) aktive ettiği, aktive olan MMP-9' un da membrana bağlı formda bulunan kit ligandını yıktığı, çözünür formdaki kit ligandın serbest kaldığı bilinmektedir. Çözünür formdaki kit ligandı c-Kit⁺ hücreler için kemik iliğinden dolaşıma mobilizasyonu indükleyen bir faktördür (11, 57). Eritropoietin (EPO) EPC mobilizasyonunu etkileyen bir diğer faktördür. Serum EPO düzeylerinin dolaşımdaki EPC sayısı ile ilişkili olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (57). Kemik iliğinden EPC mobilizasyonunu etkileyen bir başka faktör ise stromal hücre kaynaklı faktör 1 alfa (SDF- 1 α) dır. SDF- 1 α VEGF ekspresyonunu indüklemekte, ayrıca protein kinaz B ve eNOS aktivitesini artırarak EPC mobilizasyonunu uyarmaktadır (57). Hasarlı dokudan salınan VEGF gibi büyüme faktörleri ve G-CSF, GM-CSF gibi sitokinler EPC' lerin dolaşıma verilmesini ve hasarlı bölgeyi bulmalarını sağlar. Dolaşımdaki EPC' ler hasarlı endotelial alanda, adezyon molekülleri ve sitokinlerin etkisiyle hasarlı bölgeye tutunup olgunlaşırlar (15-17). Çeşitli ilaçlar ve fiziksel egzersiz gibi faktörler de EPC' lerin dolaşıma verilmesini uyarmaktadır (58). Tablo 2' de EPC'lerin mobilizasyonlarını etkileyen faktörler gösterilmiştir (59).

Tablo 2. EPC mobilizasyonunu etkileyen faktörler (Leone' den, 59)

Uyaran	Yanıt	Kaynak No
Yaş	*EPC mobilizasyonu, sağ kalımı ve etkinliğinin azalışı	60-62
Östrojenler	*EPC konsantrasyonu artışı	63
Egzersiz	*EPC konsantrasyonu artışı	64-67
KV risk faktörlerinin sayısı	*EPC sayısının azalışı	68
Framingham toplam risk skoru	*EPC sayısının azalışı	69
Optimum akım aracılı genişleme (FMD)	*EPC sayısının artışı *CD34 ⁺ /KDR ⁺ hücre sayısının artışı	69
Sigara kullanımı	*EPC sayısının azalışı	70
Hipertansiyon	*EPC çoğalmasının artışı *EPC sağ kalımının azalışı	71
Kolesterol artışı	*EPC çoğalması, migrasyon kapasitesi ve vaskülogenez özelliklerinin azalışı	72
Diyabetes mellitus	*EPC sayısının azalışı	73
Miyokard enfarktüsü	*EPC sayısının artışı *CD34 ⁺ hücre sayısının artışı	74-76
Stabil olmayan anjina	*EPC sayısının artışı	77
Kardiyak sendrom X	*EPC sayısının artışı *EPC fonksiyonel aktivitesinin azalışı	78-79
Böbrek yetmezliği	*EPC sayısının azalışı	80

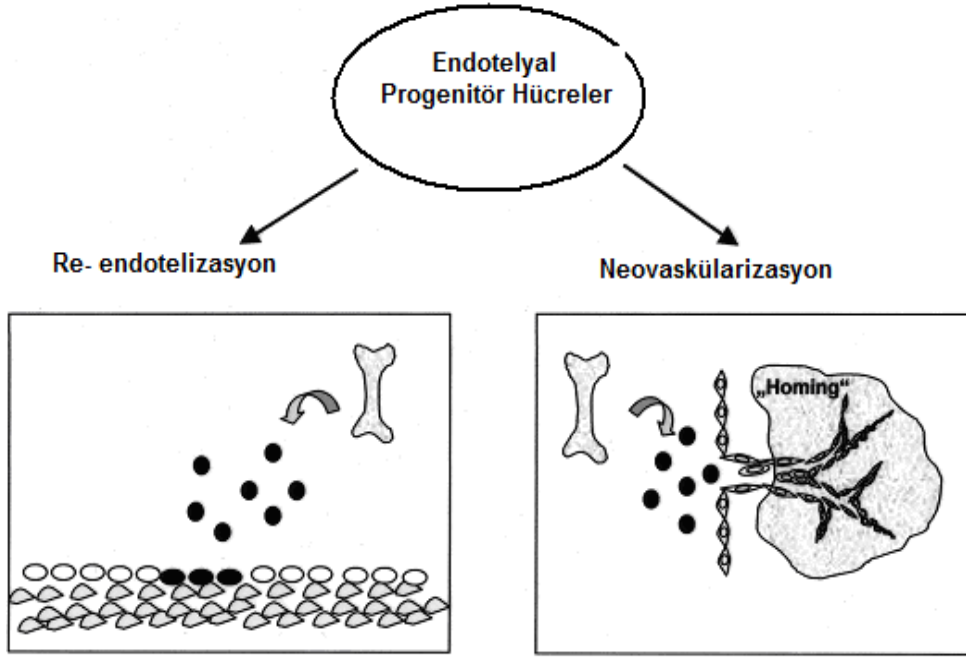
Şekil 9 'da EPC' lerin mobilizasyonunu, farklılaşmalarını, hasarlı bölgeye adezyonlarını ve migrasyonlarını uyaran faktörler gösterilmiştir (11).



Şekil 9. EPC' lerin hedef bölgeye yönelme ve farklılaşma mekanizmaları (Urbich' den, 11). (VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü, EPO: Eritropoietin, G-CSF: Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör, SDF-1: Stromal Kaynaklı Faktör)

4.5.3. Endotelial Progenitor Hücrelerin Fonksiyonları

EPC' ler hem var olan damarın tamirinde hem de yeni damar oluşunda önemli rollere sahiptir. Var olan damarın tamiri re-endotelizasyon adını alırken, yeniden damar oluşumu neovaskülerizasyon olarak isimlendirilmektedir (Şekil 10).



Şekil 10: EPC' lerin damar biyolojisindeki rolleri (Urbich' den, 11)

4.5.3.1. Neovaskularizasyon

Yeni damar oluşumunda önemli role sahip olduğu bilinen EPC' lerin tümör gelişimi ile indüklenen yeni damar oluşumu ile bağlantısı olup olmadığı merak konusu olmuş ve yapılan çalışmalar ile ortaya koyulmaya çalışılmıştır. Buna göre; Asahara ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada tümör çevresinde bulunan vasküler ağda yoğun miktarlarda endotel progenitor hücelere rastlanmıştır (81). Yapılan bir başka çalışmada da tümör gelişiminde EPC' lerin önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (82).

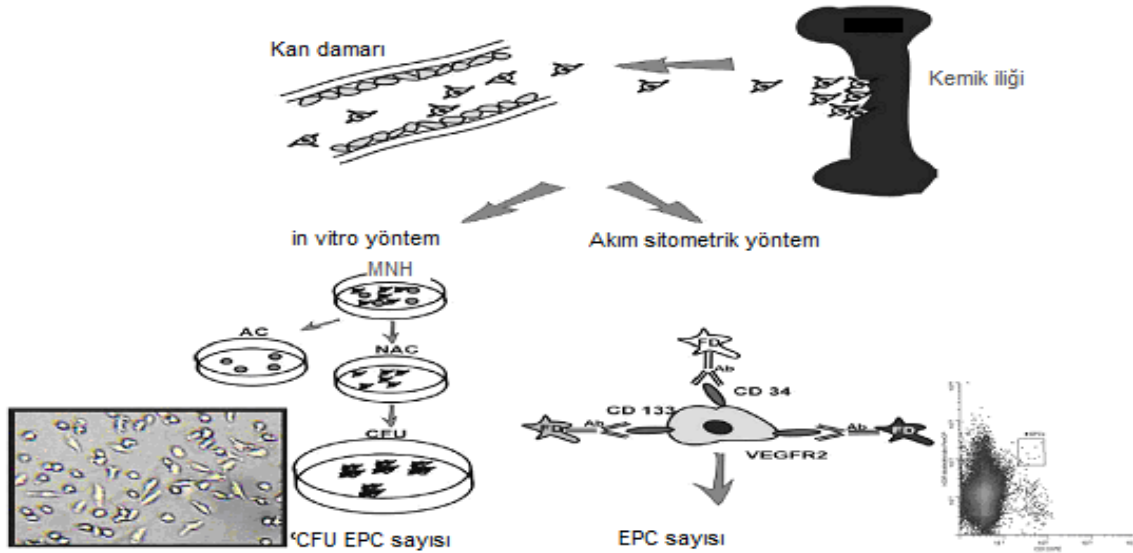
4.5.3.2. Re-endotelizasyon

Geçmişte, hasarlı endotel dokusunun tamirinin ve yenilenmesinin, komşu endotel hücrelerin hasarlı alana migrasyonu ve proliferasyonu ile gerçekleştiği düşünülmekteydi. Yapılan çalışmalar, bu yenilenmenin kemik iliği kaynaklı EPC' ler tarafından

yapıldığını, yenilenmiş endotel tabakasının fonksiyonel olarak aktif olduğunu ve NO salgıladığını göstermiştir (11).

4.5.4. Endotelyal Projenitör Hücrelerin İzolasyonu ve Tespiti

EPC'ler mononükleer hücrelerin bir alt grubu olarak değerlendirildiğinden, ilk olarak periferik kandan *in vitro* hücre kültürü izolasyon metotları geliştirilmiş ve bu kültürlerde koloni oluşturan yapılar değerlendirilmiştir (57). Daha sonra yine periferik kandan akımsitometri (flowcytometry) yöntemiyle çeşitli yüzey antijen belirteçleri kullanılarak EPC'ler sayılmıştır (57). EPC sayısını belirlemek için kullanılan yöntemler şekil 11' de özetlenmiştir.



Şekil 11. EPC sayısını belirleme metotları (Özkök' ten, 83)

4.5.4.1. Akımsitometrik Yöntem ile Endotelyal Projenitör Hücrelerin Analizi

Akım sitometrisi, akan bir sıvının içindeki hücrelerin özelliklerinin incelenmesi olarak tanımlanmaktadır. Akım sitometrisi ile bir süspansiyon halindeki hücre ya da partiküller, lazer ışığı ile aydınlatılmakta olan bir bölmeden geçirilir. Hücrelerin ışığın önünden geçerken verdikleri sinyaller toplanarak analiz edilir. Oluşan sinyallerin kaynağı, hücrenin büyüklük, granülarite gibi fiziksel özellikleri olabildiği gibi; hücreye

bağlanan çeşitli fluorokromlar da olabilir. Böylece hücre ya da partikülün immunfenotipi, DNA içeriği, enzim aktiviteleri, hücre membran potansiyeli, canlılığı gibi çeşitli özellikleri hakkında bilgi toplanabilir (84-86).

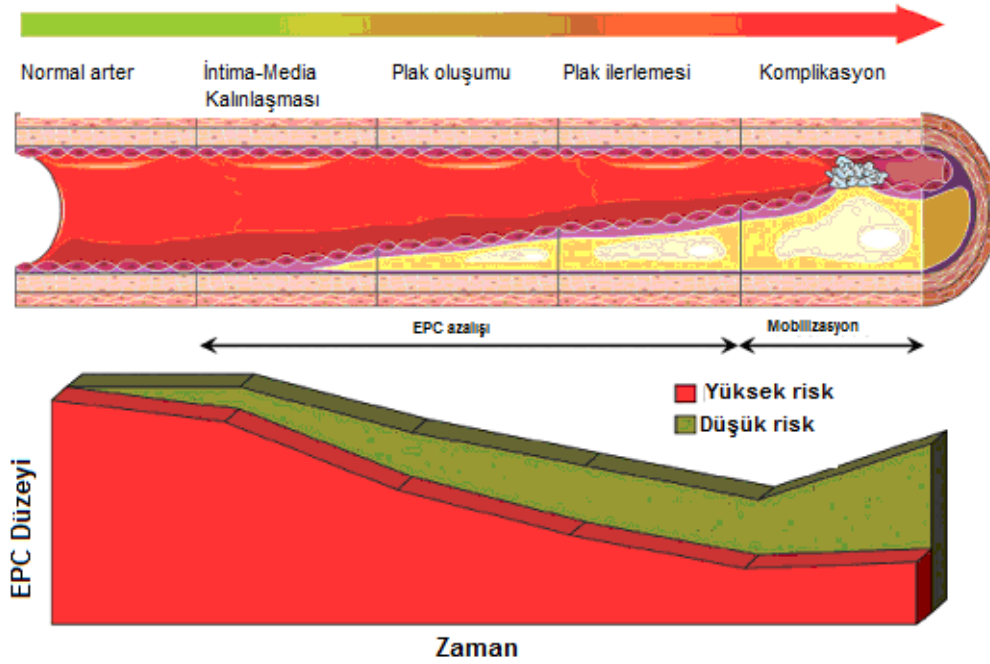
Endotelyal Progenitör Hücreler de akım sitometrik yöntemle, anti-CD34, anti-CD133 ve VEGF/R3KDR yüzey antijen belirteçleri ile floresan isotiyosiyanat (FITC) ve fikoeritrin (PE) gibi fluorokromlar kullanılarak sayılabilmektedir (86).

4.5.5. Endotelyal Progenitör Hücreler ve Ateroskleroz

Ateroskleroz gelişiminin moleküler mekanizmaları üzerine yapılan çalışmalar, EPC'lerin damar duvarı homeostazisinde ve aterosklerozun azaltılmasında çok önemli rolü olabileceğini vurgulamıştır. Buna bağlı olarak da, aterosklerozun “hasara yanıt” hipotezi, “EPC aracılıklı hasarın tamiri” olarak yeniden düzenlenerek ileri sürülmüştür (87). Hill ve arkadaşları periferal kandaki EPC sayısı ile Framingham risk faktör skorlu hastalar arasında kuvvetli ilişkiyi göstermişlerdir (88). Son on yıl içinde yapılan çalışmalar, hasarlı endotel tamirinin sadece o bölgedeki hücrelerle değil, aynı zamanda dolaşımdaki EPC'lerin katkılarıyla da gerçekleştiğini göstermiştir (12). EPC'ler kemik iliği orijinli olup, doku iskemisi gibi uyarıcılarla salgılanan VEGF gibi büyüme faktörlerinin etkisiyle dolaşıma verilirler (14). Çeşitli ilaçlar ve egzersiz gibi faktörler de EPC'lerin dolaşıma verilmesini uyarır. Dolaşımdaki EPC'ler hasarlı endotelyal alanda, adezyon molekülleri ve sitokinlerin etkisiyle hasarlı alana tutunup olgunlaşırlar (16, 17, 58). Hasarlı aterosklerotik lezyon alanındaki endotelyal hasar gelişimi ile endotelyal tamir işlemi arasındaki denge, aterosklerotik lezyonun akıbetini belirler. EPC sayısı ve fonksiyon eksikliği, bu hasarlı alanlarda hızlanmış ateroskleroz gelişimi ile ilişkilidir. Ateroskleroz gelişimine neden olan klasik risk faktörlerinin hemen hepsi EPC sayısı ve fonksiyonu üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu görülmektedir. İleri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara içimi ve oksidan stres ile EPC sayısı ve fonksiyonları arasında ters ilişkili olduğu birçok çalışma ile ortaya konmuştur (18).

Kolesterol, aterosklerotik plağın ana bileşenlerinden biridir ve hiperkolesterolemi aterosklerotik güçlü bir risk faktörüdür. Bununla birlikte, yüksek kolesterol düzeyi diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak EPC düşüklüğü ile birlikte. Ayrıca, hiperkolesterolemik kişilerde EPC'lerin proliferasyonu, migrasyonu ve in vitro

vaskülogenezisi bozulmuştur (72). Yapılan bir çalışmada sağlıklı kişilerden elde edilen EPC'lerin lipid profili ve özellikle HDL ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (89). Verilen HDL ile EPC'lerin apoptozisten korunduğu, EPC kültüründe NO sentezinin arttığı ve EPC aracılıklı endotelial hasar onarımının uyarıldığı gösterilmiştir (90, 91). Başka bir çalışmada, aterojenik lipoproteinlerin (LDL, VLDL) verilmesiyle EPC koloni unit sayısında azalma gözlenirken, okside LDL'nin EPC yaşam süresinde, farklılaşmada ve damarsal ağ oluşumunda azalmaya sebep olduğu görülmüştür (92-94)



Şekil 12. Aterosklerozun doğal seyri ve EPC sayısı (Fadini' den, 95)

Yüksek riskli hastalarda, kardiyovasküler risk faktörleri görülmeye başladığında, EPC sayısında bir düşüş meydana gelir. İntima-media kalınlaşması gibi damarsal değişimlerin ortaya çıkmasıyla EPC sayısında sürekli bir düşüş gözlenir. Düşük EPC sayısı, yüksek kardiyovasküler riskin göstergesidir. Akut MI ya da inme gibi komplikasyonlar meydana geldiğinde ise kemik iliğinden mobilizasyon artar ve dolaşımdaki EPC sayısı yükselir (Şekil 12, 95).

4.5.6. Endotelyal Progenitör Hücreler ve Remnant Lipoproteinler

Postprandiyal hipertrigliseridemi tablosundan sorumlu olan şilomikron ve VLDL remnantlarının bilinen aterosklerotik riski oluşturma etkilerinden biri de endotel hasarı oluşturmaktır. Remnant lipoproteinlerin aterosklerozisi EPC yaşlanmasını hızlandırarak indükleyebileceği düşüncesi ilk olarak 2006 yılında Da-Rong Pu ve Ling Liu tarafından ortaya atılmış (19) daha sonra Ling Liu ve arkadaşları 2009 yılında yayınladıkları çalışma ile *in vitro* ortamda remnant benzeri partiküllerin, EPC'lerin adezyon, migrasyon ve proliferasyon kapasitesini azalttığını göstermişlerdir (20).

Postprandial emide periferik kandaki EPC sayısı hakkında literatürde hiç bir bilgi bulunmamaktadır. Postprandiyal hipertrigliseridemili kişilerin hayatlarının ve günlerinin büyük bir kısmını yüksek kan aterojenik remnant lipoprotein partikülleriyle geçirmeleri nedeniyle kemik iliğinden EPC sentez ve salgısı üzerine diğer risk faktörleri gibi olumsuz etkiye sahip olması muhtemeldir.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Gereç

5.1.1. Kullanılan Cihazlar, Aletler, Kimyasallar ve Malzemeler

Otomatik pipetler	(Socorex, Isolab)
Santrifüj	(Ependorf, Centrifuge 5810, Beckman Coulter, Allegra 64R)
Klinik Kimya Oto analizörü	(Roche, Cobas 6000 ve 8000)
Hassas Terazi	(METTLER TOLEDO AB 204-S)
Saf Su Arıtma Cihazı	(Kros)
Buzdolabı (+4°C),	(Arçelik, Vestel)
Derin Dondurucu (-20, -80°C)	(Thermo Electron Corporation Farma -86C ULT Freezer)
Vorteks	(IKA® Vortex, Genius 3)
Vücut Tartım Cihazı	(Tanita Body Composition Analyzer, TBF-300)
Mikroplate Okuyucusu	(Molecular Devices Versamax)
Mikroplate Yıkayıcısı	(BioTek)
Çalkalayıcı	(Nüve SL 350)
Akım Sitometresi	(Becton Dickinson FACSCalibur)
Eritrosit Yıkayıcısı	(Becton Dickinson FACS Lyse wash assistant)
MMP-9 Tayin Kiti	(R&D Systems Quantikine Human MMP-9)
VEGF Tayin Kiti	(R&D Systems Quantikine Human VEGF)
EPC antikorları	[anti-CD133 mAb-PE (Miltenyi Biotec.), anti-CD34 mAb-PC (Becman Coulter), VEGF/R3KDR-FITC (R&D System)]

5.2. Yöntem

5.2.1. Çalışma Grubu

Araştırmamız, sağlıklı gönüllüler üzerinde randomize uygulanan bir çalışmadır. Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda, "Postprandiyal Lipemide Dolaşımdaki Endotelyal Progenitor Hücre (EPC) Düzeyi ve Bunun Lipid Düzeyi İle İlişkisi" isimli bilimsel araştırma projesi kapsamında yapılmıştır.

Çalışmamız, KTÜ Tıbbi Biyokimya Anabilim dalı tarafından yürütülen 2010.114.001.3 numaralı ve "Postprandiyal Lipemide Dolaşımdaki Endotelyal Progenitor Hücre (EPC) Düzeyi ve Bunun Lipid Düzeyi İle İlişkisi" isimli bilimsel araştırma projesi (BAP) kapsamında yürütülmüş ve KTÜ BAP programı desteği ile gerçekleştirilmiştir. Ayrıca yürütülebilmesi için; KTÜ, Tıp Fakültesi, Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu'ndan 2010/72 dosya numarası ve 13 numaralı karar ile onay alınmıştır (Bkz. Etik Kurul Onayı).

Çalışmamız, yaş ve kilo oranları dağılımı, toplumun sosyolojik ve ekonomik açıdan farklı kesimlerinden, uygun olabilecek gönüllülerin katılımı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda gebelik, akut-kronik böbrek yetmezliği, karaciğer rahatsızlığı, sindirim-emilim bozukluğu, koroner arter hastalığı, diyabet, hipertansiyon, kanser ve endokrin bozukluk, menopoz, düzenli ilaç, sigara ve alkol kullanımı dışlama kriteri olarak belirlendi. Çalışmaya, 17-55 yaşları arasında, 42 erkek, 42 kadın toplamda 84 gönüllü katıldı.

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

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

5.2.2. Oral Trigliserid Tolerans Testinin (OTTT) Uygulanması

OTTT'i Cortes ve ark. (96) ile Patsch ve ark. (97)'in uygulamaları temel alınarak, toplumsal gıda tüketim çeşidi ve tolere edebilirlik göz önünde bulundurularak yapıldı. Yağ yükleme öğünü yukarıdaki orijinal çalışmalarda hafif değişiklikler yapılarak hazırlandı. Bu amaçla, tost ekmeği, kaşar peyniri ve tereyağı kullanılarak tost hazırlanıp ayran eşliğinde 15-20 dakikada tüketilmesi sağlandı. OTTT yağlı öğünü; %24,1 karbohidrat, %62,5 yağ, %13,4 proteinden oluşmakta olup 1100 kcal değerindedir. Toplamda 80 g yağ içermektedir.

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

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

EPC düzeyinin belirlenebilmesi için, her bir gönüllüden, açlık durumunda, 1 mL'lik EDTA' lı tüplere kan alındı. Alınan bu örnekler günlük olarak çalışılmıştır.

Açlık, 2, 4 ve 6. saatlerde ölçülen TG düzeylerine göre çizilen grafikte, AUC değeri trapezoid kuralına göre aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$AUC = \text{Açlık TG (mg/dL)} + 2 \times [\text{TG}_{2. \text{ saat}} (\text{mg/dL}) + \text{TG}_{4. \text{ saat}} (\text{mg/dL})] + \text{TG}_{6. \text{ saat}} (\text{mg/dL})$$

Bu hesaplamadan elde edilen değerlere göre, çalışma grubu, üç eşit gruba ayrıldı. Buna göre; AUC değerleri düşük olan kişiler 1. grupta, orta düzeyde olan kişiler 2. grupta, yüksek olan kişiler 3. grupta yer almaktadır.

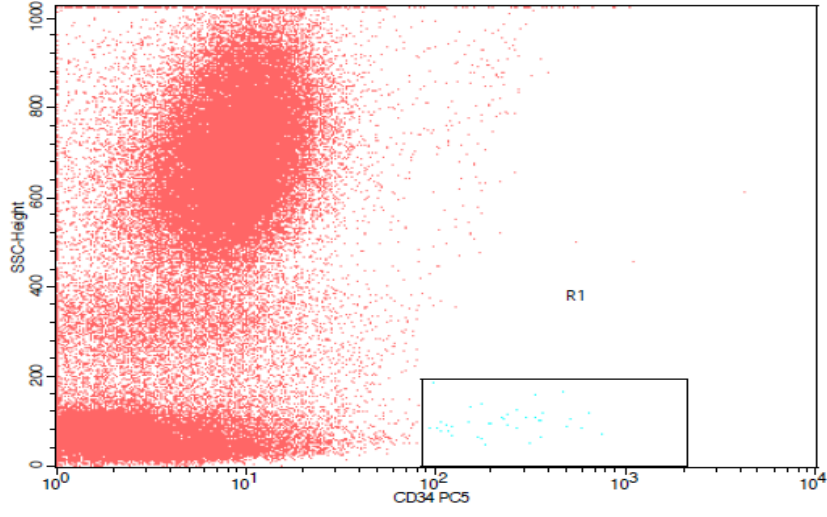
5.2.3. Lipid Parametrelerin llmesi

Serum numunelerinde; Total kolesterol (TK), Trigliserid (TG) , HDL kolesterol (HDL-K), LDL kolesterol (LDL-K), düzeyleri 12 saatlik açlık serumunda ölçülürken, TG seviyeleri postprandiyal 2, 4 ve 6'ncı saatlerdeki numunelerde de ölçüldü. Sözü geçen parametrelerin lmleri Roche Cobas 8000 Modüler klinik kimya oto analizöründe, orijinal Roche kitleri kullanılarak enzimatik kolorimetrik olarak ölçüldü. TG, TK, HDL-K ve LDL-K değerleri kolorimetrik enzimatik yöntem kullanılarak belirlendi.

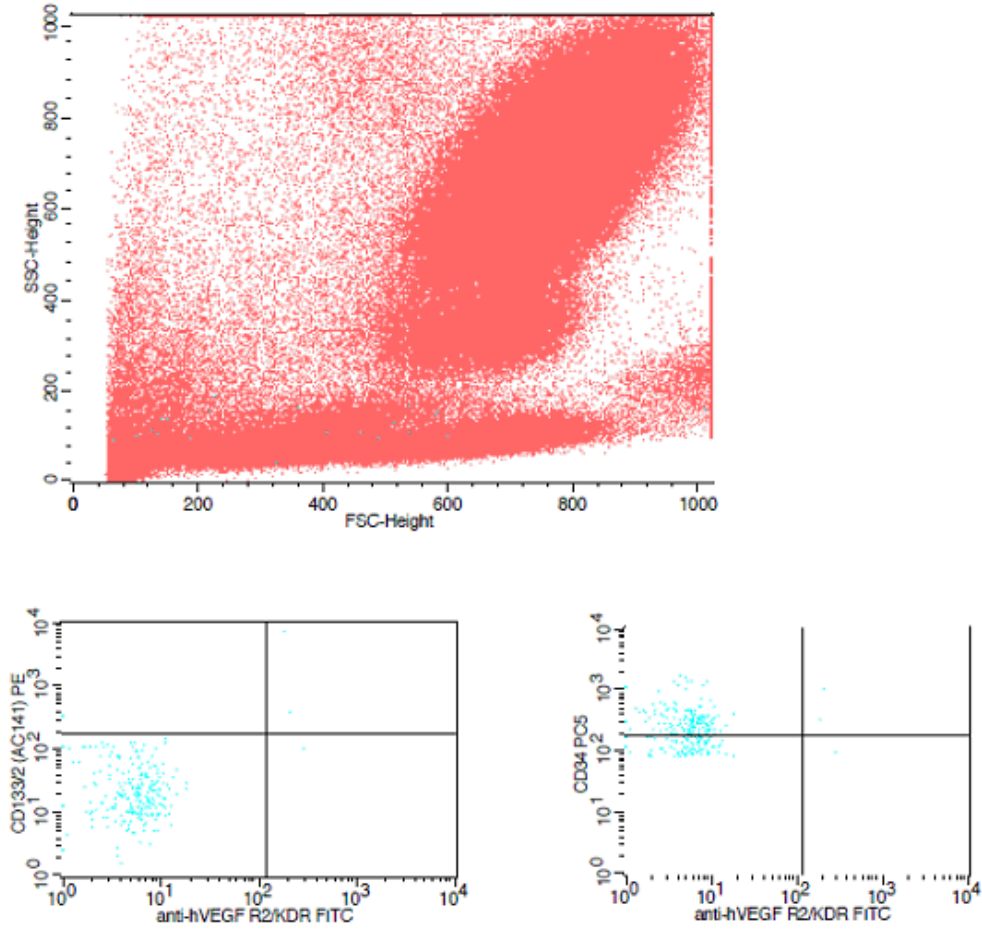
5.2.4. Periferik kanda Endotelyal Progenitör Hücre llmesi:

EPC lm yöntem gereği, günlük olarak ve taze kanda çalışılmıştır. EPC lm, KT Farabi Hastanesi Hematoloji Laboratuvarında yapıldı. Periferik kanda EPC düzeyinin belirlenmesi, BD, FACS Calibur akım sitometri cihazı ile gerçekleştirildi.

100 μ L EDTA'lı tam kan oda sıcaklığında anti-CD133 mAb-PE (Miltenyi Biotec,), anti-CD34 mAb-PC (Becman Coulter), VEGF/R3KDR-FITC (RD System), isotip kontrol antikrlarıyla 10 dakika inkübe edildi. Optilyse B aracılı eritrolizis işlemine takiben, örnekler yıkandıktan sonra 15 dakika FITC ve PE ile oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyonu takiben ortalama 500.000 hücreyi içerecek şekilde akım-sitometrik analiz gerçekleştirildi. Lenfosit popülasyonu içerisinde yer alan EPC hücrelerini saptayabilmek için, hücrelerin forward ve sideward dağılımına göre lenfosit popülasyonu belirlendi. Lenfosit popülasyonu içindeki CD34, KDR ve CD133 pozitifliğine sahip hücreler olgun EPC, CD34 ve KDR pozitifliğine sahip hücreler olgunlaşmamış EPC olarak tanımlandı. Sonuçlar CD34, KDR ve CD133 pozitif hücre sayısı olarak ifade edildi. Analiz sonrası sonuçların bir rneği şekil 13a ve 13b' de görülmektedir. İstenilen antijen bakımından pozitif olan hücreler şekilde mavi ile gösterilmektedir.



Şekil 13a. CD34⁺ hücrelerin belirlenmesi.

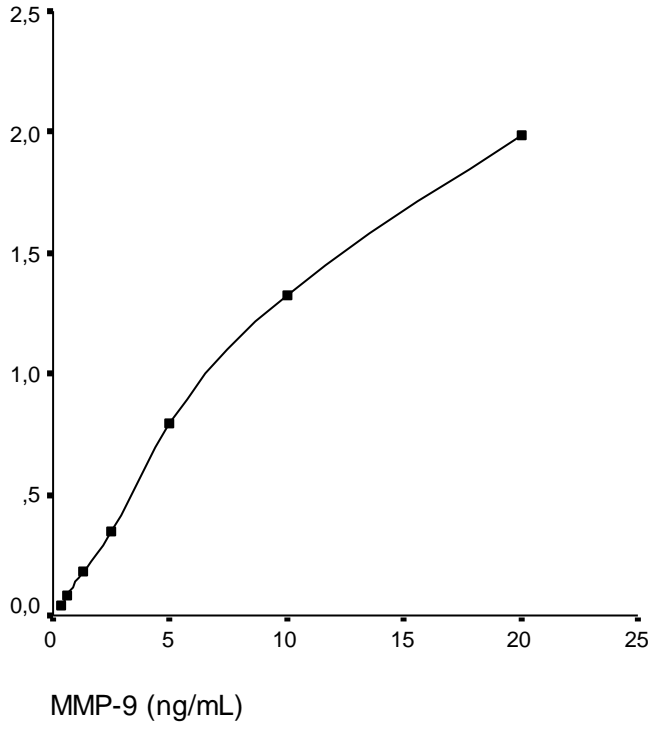


Şekil 13b. CD34⁺ olan hücreler içinde CD133⁺ ve KDR⁺ hücrelerin belirlenmesi

5.2.5. MMP-9 düzeylerinin ölçülmesi:

Serum MMP-9 düzeyleri ticari kitler (R&D Systems Quantikine Human MMP-9 Immunoassay, Lot: 291696, Katalog No: DMP900) kullanılarak ELISA yöntemi ile spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir. Serum MMP-9 düzeylerinin hesaplanması için kullanılan standart grafik Şekil 14' de verilmiştir. 450 nm' deki absorbansa karşı standart konsantrasyonları ile çizilen grafik kuadratik grafik olup formülü de aşağıdaki gibidir.

$$y = -0,0037x^2 + 0,1736x - 0,0259; R^2 = 0,999$$

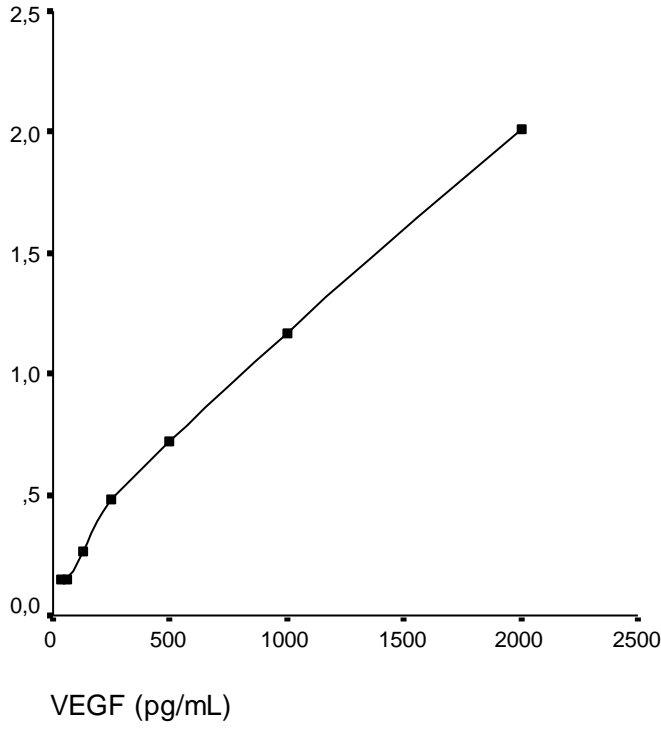


Şekil 14. MMP-9 Standart Grafiği

5.2.6. VEGF düzeylerinin ölçülmesi:

Plazma VEGF düzeyleri ticari kitler (R&D Systems Quantikine Human VEGF Immunoassay, Lot: 291989, Katalog No: DVE00) kullanılarak ELISA yöntemi ile spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir. Plazma VEGF düzeylerinin hesaplanması için kullanılan standart grafik Şekil 15' de verilmiştir. 450 nm' deki absorbansa karşı standart konsantrasyonları ile çizilen grafik kübik grafik olup formülü de aşağıdaki gibidir.

$$y = (2,2E-10)x^3 - (8,E-0,7)x^2 + 0,0017x + 0,0784; R^2 = 0,999$$



Şekil 15. VEGF Standart Grafiği

5.3. İstatistiksel analizler:

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

6. BULGULAR

6.1. Gönüllülere Ait Parametrelerin Ortalama Değerleri

6.1.1. Antropometrik Değerler

Çalışma gruplarına ait antropometrik değerler Tablo 3' de sunulmuştur. Çalışmaya katılan erkeklerin yaşı, bel/kalça oranı ve vücut kütle indeksi kadınlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Vücut yağ oranı ise kadınlarda erkeklerden anlamlı olarak yüksektir.

Tablo 3. Çalışma gruplarına ait antropometrik değerler.

Parametreler	Kadın (n=42)	Erkek (n=42)	P
Yaş (yıl)	26.5 ± 8.9	34.4 ± 11.6	0.001
BMI (kg/m²)	24.2 ± 4.8	27.2 ± 4.2	0.002
Bel/Kalça	0.8 ± 0.07	0.9 ± 0.06	0.000
Yağ oranı (%)	26.9 ± 8.8	21.2 ± 6.3	0.001

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

6.1.2. Lipid Değerleri

Çalışma grubunun, kadın ve erkeklere göre, lipid parametreleri açısından değerlendirilmesi Tablo 4' de yer almaktadır.

Tablo 4. Çalışma gruplarına ait lipid parametreleri

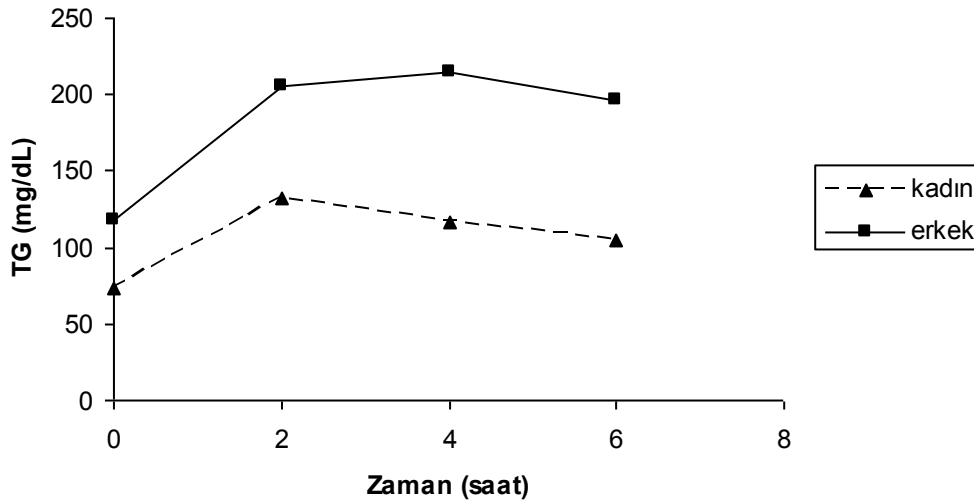
Parametreler	Kadın (n=42)	Erkek (n=42)	P
TG (mg/dL)	70 (53-90)	105 (73-155)	0.000*
TK (mg/dL)	174 ± 28	198 ± 45	0.004
LDL-K (mg/dL)	93 ± 22	124 ± 39	0.000
HDL-K (mg/dL)	61 ± 13	46 ± 9	0.000
AUC	676 ± 278	1157 ± 513	0.000

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

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

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

Şekil 16' da kadınlarda ve erkeklerde TG değerlerinin zamana bağlı olarak değişimi gösterilmiştir.



Şekil 16. Kadın ve erkeklerde OTTT grafiği

6.1.3. EPC Değerleri

Tablo 5' de çalışma grubuna ait endotelial progenitör hücre sayıları (CD34⁺KDR⁺ve CD34⁺KDR⁺CD133⁺) kadın ve erkekler açısından değerlendirilmiştir.

Tablo 5. Çalışma gruplarına ait CD34⁺ KDR⁺ ve CD34⁺KDR⁺CD133⁺ düzeyleri

Parametreler	Kadın (n=42)	Erkek (n=42)	P
CD34⁺KDR⁺	2 (1-3)	1.5 (1-4)	0.634
CD34⁺KDR⁺CD133⁺	2 (0-3)	1 (0-4)	0.943

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

CD34⁺KDR⁺ ve CD34⁺KDR⁺CD133⁺ hücre sayılarına bakıldığında, EPC düzeyi açısından kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı görülmüştür.

6.1.4. VEGF ve MMP-9 Düzeyleri

Çalışma gruplarına ait VEGF ve MMP-9 düzeyleri Tablo 6' da verilmiştir.

Tablo 6: Çalışma gruplarına ait VEGF ve MMP-9 düzeyleri

Parametreler	Kadın (n=42)	Erkek (n=42)	P
MMP-9 (ng/mL)	378 ± 119	417 ± 163	0.214
VEGF (pg/mL)	49 ± 21	62 ± 22	0.004

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

VEGF düzeyleri, erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak yüksekken, MMP-9 düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

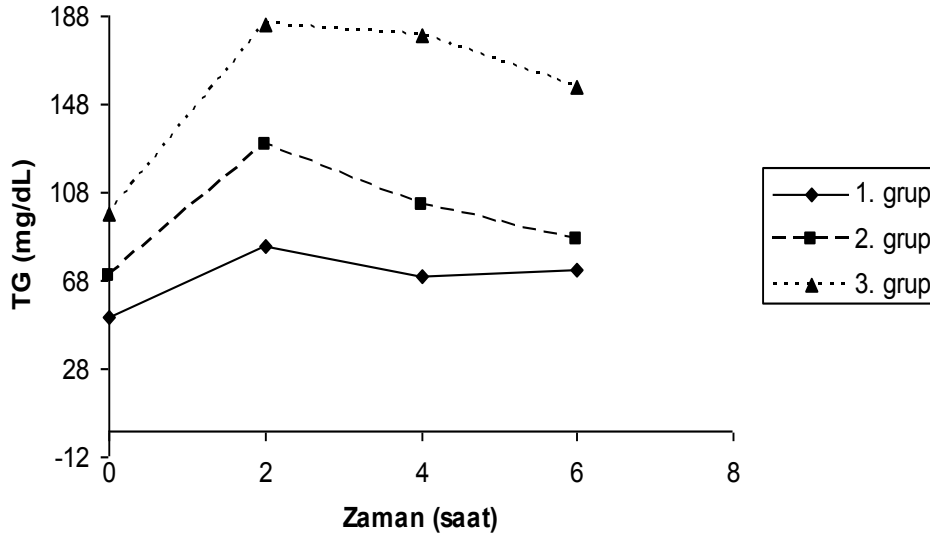
6.2. OTTT' ye Göre Sınıflandırılan Üç Grubun Verileri

Antropometrik ölçümler, lipid ve lipoprotein düzeyi nedeniyle, kadın ve erkeklerin metabolizması birbirinden farklı olduğu için, bulunan AUC değerleri de iki grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Bu sebeple kadınlar ve erkekler AUC düzeylerine göre üç eşit gruba ayrılmış ve tüm sonuçlar bu gruplar arasında değerlendirilmiştir.

6.2.1. Kadınlarda OTTT' ye Göre Parametrelerin Ortalama Değerleri

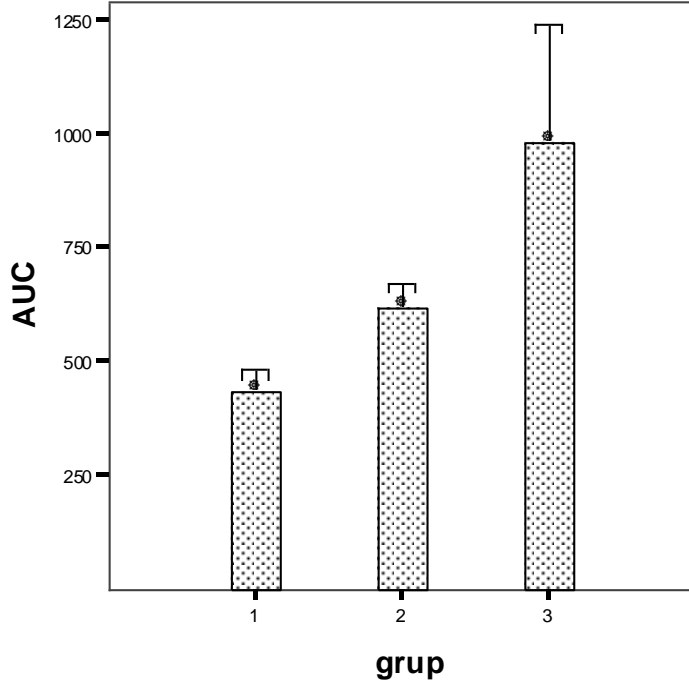
Çalışmaya katılan kadınlar, AUC düzeylerine göre sıralandığında, her bir grupta 14 kişi olacak şekilde, sırasıyla, düşük, normal ve yüksek AUC ye sahip toplam üç grup elde edilmiştir.

Kadınların üç grubunda TG değerlerinin zamana bağlı olarak değişimi karşılaştırılması şekil 17'de verilmiştir.



Şekil 17. Kadınların üç grubunda OTTT karşılaştırılması

Kadınların üç grubunda AUC değerlerinin ortalama ve standart sapmasının gösterildiği grafik şekil 18' de sunulmuştur.



Şekil 18. Kadınların üç grubunda AUC değerlerinin karşılaştırılması

Her üç gruba ait veriler ve karşılaştırılması Tablo 7' de görülmektedir.

Tablo 7. Kadınlarda OTTT' ye göre sınıflandırılan üç grubun ortalama değerleri

Parametreler	1. Grup	2. Grup	3. Grup	P
	(n=14)	(n=14)	(n=14)	
	431 ± 51	618 ± 54	979 ± 262	
	(324-523)	(528-694)	(722-1639)	
Yaş (yıl)	24.8 ± 7.2	25.4 ± 9.2	29.2 ± 10.22	0.266
BMI (kg/m²)	22.9 ± 3.4	24.2 ± 4.8	25.4 ± 5.9	0.403
Bel/Kalça	0.75 ± 0.07	0.8 ± 0.06	0.8 ± 0.07	0.369
Yağ Oranı (%)	25.4 ± 8.4	26.9 ± 8.3	28.5 ± 10.1	0.660
TG (mg/dL)	51 ± 8	70 ± 19 ^a	98 ± 28 ^{a,b}	0.000
TK (mg/dL)	166 ± 25	158 ± 23	198 ± 19 ^{a,b}	0.000
LDL-K (mg/dL)	85 ± 14	83 ± 20	111 ± 18 ^{a,b}	0.000
HDL-K (mg/dL)	66 ± 15	55 ± 8	63 ± 12	0.066
CD34⁺KDR⁺	1.5 (0-3)	2.5 (2-4)	2 (1-3)	0.155*
CD34⁺KDR⁺CD133⁺	1 (0-2)	2 (0-3)	2 (1-3)	0.116*
VEGF (pg/mL)	58 ± 24	45 ± 14	43 ± 22	0.146
MMP-9 (ng/mL)	388 ± 163	406 ± 103	339 ± 68	0.304

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

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

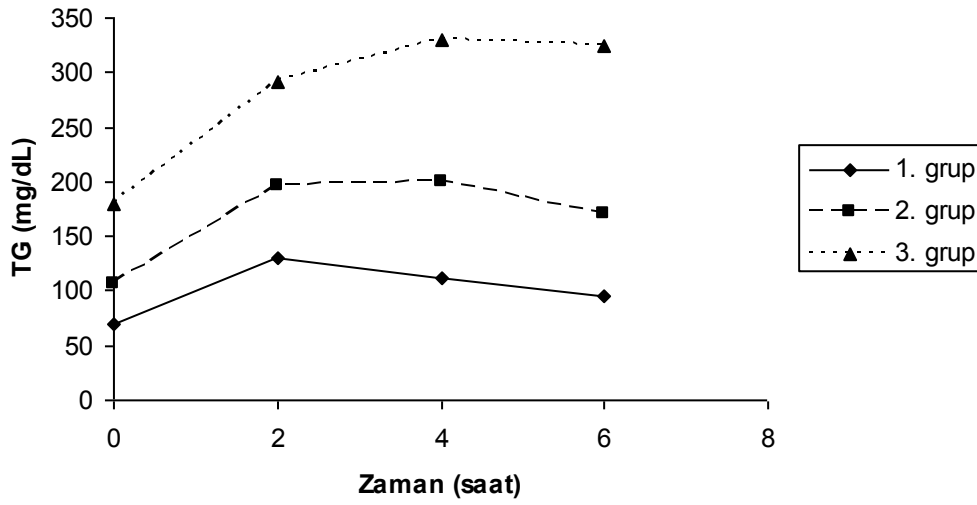
*; P değeri "Kruskal- Wallis testi" ne göre verilmiştir.

Buna göre, antropometrik değerler açısından üç grup arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Lipid ve lipoprotein parametrelerine bakıldığında, TG, TK ve LDL-K değerleri 3. grupta 1. ve 2. gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. TG değerleri, beklenildiği üzere 2. grupta da 1. gruba göre anlamlı olarak yüksektir. HDL-K düzeyleri, 1. grupta diğer gruplara göre daha yüksek olmakla birlikte, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Kadınlarda, CD34⁺KDR⁺ ve CD34⁺KDR⁺CD133⁺ hücre sayısı ile VEGF ve MMP-9 düzeyleri açısından, gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

6.2.2. Erkeklerde OTTT' ye Göre Parametrelerin Ortalama Değerleri

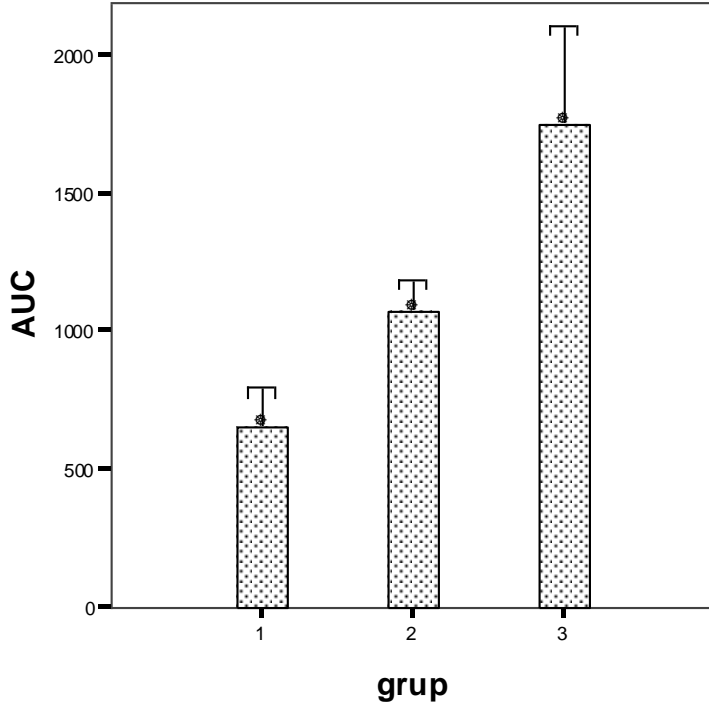
Çalışmaya katılan erkekler, AUC düzeylerine göre sıralandığında, her bir grupta 14 kişi olacak şekilde, sırasıyla, düşük, normal ve yüksek AUC ye sahip toplam üç grup elde edilmiştir.

Şekil 19' da erkeklerin üç grubunda TG değerlerinin zamana bağlı olarak değişiminin karşılaştırılması sunulmuştur.



Şekil 19. Erkeklerin üç grubunda OTTT karşılaştırılması

Erkeklerin üç grubunda AUC değerlerinin ortalama ve standart sapmasının gösterildiği grafik şekil 20' de sunulmuştur.



Şekil 20. Erkeklerin üç grubunda AUC değerlerinin karşılaştırılması

Her üç gruba ait veriler ve karşılaştırılması Tablo 8' de sunulmuştur.

Tablo 8. Erkeklerde OTTT' ye göre sınıflandırılan üç grubun ortalama değerleri

Parametreler	1. Grup	2. Grup	3. Grup	P
	(n=14)	(n=14)	(n=14)	
	649 ± 147	1069 ± 120	1753 ± 358	
	(348-887)	(926-1279)	(1406-2313)	
Yaş (yıl)	27.6 ± 10.9	35.0 ± 11.1	40 ± 9.6 ^a	0.01
BMI (kg/m²)	24.5 ± 3.7	28.4 ± 4.1 ^a	28.9 ± 3.5 ^a	0.007
Bel/Kalça	0.88 ± 0.07	0.9 ± 0.05	0.9 ± 0.06	0.090
Yağ Oranı (%)	16.8 ± 6.04	27.7 ± 5.7 ^a	24.1 ± 5.0 ^a	0.004
TG (mg/dL)	69 ± 17	106 ± 26 ^a	179 ± 56 ^{a,b}	0.000
TK (mg/dL)	169 ± 30	201 ± 25	225 ± 57 ^a	0.002
LDL-K (mg/dL)	97 ± 26	129 ± 21 ^a	146 ± 48 ^a	0.002
HDL-K (mg/dL)	51 ± 8	45 ± 6	42 ± 12 ^a	0.039
CD34⁺KDR⁺	1 (0-3)	1 (0-2)	3 (1-7) ^{a,b}	0.026*
CD34⁺KDR⁺CD133⁺	1(0-2)	1 (0-2)	3 (1-7) ^{a,b}	0.015*
VEGF (pg/mL)	62 ± 24	62 ± 25	63 ± 18	0.980
MMP-9 (ng/mL)	424 ± 126	482 ± 200	345 ± 133	0.082

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

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

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

Antropometrik değerlere bakıldığında, gruplar arasında anlamlı fark görülmektedir. Buna göre, yaş, vücut kütle indeksi ve vücut yağ oranı 3. grupta 1. gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Vücut kütle indeksi ve vücut yağ oranının 2. grupta da 1. gruba göre yüksek olduğu görülmektedir. Bel- kalça oranı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Lipid ve lipoprotein parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. TG, TK ve LDL-K değerleri 3. grupta 1. gruba göre anlamlı olarak yüksekken, HDL-K değerleri 3. grupta 1. gruba göre anlamlı olarak düşüktür. LDL-K değerleri 3. grupta en yüksek değerde olup, 2. grupta da 1. gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. TG değerleri beklenildiği gibi, 2.

grupta 1. gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. CD34⁺KDR⁺ ve CD34⁺KDR⁺CD133⁺ değerleri 3. grupta 1. gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. VEGF ve MMP-9 düzeyleri açısından, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

6.3. Yaşa Göre Sınıflandırılan Üç Grubun Verileri

Çalışmaya katılan kadınlar ve erkekler, AUC değerlerine göre üç gruba ayrılarak incelendiğinde, kadınlarda gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir fark görülmezken, erkeklerde üç grup arasında yaş faktörü açısından anlamlı fark olduğu bulunmuştur. Bu sebeple, yaş faktörü açısından gözlenen bu farklılığı ortadan kaldırmak için, kadınlar ve erkekler ayrı ayrı, yaşlarına göre gruplandırılmış ve parametreler bir de bu gruplar arasında değerlendirilmiştir.

6.3.1. Kadınlarda Yaşa Göre Parametrelerin Ortalama Değerleri

Çalışmaya katılan kadınlar, yaşlarına göre sıralanarak üç gruba ayrılmıştır. Buna göre her bir grupta 14 kişi yer almaktadır. Gruplardaki yaş aralıkları ise sırasıyla; 1. grup 17-19, 2. grup 20-30, 3. grup 31-48 şeklindedir. Her üç gruba ait veriler ve karşılaştırılması Tablo 9' da sunulmuştur.

Tablo 9. Kadınlarda yaşa göre sınıflandırılan üç grubun ortalama değerleri

Parametreler	1. Grup	2. Grup	3. Grup	P
	(n=14) (17-19)	(n=14) (20-30)	(n=14) (31-48)	
BMI (kg/m²)	18.5 ± 0.7 21.5 ± 3.1	24 ± 4 24.6 ± 5.3	37 ± 8 26.4 ± 4.9 ^a	0.024
Bel/Kalça	0.7 ± 0.04	0.7 ± 0.06	0.8 ± 0.06 ^{a,b}	0.001
Yağ Oranı (%)	23 ± 6.3	27 ± 9.4	31 ± 9.3	0.069
TG (mg/dL)	62 ± 13	81 ± 21	76 ± 41	0.185
TK (mg/dL)	153 ± 23	184 ± 22 ^a	185 ± 27 ^a	0.001
LDL-K (mg/dL)	78 ± 17	98 ± 17 ^a	103 ± 23 ^a	0.002
HDL-K (mg/dL)	60 ± 12	63 ± 12	61 ± 15	0.867
AUC	523 ± 79	711 ± 210	795 ± 386 ^a	0.024
CD34⁺KDR⁺	2.5 (1-4)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.636*
CD34⁺KDR⁺CD133⁺	1.5 (0-2)	2 (1-3)	2 (0-3)	0.597*
VEGF (pg/mL)	51 ± 22	50 ± 26	45 ± 15	0.723
MMP-9 (ng/mL)	392 ± 81	372 ± 99	370 ± 166	0.868

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

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

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

Yaşa göre ayrılmış gruplarda parametreler incelendiğinde, vücut kütle indeksi, bel/kalça oranı, TK, LDL-K ve AUC değerleri açısından gruplar arasında fark olduğu görülmektedir. Buna göre, vücut kütle indeksi, TK, LDL-K ve AUC değerleri 3. grupta 1. gruba göre anlamlı olarak yüksektir. Bel/kalça oranı ise 3. grupta diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. CD34⁺KDR⁺ ve CD34⁺KDR⁺CD133⁺ ile VEGF ve MMP-9 değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

6.3.1. Erkeklerde Yaşa Göre Parametrelerin Ortalama Değerleri

Çalışmaya katılan erkekler, yaşlarına göre sıralanarak üç gruba ayrılmıştır. Buna göre her bir grupta 14 kişi yer almaktadır. Gruplardaki yaş aralıkları ise sırasıyla; 1. grup 18-27, 2. grup 28-37, 3. grup 42-55 şeklindedir. Her üç gruba ait veriler ve karşılaştırılması Tablo 10' da sunulmuştur.

Tablo 10. Erkeklerde yaşa göre sınıflandırılan üç grubun ortalama değerleri

Parametreler	1. Grup	2. Grup	3. Grup	P
	(n=14) 23 ± 3.4 (18-27)	(n=14) 31 ± 3.2 (28-37)	(n=14) 49 ± 4.7 (42-55)	
BMI (kg/m²)	24.5 ± 3.7	28.2 ± 4.5 ^a	29 ± 3 ^a	0.008
Bel/Kalça	0.86 ± 0.06	0.93 ± 0.06 ^a	0.94 ± 0.03 ^a	0.001
Yağ Oranı (%)	16 ± 5.3	23 ± 6.2 ^a	24 ± 4 ^a	0.000
TG (mg/dL)	100 ± 65	104 ± 30	150 ± 65	0.044
TK (mg/dL)	170 ± 31	191 ± 26	234 ± 51 ^{a,b}	0.000
LDL-K (mg/dL)	101 ± 28	117 ± 27	154 ± 41 ^{a,b}	0.000
HDL-K (mg/dL)	46 ± 8	48 ± 10	44 ± 9	0.582
AUC	891 ± 475	1166 ± 362	1413 ± 573 ^a	0.023
CD34⁺KDR⁺	1 (0-2)	2 (0-5)	2 (1-4)	0.282*
CD34⁺KDR⁺CD133⁺	1 (0-2)	1.5 (0-5)	1 (1-4)	0.397*
VEGF (pg/mL)	59 ± 18	67 ± 26	61 ± 22	0.570
MMP-9 (ng/mL)	433 ± 131	478 ± 185	340 ± 146	0.069

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

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

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

Buna göre, gruplar arasında antropometrik değerler, ve lipoprotein parametreleri ile AUC değerleri açısından farklılıklar bulunmuştur. Vücut kütle indeksi, bel/kalça oranı ve vücut yağ oranı 2. ve 3. grupta 1. gruba göre anlamlı olarak yüksektir. TG, TK ve LDL-K düzeyleri 3. grupta diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksektir. AUC değeri ise 3. grupta 1. gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. CD34⁺KDR⁺ ve

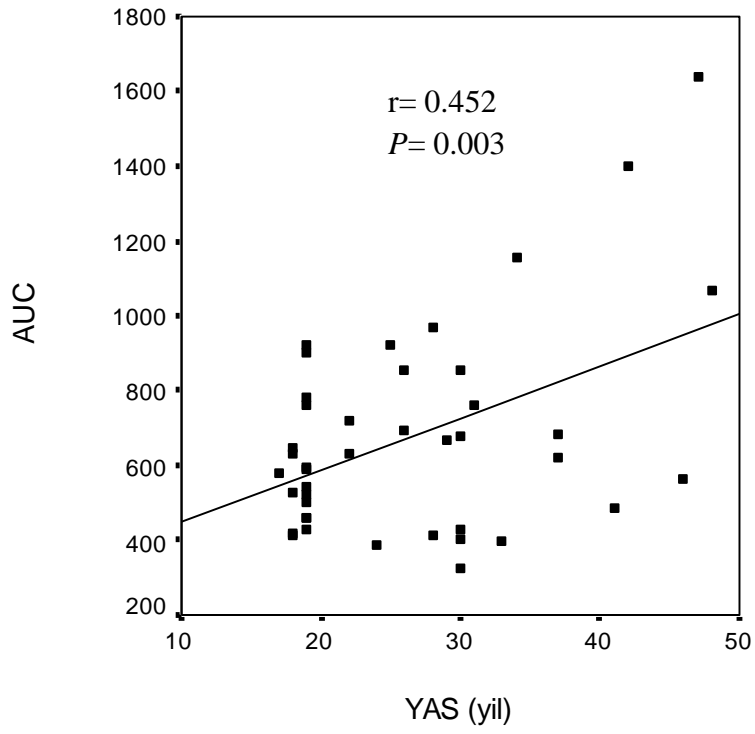
CD34⁺KDR⁺CD133⁺ ile VEGF ve MMP-9 değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

6.4. Parametreler Arasındaki Korelasyonlar

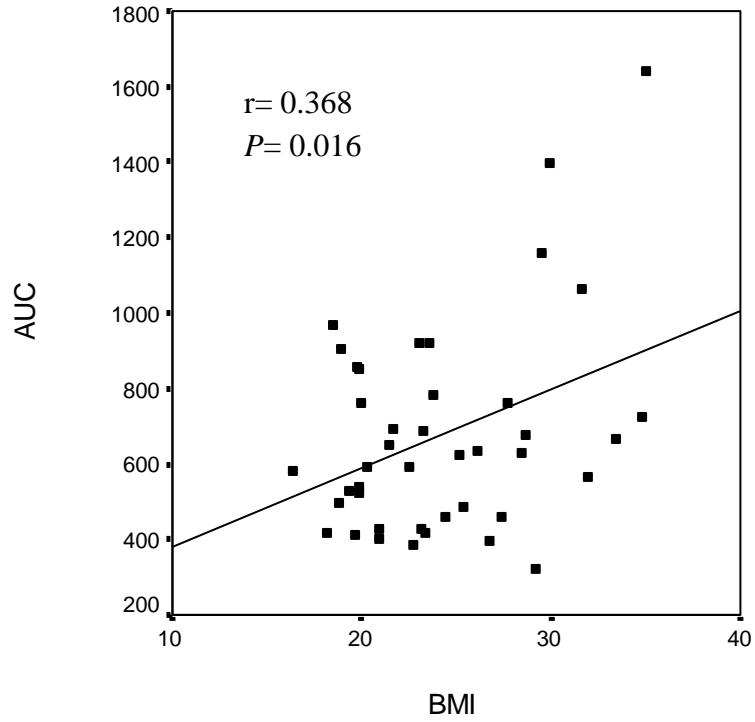
6.4.1. Kadınlarda Parametreler Arasındaki Korelasyonlar

Kadınlarda, yaşı ile sırasıyla vücut kütle indeksi ($r= 0.532$, $P= 0.000$), yağ oranı ($r= 0.505$, $P= 0.001$), bel/kalça oranı ($r= 0.655$, $P= 0.000$), LDL-K ($r= 0.413$, $P= 0.007$) ve AUC ($r= 0.452$, $P= 0.003$) arasında güçlü pozitif korelasyon, yaş ile TK ($r= 0.345$, $P= 0.025$) arasında ise pozitif korelasyon görülmüştür. Vücut kütle indeksi sırasıyla yağ yüzdesi ($r= 0.949$, $P= 0.000$) ve bel/kalça oranı ($r= 0.740$, $P= 0.000$) ile güçlü pozitif korelasyon göstermiştir. TG ve AUC değerleri ile vücut kütle indeksi arasında pozitif korelasyon (sırasıyla $r= 0.393$, $P= 0.01$ ve $r= 0.368$, $P= 0.016$), HDL-K ve vücut kütle indeksi arasında güçlü negatif korelasyon görülmüştür ($r= -0.482$, $P= 0.001$). Yağ yüzdesi bel/kalça oranı ile güçlü pozitif ($r= 0.794$, $P= 0.000$), TG ile pozitif ($r= 0.307$, $P= 0.048$), HDL-K ile güçlü negatif korelasyon göstermiştir ($r= -0.549$, $P= 0.000$). Bel/kalça oranı ile TG ($r= 0.342$, $P= 0.027$), LDL-K ($r= 0.336$, $P= 0.030$), AUC ($r= 0.379$, $P= 0.013$) arasında pozitif, HDL-K arasında ise güçlü negatif korelasyon görülmüştür ($r= -0.403$, $P= 0.008$). TG ile AUC arasında oldukça güçlü pozitif korelasyon görülmüştür ($r= 0.866$, $P= 0.000$). Aynı şekilde TG ile TK ($r= 0.482$, $P= 0.001$) ve LDL-K ($r= 0.508$, $P= 0.001$) arasında da güçlü pozitif korelasyon vardır. TK ile LDL-K ($r= 0.876$, $P= 0.000$) ve HDL-K ($r= 0.472$, $P= 0.002$) güçlü pozitif korelasyon görülmüştür. AUC ile TK ($r= 0.507$, $P= 0.001$) ve LDL-K ($r= 0.564$, $P= 0.000$) arasında da güçlü pozitif korelasyon bulunmuştur.

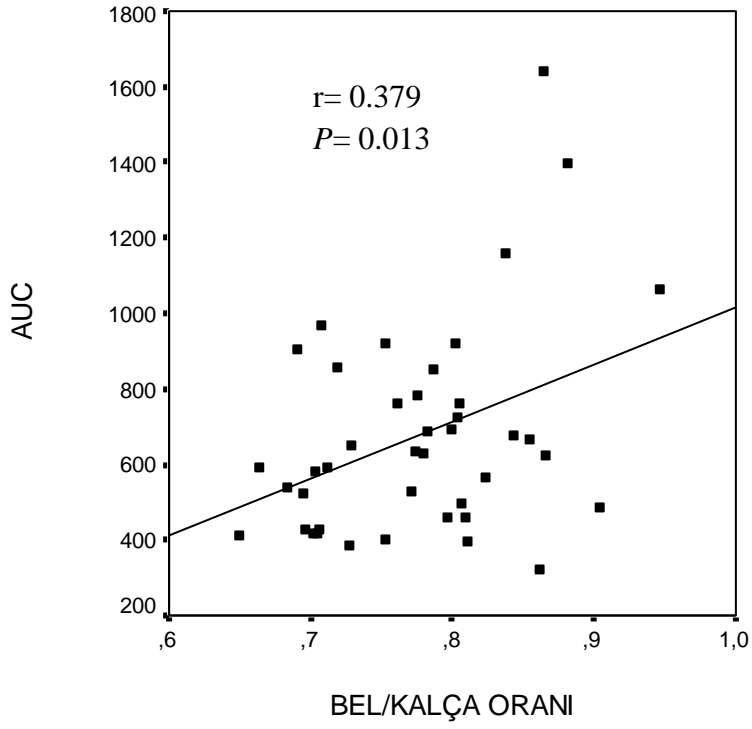
Kadınlarda AUC değerleri ile diğer parametreler arasındaki korelasyonları gösteren grafikler aşığıda sunulmuştur.



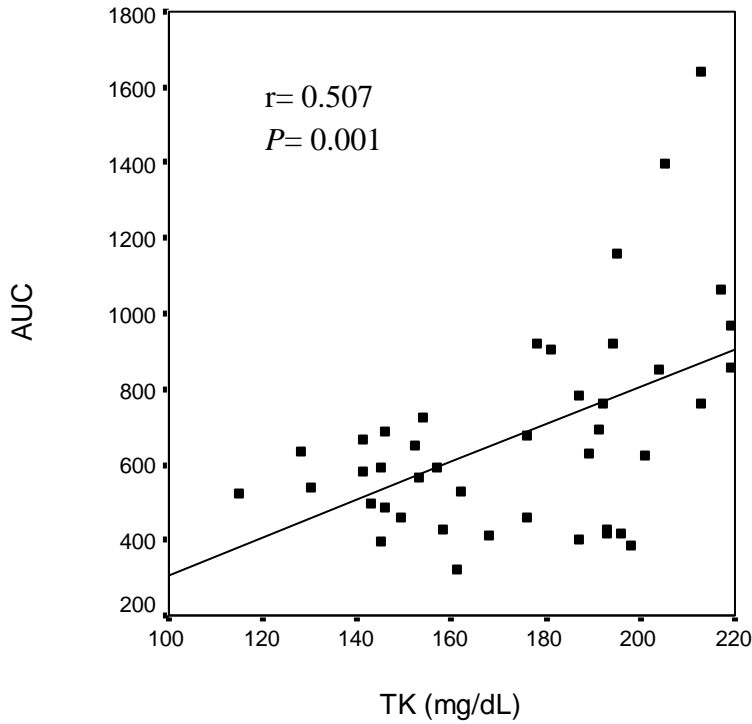
Şekil 21. Kadınlarda AUC ile yaş arasındaki korelasyon grafiği



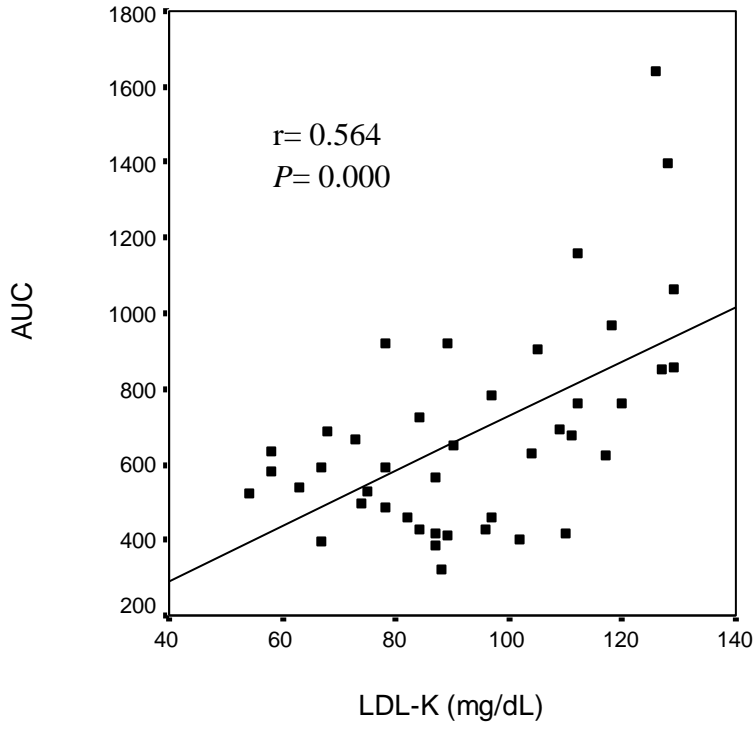
Şekil 22. Kadınlarda AUC ile vücut kütle indeksi arasındaki korelasyon grafiği



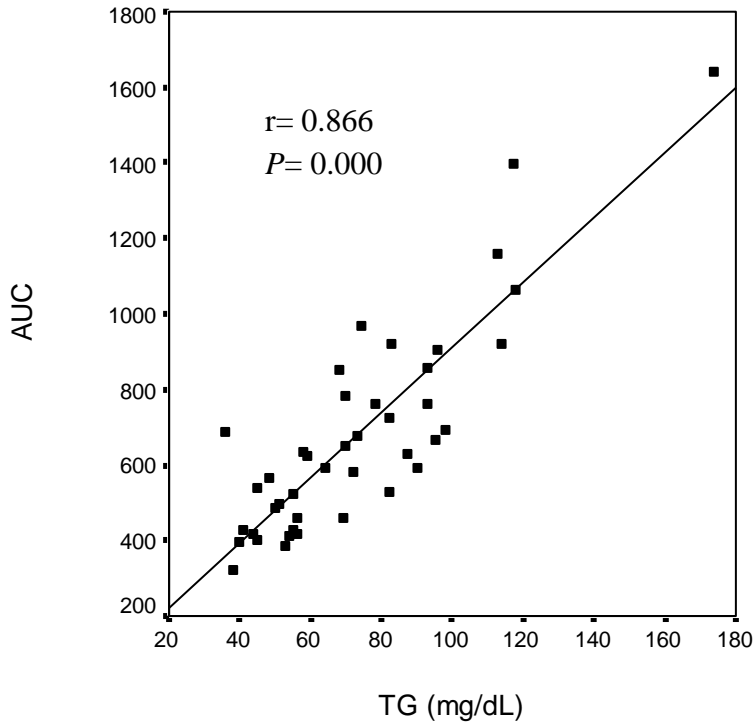
Şekil 23. Kadınlarda AUC ile Bel/kalça oranı arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 24. Kadınlarda AUC ile TK arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 25. Kadınlarda AUC ile LDL-K arasındaki korelasyon grafiği

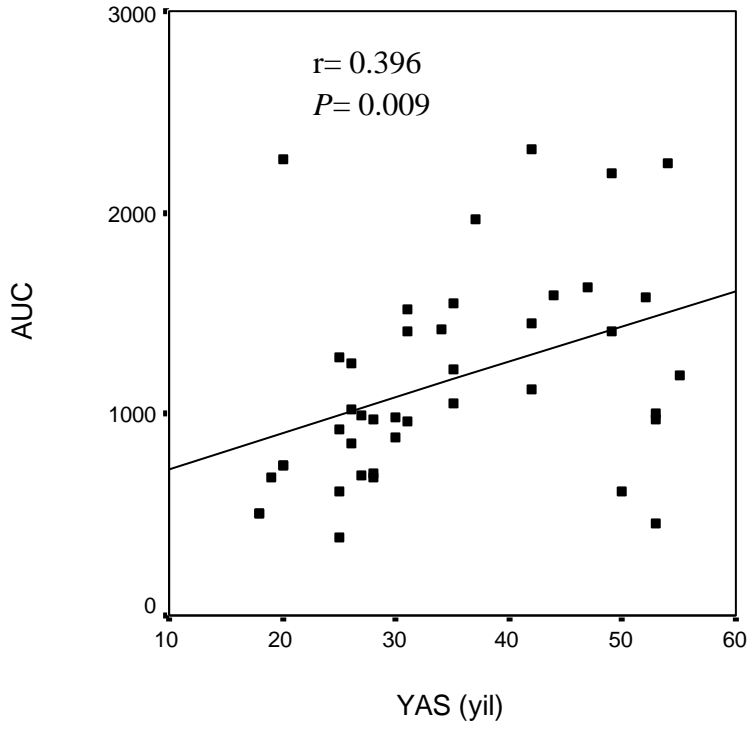


Şekil 26. Kadınlarda AUC ile TG arasındaki korelasyon grafiği

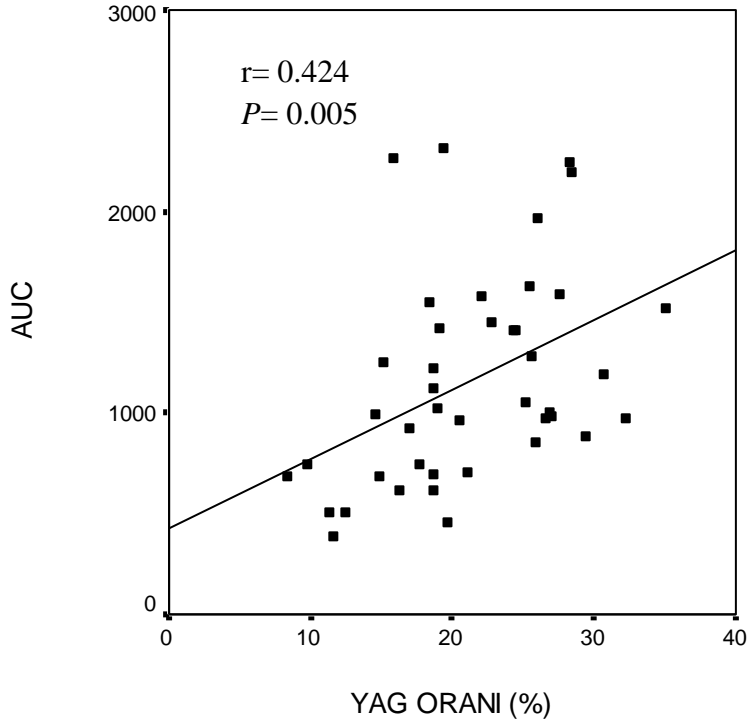
6.4.2. Erkeklerde Parametreler Arasındaki Korelasyonlar

Erkeklerde, yaş ile sırasıyla vücut kütle indeksi ($r= 0.470$, $P= 0.002$), yağ oranı ($r= 0.541$, $P= 0.002$), bel/kalça oranı ($r= 0.484$, $P= 0.001$), TK ($r= 0.549$, $P= 0.000$), LDL-K ($r= 0.541$, $P= 0.000$) ve AUC ($r= 0.396$, $P= 0.009$) arasında güçlü pozitif korelasyon, yaş ile TG arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($r= 0.331$, $P= 0.032$). Vücut kütle indeksi ile yağ oranı ($r= 0.938$, $P= 0.000$), bel/kalça oranı ($r= 0.770$, $P= 0.000$) ve AUC ($r= 0.418$, $P= 0.006$) arasında güçlü pozitif korelasyon görülmüştür. Vücut kütle indeksi TG ile pozitif korelasyon gösterirken ($r= 0.378$, $P= 0.014$) HDL-K ile negatif korelasyon göstermiştir ($r= -0.326$, $P= 0.035$). Yağ oranı ile bel/kalça oranı ($r= 0.803$, $P= 0.000$) ve AUC ($r= 0.424$, $P= 0.005$) arasında güçlü pozitif korelasyon, yağ oranı ile TG arasında pozitif korelasyon görülmüştür ($r= 0.364$, $P= 0.018$). Bel/kalça oranı ile AUC arasında pozitif korelasyon görülmüştür ($r= 0.337$, $P= 0.029$). TG sırasıyla TK ($r= 0.502$, $P= 0.001$), LDL-K ($r= 0.485$, $P= 0.001$) ve AUC ($r= 0.930$, $P= 0.000$) ile güçlü pozitif korelasyon, HDL-K ($r= -0.623$, $P= 0.000$) ile güçlü negatif korelasyon göstermiştir. TG ile CD34⁺KDR⁺ ($r= 0.360$, $P= 0.019$) ve TG ile CD34⁺KDR⁺CD133⁺ ($r= 0.388$, $P= 0.011$) arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. TK LDL-K ile güçlü pozitif korelasyon göstermiştir ($r= 0.984$, $P= 0.000$). AUC, sırasıyla TK ($r= 0.541$, $P= 0.000$), LDL-K ($r= 0.519$, $P= 0.000$) ve CD34⁺KDR⁺CD133⁺ ($r= 0.414$, $P= 0.006$) ile güçlü pozitif korelasyon, CD34⁺KDR⁺ ($r= 0.393$, $P= 0.01$) ile pozitif korelasyon ve HDL-K ($r= -0.517$, $P= 0.000$) ile güçlü negatif korelasyon göstermiştir.

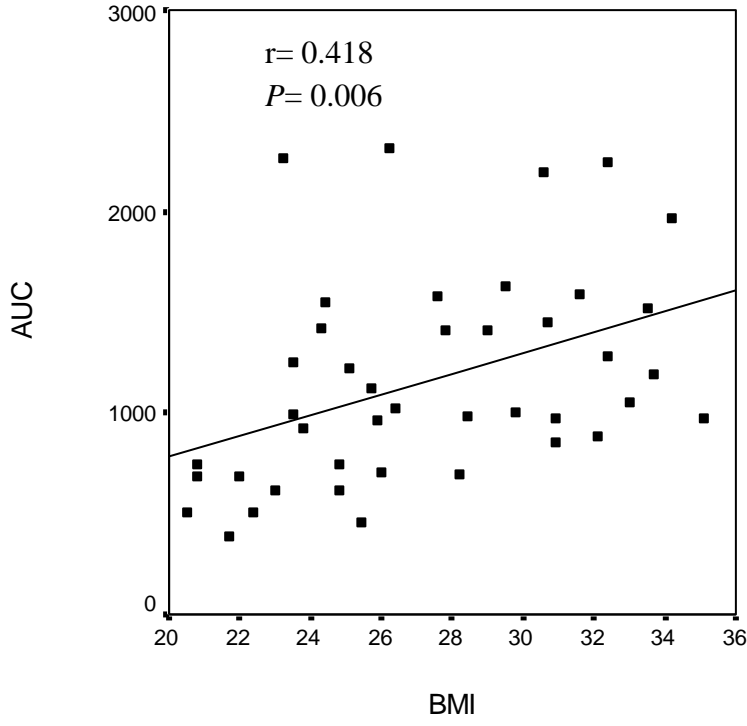
Erkeklerde AUC değerleri ile diğer parametreler arasındaki korelasyonları gösteren grafikler aşağıda sunulmuştur.



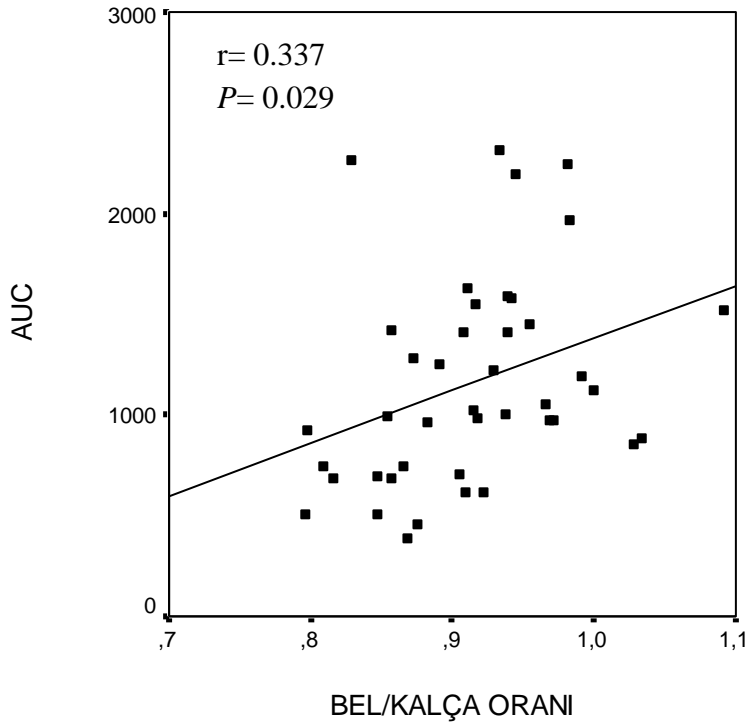
Şekil 27. Erkeklerde AUC ile yaş arasındaki korelasyon grafiği



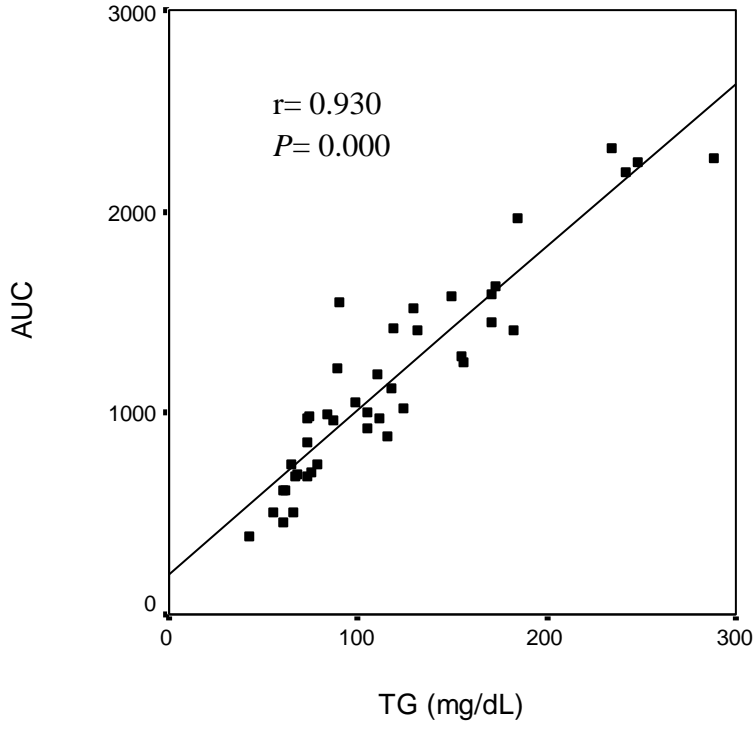
Şekil 28. Erkeklerde AUC ile yağ oranı arasındaki korelasyon grafiği



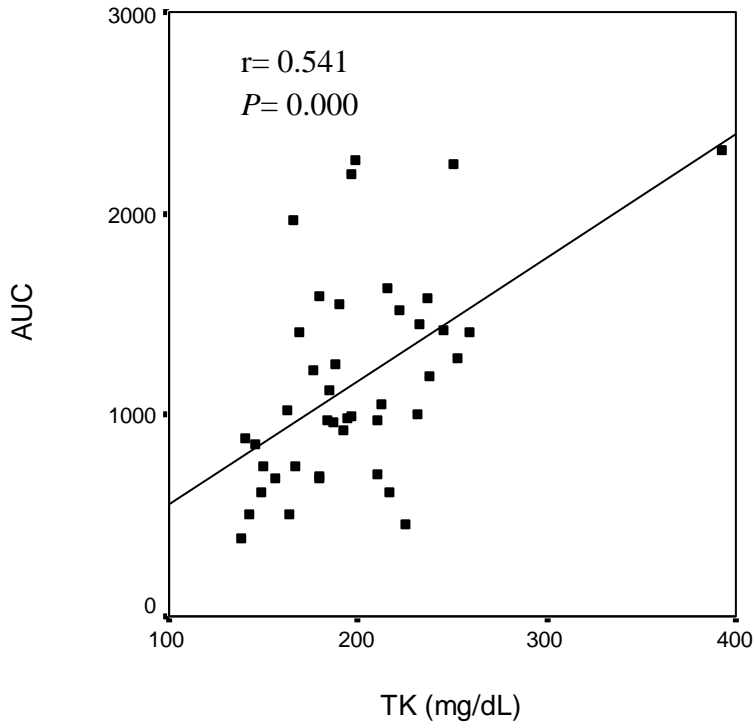
Şekil 29. Erkeklerde AUC ile BMI arasındaki korelasyon grafiği



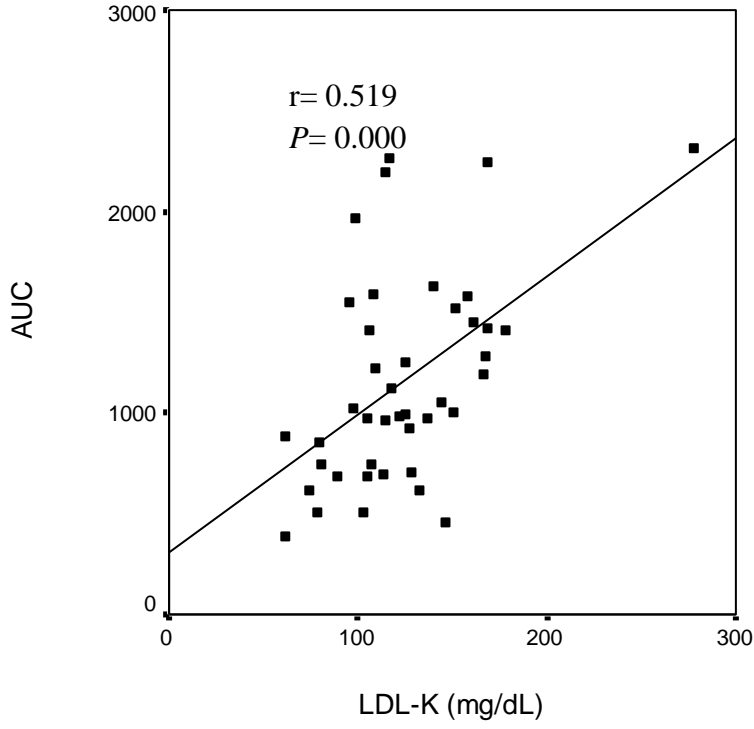
Şekil 30. Erkeklerde AUC ile Bel/kalça oranı arasındaki korelasyon grafiği



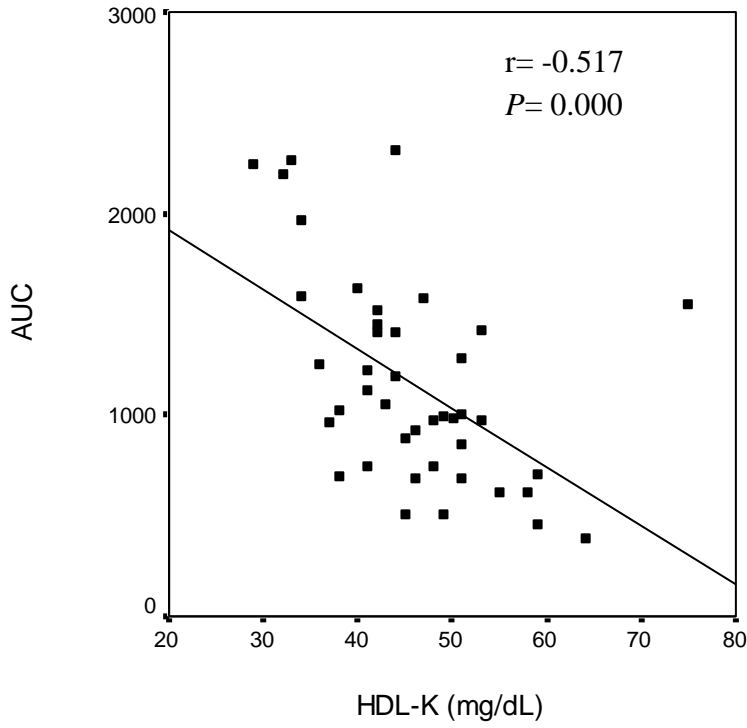
Şekil 31. Erkeklerde AUC ile TG arasındaki korelasyon grafiği



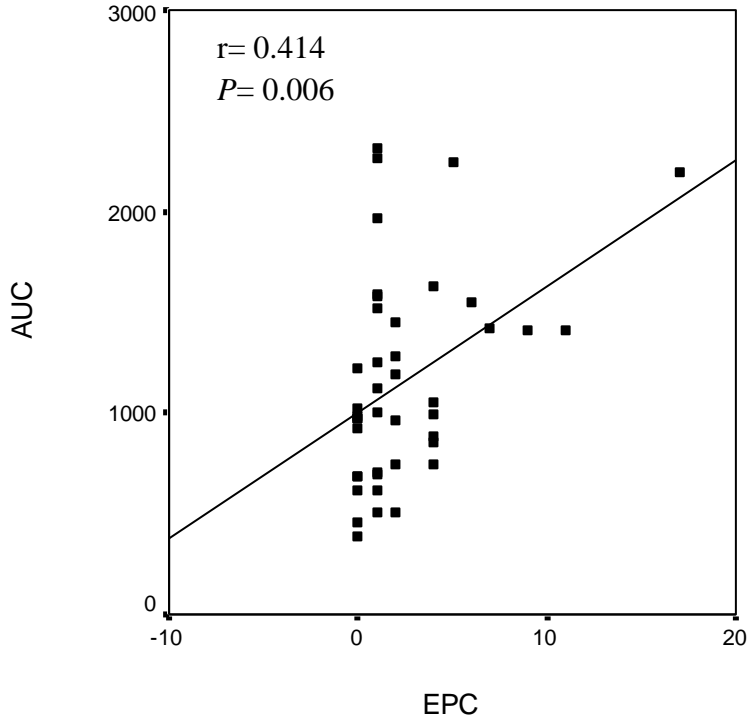
Şekil 32. Erkeklerde AUC ile TK arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 33. Erkeklerde AUC ile LDL-K arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 34. Erkeklerde AUC ile HDL-K arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 35. Erkeklerde AUC ile CD34⁺KDR⁺CD133⁺ (EPC) arasındaki korelasyon grafiği

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Son yıllardaki epidemiyolojik çalışmalar, hipertrigliserideminin, diğer faktörlerden bağımsız olarak, KVH' lar için başlı başına bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (31, 98-101). Hokanson ve Austin 46 413 erkek ve 10 864 kadının katıldığı 17 prospektif çalışmadan oluşan meta analizlerinde, açlık TG değerinin 89 mg/dL' den daha yüksek olanların KVH açısından %14 daha fazla riske sahip olduğunu vurgulamışlardır (102).

2004 yılında yayınlanan, 26 ayrı takip çalışmasından oluşan “Asia Pacific Cohort Studies Collaboration” adlı çalışmada yüksek TG düzeylerine sahip kişilerde KVH gelişme riskinin yüksek olduğu belirlenmiş ve serum TG düzeylerinin KVH için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (4). 26-45 yaşlarında 13 953 sağlıklı erkeğin katılımıyla gerçekleştirilen büyük prospektif kohort çalışması olan MELANY' de açlık TG düzeyleri başlangıçta ve 5 yıllık takip sürecinde ölçülmüştür. Buna göre; TG dağılımında beşinci dilimde olan, yüksek TG düzeyine sahip erkeklerin, en alt dilimde olan, düşük TG düzeyine sahip erkeklere göre 4.1 kat daha fazla KVH riskine sahip olduğu gösterilmiştir (103).

2010 yılı şubat ayında bilim adamı ve klinisyenlerin katılımı ile Atina' da gerçekleştirilen, postprandiyal TG' lerin klinik geçerliliği ve değerlendirilmesi üzerine yapılan panelde tokluk TG düzeylerinin KVH riski değerlendirilmesinde açlık TG düzeyleri yerine geçebileceği desteklenmiştir (104).

Şilomikronların ve şilomikron remnantlarının, aterogeneizde rol alabileceği fikri ilk olarak 1979 yılında Zilversimit tarafından ortaya atılmıştır (1). Bu olgudan sonra birçok araştırmacı postprandiyal hiperemi ve aterosklerotik hastalıklar, özellikle KVH arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar yapmıştır. Remnant lipoproteinlerin monositler, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri gibi damar yapısındaki hücreleri direkt olarak etkileyip aterogeneizde rol aldıkları yapılan çalışmalarla desteklenmektedir (105). Remnant lipoprotein partiküllerinin erken ateroskleroza başlattığı, endotel fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri olduğu, aterojenik küçük yoğun LDL ile ilişkili olduğu ve

ayrıca Faktör VII, PAI-1 ve CRP gibi protrombotik ve proinflamatuvar biyobelirteçler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1).

Yemek sonrası TG değerlerinin 8-12 saatlik süre sonunda açlık seviyesine geldiği ve toplumumuzdaki kişilerin gün içinde üç veya daha fazla günlük öğün tükettiği düşünüldüğünde, günün yaklaşık 18 saat gibi büyük bir kısmı postprandiyal TG düzeylerinde geçirilmektedir. Dolayısı ile kişiler aterojenik yapısı yüksek olan postprandiyal lipemi tablosuyla günün büyük bir kısmında karşı karşıya kalmaktadırlar. Özellikle yüksek postprandiyal TG düzeyine sahip olan kişilerin bu aterojenik partiküllere ve etkilere daha yoğun maruz kalacağı ve etkileneceği kaçınılmazdır (38).

Postprandiyal lipeminin değerlendirilip, bu durumun, ateroskleroz gelişimi mekanizmasında rolü olduğu kanıtlanan EPC'ler ile arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladığımız bu çalışmada 42 erkek ve 42 kadın olmak üzere toplam 84 sağlıklı gönüllü birey yer almıştır. Postprandiyal lipemi düzeyinin belirlenebilmesi için şahıslara toplumsal gıda tüketim çeşidi ve tolere edebilirlik göz önünde bulundurularak, OTTT uygulanmıştır.

TG düzeyleri, tokluk durumuna çok fazla değişiklik gösterdiğinden, postprandiyal lipemik cevabın standart olarak ölçülebilmesi için OTTT geliştirilmiştir. Bunun için farklı çalışmalarda, farklı yağlı yiyecekler kullanılmıştır (106). Kullanılması gereken toplam yağ miktarını belirleyebilmek için sağlıklı gönüllüler üzerinde doza bağlı çalışmalar yapılmıştır (107-109). Bu çalışmalarda çok düşükten (5 g), orta düzeye (30-70 g), ve çok yükseğe (140 g) doğru değişen miktarlarda yağ kullanılmış ve orta düzeydeki miktarların kullanılmasıyla postprandiyal TG değerlerinin altı saatlik bir zaman diliminde çan eğrisi gösterdiği bulunmuştur. Sağlıklı kişilerle yapılan 113 klinik çalışmanın yer aldığı meta analiz verilerine göre, OTTT' nin 70-80 g yağ içermesi gerektiği rapor edilmiştir (110). Birçok insanın normal günlük tüketimi düşünüldüğünde bu miktar tolere edilebilir bir miktar olmaktadır (111). Yaptığımız çalışmada, literatürle uyumlu olarak uyguladığımız OTTT' de kullandığımız test yiyeceği toplamda 80 g yağ içermektedir.

OTTT ile postprandiyal lipemik cevabı belirleyebilmek için test öncesi ve test sonrasında kan örnekleri alınıp TG düzeylerinin ölçülmesi gerekmektedir. Sağlıklı kişilerle yapılan 113 klinik çalışmanın yer aldığı meta analiz verilerine göre, OTTT'nden sonraki 4. ve 6. saatlerdeki TG konsantrasyonları postprandiyal lipemik cevabı temsil etmektedir (110). Daha önce yapılan çalışmalar ile de postprandiyal TG cevabın en iyi göstergesinin 4. saatteki TG konsantrasyonları olduğu gösterilmiştir (6, 112). Büyük çalışmalarından biri olan “Women’s Health Study” prospektif kohort çalışmasında postprandiyal 2. ve 4. saatlerde ölçülen TG değerlerinin KVH riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5). “Copenhagen City Heart Study” prospektif çalışmasında TG düzeylerinin postprandiyal 4. saatte en yüksek seviyeye ulaştığı rapor edilmiştir (6). 2010 yılında yapılan uzman paneline göre, özellikle büyük gruplarla yapılan çalışmalarda, test sonrası bir noktada kan almanın bu işlemi kolaylaştıracağı, bu nokta için de en uygunu postprandiyal TG ölçümünü en iyi şekilde yansıtabilecek olan test sonrası 4. saat olacağı önerilmiştir (104). Yaptığımız çalışmada, kan örnekleri OTTT' i öncesinde ve OTTT sonrası 2. 4. ve 6. saatlerde alındı.

Çalışmada, antropometrik değerler erkeklerde, kadınlardan anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Açlık lipid parametreleri kıyaslandığında da kadın ve erkeklerde anlamlı farklılıklar görülmektedir. Özellikle HDL-K düzeyleri beklenildiği üzere ve literatürle uyumlu olarak kadınlarda erkeklerden daha yüksektir (41).

Yaptığımız çalışmada, postprandiyal TG düzeyleri kadınlarda erkeklere göre daha düşük bulunmuştur. Bu literatürle de örtüşen bir sonuçtur. Kadın ve erkeklerde tokluk TG düzeyleri ve KVH’ lardan ölüm riski arasındaki ilişkinin incelendiği, yaşları 20 ila 50 arasında değişen, toplamda 86 261 kişinin katıldığı “Norwegian Counties Study” adlı çalışmada da aynı şekilde, kadınların postprandiyal TG düzeyleri erkeklere göre düşük bulunmuştur (3). Tokluk TG düzeyleri ve kalp krizi geçirme riski arasındaki ilişkinin incelendiği Copenhagen çalışmasında da aynı yönde bulgular elde edilmiştir (6).

Zamana bağlı TG düzeylerinin değişimini gösteren grafikten elde edilen AUC değerleri de, beklendiği üzere kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak düşüktür.

Birçok çalışmada KVH riski ile TG'ler arasındaki ilişki kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (3, 6, 113, 114). Toplamda 7 587 kadın ve 6 394 erkeği içeren 26 yıllık prospektif takip çalışması olan "Copenhagen" çalışmasında multivaryant analiz sonrası açlık TG düzeylerinin her iki cinste de gelişecek vasküler olaylar için önemli bir belirleyicilik gösterdiği bulunmuştur. Alt grup analizlerinde bu etkilerin kadınlarda daha belirgin olduğu tespit edilmiştir. Copenhagen bulgularında, en yüksek risk, en yüksek postprandiyal TG düzeyi olan (5 mmol/L= 442 mg/dL) kişiler arasında gözlenmiştir (6). Aynı şekilde 26 509 sağlıklı Amerikan kadınının katılımıyla gerçekleştirilen "Women's Health Study cohort" çalışmasında da, 11 yıl süreyle miyokardial infarktüs, stroke, koroner revaskülarizasyon işlemleri ve kardiyovasküler ölümler değerlendirilmiştir (5). Analizlerde, hem açlık hem de tokluk TG düzeylerinin, yaş, kan basıncı, sigara içimi ve hormon replasman tedavisi faktörleri göz önüne alınıp düzeltildiğinde, gelişecek kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bir sonraki düzeyde kolesterol ve HDL kolesterol düzeltmeleri yapıldığında, açlık TG düzeylerindeki bu ilişkinin oldukça zayıfladığı gözlenmiştir. Oysa tokluk TG düzeyleri tüm parametreler göz önüne alınıp düzeltildiğinde bile gelişecek kardiyovasküler olaylarla kuvvetli bağımsız bir ilişki gösterdiği belirlenmiştir. Postprandial 4. saatteki bulguların kardiyovasküler olaylarla en kuvvetli ilişkiyi göstermektedir.

Yaptığımız çalışmada, zamana bağlı TG değişimini gösteren ve postprandiyal lipemi değerlendirmesini yansıtan AUC değerleri, kadın ve erkeklerde anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Bu, yapısal ve hormonal etkenler düşünüldüğünde beklenen bir sonuçtur. Gruplar arasında daha sağlıklı bir kıyaslama yapabilmek için erkekleri ve kadınları, kendi aralarında, üç gruba ayırarak inceledik. Buna göre, AUC değerleri göz önüne alınarak yapılan bu gruplamada, kadınlarda her üç grup arasında antropometrik değerler açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Lipid parametrelerine bakıldığında ise, TG, TK ve LDL- K üç grup arasında anlamlı olarak farklı iken, HDL-K düzeyi, beklenildiği üzere, alt grupta diğer iki gruba göre yüksek olup, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çok daha fazla sayıda katılımcı ile gerçekleştirilen "Women's Health Study" adlı çalışmada, toplam 6 391 katılımcı, tokluk TG düzeylerine göre üç ayrı gruba bölünmüştür. Bu üç grup biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılmıştır. Buna göre; TK ve LDL-K düzeyleri üst grupta alt gruba göre

yüksekken, HDL-K düzeyleri üst grupta alt gruba göre düşük bulunmuştur (5). Çalışma sonucu elde edilen bulgular bu çalışma ile benzerlik göstermektedir. Büyük prospektif çalışmalardan biri olan “Norwegian Counties Study” adlı çalışmada 42 600 kadın ve 43 641 erkek, TG düzeyleri ve KVH riski açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, kadınlar ve erkekler TG düzeylerine göre beş ayrı gruba ayrılmıştır. Kadınların gruplar arası biyokimyasal parametreler açısından değerlendirilmelerine bakıldığında, TG seviyesinin yüksek olduğu gruplarda TK düzeylerinin de yüksek olduğu görülmektedir (3). Yaptığımız çalışmada da benzer yönde bulgular elde edilmiştir. Kadınlarda parametreler arası korelasyonlar incelendiğinde açlık TG düzeyleri ile TK ve LDL-K arasında güçlü pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Ayrıca, açlık TG düzeyleri ile postprandiyal lipemik cevabı yansıtan AUC değerleri arasında görülen güçlü pozitif korelasyon, açlık TG düzeyi yüksek olan kişilerin postprandiyal lipemik cevabının da bozulmuş olabileceğini göstermektedir. “Copenhagen City Heart Study” adlı çalışmada ise toplam 7 587 kadın katılımcı, TG düzeylerine göre dört gruba ayrılarak değerlendirilmiş, üst grubun TK düzeyleri alt gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (6). Wojczynski ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise normal ve hipertrigliseridemik kadın ve erkek bireyler karşılaştırılmış, hipertrigliseridemik bireylerde, normal trigliseridemik bireylere göre LDL-K anlamlı olarak yüksekken, HDL-K anlamlı olarak düşük bulunmuştur (115).

Yaptığımız çalışmada, metabolik sendrom kriterlerinden olan bel ve kalça çevresi de ölçülerek açlık ve tokluk TG düzeyleri ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Buna göre kadınlarda, bel/kalça çevresi oranı hem açlık TG düzeyi hem de postprandiyal lipemik cevabı yansıtan AUC ile pozitif korelasyon göstermiştir. Erkeklerde ise bel/kalça çevresi oranı açlık TG düzeyi ile korelasyon göstermezken AUC ile pozitif korelasyon göstermiştir. Oka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, benzer olarak, açlık ve tokluk TG düzeyleri ile bel çevresi arasındaki ilişki değerlendirilmiş, hem kadınlarda hem de erkeklerde bel çevresinin açlık ve tokluk TG düzeylerinin her ikisi ile de pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (116). Yapılan çoklu regresyon analizine göre de bel çevresi ile tokluk TG düzeyleri arasındaki ilişkinin açlık TG düzeylerine göre daha kuvvetli olduğu rapor edilmiştir (116).

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

Çalışmaya katılan erkekler AUC değerlerine göre üç gruba ayrılıp incelendiğinde, gruplar arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu nedenle sonuçları yaş faktöründen bağımsız olarak yorumlayabilmek için erkekleri ve kadınları yaşlarına göre üç gruba ayırarak inceledik. Buna göre, erkeklerde BMI, vücut yağ oranı, açlık ve tokluk TG değerleri, TK ve LDL-K değerlerinin yaşla birlikte arttığı, HDL-K değerinin ise azaldığı bulgusu ortaya çıkmıştır.

Erkeklerde de kadınlarda olduğu gibi açlık TG değerleri ile postprandiyal lipemik cevabı yansıtan AUC arasında çok güçlü pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu durum, açlık TG düzeyleri yüksek olan kişilerin aynı zamanda postprandiyal lipemik cevaplarının da bozulmuş olabileceği düşüncesini destekler niteliktedir. Kolovou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı, hipertansif ve metabolik sendromlu erkekler postprandiyal lipemik cevap açısından kıyaslanmış, buna göre metabolik sendromlu grubun diğer iki gruba göre farklı bir cevabı olduğu bulunmuştur (117). Yapılan doğrusal regresyon analizi sonucu açlık TG düzeyindeki her 1 mg/dL’ lik artışın, AUC

değerinde 8.462 mg/dL/saat kadar bir artışa sebep olduğu bulunmuştur. Bu da bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Bu çalışmaya göre metabolik sendromlu grubun açlık TG düzeyi sağlıklı bireylere göre %129 oranında daha yüksektir.

Endotel disfonksiyonunun aterosklerozun erken belirteçlerinden biri olduğu bilinmektedir. Endotelyum kendi kendini yenileyebilme kapasitesine sahiptir (18). Son yıllarda, endotel dokusunun tamirinin sadece oradaki lokal hücrelerle değil, dolaşımdaki hücrelerle de gerçekleştirildiği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (18). Kemik iliği kaynaklı olan bu hücreler endotelyal progenitör hücrelerdir.

Endotelyal progenitör hücrelerin çalışmalarda değerlendirilebilmesi için karakterizasyonları önemlidir. Günümüzde yapılan çalışmalarda EPC'lerin belirlenmesi için altın standart akım sitometrik yöntemdir. Farklı çalışmalarda farklı karakterizasyonlar yapılmakla birlikte kabul görmüş olan CD34⁺KDR⁺ hücrelerin EPC olarak tanımlanmasıdır (57). Bunun yanında kemik iliğinden yeni salgılanan EPC'lerin erken EPC, dolaşımdaki EPC'lerin geç EPC olarak sınıflandırılmaktadır. Buna göre, CD34⁺KDR⁺ hücrelerin dolaşımdaki olgunlaşmış olan geç EPC'ler için kullanıldığı, CD34⁺KDR⁺CD133⁺ hücrelerin ise henüz salgılanmış, olgunlaşmamış erken EPC'leri temsil ettiği de çalışmalarla desteklenmiştir (57). Postprandiyal TG düzeylerine göre üç gruba ayırdığımız erkek ve kadınların EPC düzeylerini belirlediğimiz bu çalışmada biz de literatürle uyumlu olarak CD34, KDR ve CD133 yüzey antijenlerine sahip hücreleri değerlendirdik. Buna göre çalışmamızda, hem CD34⁺KDR⁺ hücreler, hem de CD34⁺KDR⁺CD133⁺ hücreler ayrı ayrı tespit edilmiş ve değerlendirilmiştir.

Çeşitli çalışmalar dolaşımdaki EPC'lerin klasik kalp-damar hastalığı risk faktörleri varlığında azaldığını göstermiştir. Hatta yaş ve cinsiyet gibi değiştirilemez risk faktörlerinin de EPC sayısını etkilediği yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Buna göre ileri yaştaki kişilerin genç yaştakilere göre ve erkeklerin kadınlara göre daha az sayıda CD34⁺KDR⁺ hücreye sahip olduğu tespit edilmiştir (95). Bu fenomene göre, EPC sayısı, fertil kadınların KVH riskinden korunmalarının açıklanmasında bir faktör olabilmektedir (95). Tüm bunlara göre, EPC sayısı düşük olan kişilerde KVH görülme riskinin daha yüksek olduğu iddia edilebilmektedir. Çünkü bu kişilerde endotel onarımı

ve telafi edici anjiogenez bozulmuş durumdadır. Hill ve arkadaşları (88) EPC ile endotel fonksiyonu arasında direkt korelasyon olduğunu gösteren ilk gruptur. Yapılan bu çalışmada endotel fonksiyonu akım aracılı dilatasyon tekniği ile değerlendirilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalar da bu korelasyonu destekler niteliktedir (118-122). Ayrıca, ateroskleroz oluşumunun erken göstergesi olan intima-medya kalınlığının, sağlıklı kişilerde, CD34⁺KDR⁺ hücreler ile ilişkili olduğu ve bu ilişkinin CRP düzeyleri ve Framingham risk faktörlerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir (123,124).

Remnant lipoproteinlerin de endotel disfonksiyonu ve dolayısıyla ateroskleroz için bir risk faktörü olduğu ve EPC' lerin damar duvarı homeostazisinde ve aterosklerozun azaltılmasında çok önemli bir rolü olduğu, aterosklerozun “injüriye cevap” hipotezi, “EPC aracılıklı injürinin tamiri” olarak yeniden düzenlenerek ileri sürüldüğü göz önüne alınarak, postprandiyal lipemi ve dolaşımdaki EPC sayısı arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladığımız bu çalışmada kadın ve erkeklerde periferik kandaki EPC sayısını belirledik. Literatürde, postprandiyal lipemi ve EPC' ler ile ilgili yapılmış *in vivo* bir çalışma olmamakla beraber Liu L. ve arkadaşları 2007 yılında remnant benzeri partiküllerin EPC' leri yaşlandırmak yoluyla ateroskleroz oluşumuna sebep olabileceği fikrini ortaya atmışlar (19), 2009 yılında yayınladıkları çalışma ile de ilk olarak *in vitro* ortamda remnant benzeri partiküllerin, EPC'lerin adezyon, migrasyon ve proliferasyon kapasitesini azalttığını göstermişlerdir (20). Bu çalışmada periferik kandan elde edilen mononükleer hücreler, hücre kültürü ortamında çoğaltılmış ve daha sonra tokluk kanından elde edilen remnant lipoproteinler bu hücre kültürü ortamına eklenmiştir. Kültür ortamından alınan örneklerde yapılan biyokimyasal analizler ile EPC' lerin remnant lipoproteinlerle muamele sonrası yaşlandıkları gözlenmiştir. Çalışmamızda, kişilerin OTTT' ye cevabı ölçülüp bu kişilerin periferik kan EPC sayıları belirlendi. Buna göre; çalışmaya katılan kadın ve erkek bireylerde EPC sayıları açısından, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Remnant lipoproteinler ile EPC sayısı arasındaki değerlendirmeyi yapabilmek için de kadın ve erkekler ayrı ayrı, TG cevaplarına göre gruplara ayrılarak EPC sayılarına bakıldı. Buna göre; postprandiyal TG düzeylerine göre üç gruba ayrılan kadınlarda, üst ve alt grup arasında EPC sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Kadınlarda postprandiyal TG seviyelerinin daha düşük ve birbirine daha yakın olması,

HDL-K düzeylerinin yüksek olması ve ateroskleroz görülme olasılığı açısından erkeklerin daha fazla riske sahip olması bu durumu açıklayabilmektedir. Yapılan çalışmalarda HDL' nin EPC sayısını ve aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (91, 125).

Çalışmadaki erkekler de aynı şekilde postprandiyal TG düzeylerine göre ayrılarak EPC sayıları açısından değerlendirilmiştir. Buna göre; üst gruptaki EPC düzeyleri orta ve alt gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Postprandiyal TG seviyesinin yüksek olduğu üst grupta, remnant partiküller daha uzun süre dolaşımında kalmakta, dolayısıyla bu grupta ateroskleroza yatkınlık daha fazla olmaktadır. Literatürden yola çıkarak ateroskleroz yatkınlığının fazla olduğu bu grupta EPC sayısının diğer gruplara göre düşük olması beklenmektedir. Bu durumda bulduğumuz bu sonuç literatürle örtüşmemektedir. Fakat EPC' lerin kalp krizi, inme gibi akut olaylarda dolaşımdaki sayılarının arttığı da çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (74-77). Dolayısıyla buradan yola çıkarak, TG cevabın ve ateroskleroz riskinin yüksek olduğu grupta EPC sayısının anlamlı olarak artmış olması mevcut hasara yanıt olarak gelişen bir durumun varlığını akıllara getirmektedir. KVH ve EPC sayısı arasındaki ters orantının bilinmesine rağmen yapılan bir çalışmada bu durumun tam zıttı bir sonuç elde edilmiştir (126). Guven ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, kardiyak kateterizasyon yapılan 48 hasta yer almış ve bu kişilerden alınan kan örneklerinde EPC sayıları ölçülmüştür. Hastalar, yapılan anjiyografi ile KAH derecelerine göre sınıflandırılmış ve her bir grubun EPC sayısı değerlendirilmiştir. Buna göre; KAH' nın şiddeti arttıkça buna paralel olarak EPC sayısında da devamlı bir artış olduğu gösterilmiştir (126).

Shintani ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Akut MI geçiren hastalar ile kontrol grubunu CD34⁺ mononükleer hücreler açısından karşılaştırmışlardır (74). Buna göre CD34⁺ hücrelerin Akut MI geçiren grupta anlamlı olarak yüksek olduğu ve kültüre edilen bu hücrelerin seviyelerinin 7. günde en yüksek noktaya ulaştığı, kontrol grubunda ise herhangi bir değişimin olmadığı gözlenmiştir. Yine bu çalışmada CD34⁺ hücrelerin yanında, plazma VEGF düzeyleri de ölçülmüştür. EPC' lerin kemik iliğinden dolaşıma verilmesini sağlayan faktörlerden biri olan VEGF, benzer olarak akut MI geçiren hastalarda yüksek bulunmuş ve 7. günde en yüksek plazma düzeyine ulaşmıştır. Bizim çalışmamızda da VEGF ve yine EPC'lerin dolaşıma verilmesini tetikleyen bir

diğer faktör, MMP-9 düzeyleri değerlendirilmiştir. Buna göre; MMP-9 düzeyleri kadın ve erkekler arasında farklı değilken, VEGF düzeyleri erkeklerde, kadınlara göre yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlıdır. Kadınların ve erkeklerin alt gruplarına bakıldığında, gruplar arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Erkeklerin AUC değeri en yüksek olan üst grupta VEGF düzeyleri EPC sayılarıyla uyumlu olarak, diğer iki gruba göre daha yüksek olmakla beraber VEGF düzeylerinde görülen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

AUC düzeylerine göre üç gruba ayrılan erkeklerde gruplar arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olması, EPC sayısının yaşa bağlı olarak değişmiş olabileceği düşüncesini akıllara getirebilir. Bu faktörü ortadan kaldırabilmek için erkekleri yaşlarına üç gruba ayırarak, gruplar arasında EPC sayını kıyasladık. Buna göre CD34⁺KDR⁺ hücrelerin ve CD34⁺KDR⁺CD133⁺ hücrelerin sayısının yaş ile değişmediği sonucuna varılmıştır. Buna göre EPC sayısı yaş faktöründen bağımsız olarak, postprandiyal lipemik cevaba göre değişmiştir. Bu cevabı yansıtan AUC değerinin en yüksek olduğu grupta EPC sayısının diğer gruplara göre daha fazla olduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak; postprandiyal TG düzeyleri kadınlarda erkeklere göre daha düşük bulunmuştur. Yapılan çalışmalarla remnant benzeri partiküllerin EPC yaşlanmasına ve aktivitelerinin azalmasına sebep olduğu gösterilmiş, bizim çalışmamızda ise, postprandiyal TG düzeylerinin en yüksek olduğu erkeklerin üst grubunda EPC sayısı en yüksek bulunmuştur. Bu durum, EPC sayısının ateroskleroza daha yatkın olan bu grupta hasara yanıt olarak artmış olabileceği düşüncesiyle açıklanabilmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Zilversmit DB (1979). Atherogenesis: A post-prandial phenomem. *Circulation* 60:473-485.
2. Jackson Kim G, Poppitt Sally D, Minihane Anne M (2012). Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: Interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants. *Atherosclerosis* 220:22-33.
3. Lindman AS, Veierød MB, Tverdal A, Pedersen JI, Selmer R (2010). Nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular death in men and women from the Norwegian Counties Study. *Eur J Epidemiol* 25: 789–798.
4. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (2004). Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific Region. *Circulation* 110: 2678-2686.
5. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM (2007). Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 298(3): 309-316.
6. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Hansen AT (2007). Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 298(3): 299-308.
7. Van Oostrom AJ, Sijmonsma TP, Verseyden C, Jansen EH, Koning EJ, Rabelink TJ, Cabezas MC (2003). Postprandial recruitment of neutrophils may contribute to endothelial dysfunction. *J Res* 44: 576–583.
8. Norata GD, Grigore L, Raselli S, Redaelli L, Hamsten A, Maggi F, Eriksson P, Catapano AL (2007). Post-prandial endothelial dysfunction in hypertriglyceridemic subjects: molecular mechanisms and gene expression studies. *Atherosclerosis* 193:321-327
9. Alipour A, Elte JW, van Zaanen HC, Rietveld AP, Cabezas MC. (2007). Postprandial inflammation and endothelial dysfunction. *Biochem Soc Trans* 35:466-469.
10. Mudau M, Genis A, Lochner A, Strijdom H (2012). Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr* 23(4): 222-231.
11. Urbich C, Dimmeler S (2004). Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res* 95(4)343-53.
12. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzenbichler B, Schatteman G, Isner JM (1997). Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 275(5302):964-7.

13. Kawamoto A, Losordo DW (2008). Endothelial progenitor cells for cardiovascular regeneration. *Trends Cardiovasc Med.* 18(1):33-7.
14. Takahashi T, Kalka C, Masuda H, Chen D, Silver M, Kearney M, Magner M, Isner JM, Asahara T (1999). Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat Med* 5(4):434-8.
15. Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, Tepper OM, Bastidas N, Kleinman ME, Capla JM, Galiano RD, Levine JP, Gurtner GC (2004). Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat Med* (8):858-64.
16. Wu Y, Ip JE, Huang J, Zhang L, Matsushita K, Liew CC, Pratt RE, Dzau VJ (2006). Essential role of ICAM-1/CD18 in mediating EPC recruitment, angiogenesis, and repair to the infarcted myocardium. *Circ Res* 99(3):315-22.
17. Duan H, Cheng L, Sun X, Wu Y, Hu L, Wang J, Zhao H, Lu G (2006). LFA-1 and VLA-4 involved in human high proliferative potential-endothelial progenitor cells homing to ischemic tissue. *Thromb Haemost* 96(6):807-15.
18. Fadini GP, Agostini C, Sartore S, Avogaro A (2007). Endothelial progenitor cells in the natural history of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 194(1):46-54.
19. Pu DR, Liu L (2007). Remnant like particles may induce atherosclerosis via accelerating endothelial progenitor cells senescence. *Med Hypotheses* 69(2):293-6.
20. Liu L, Wen T, Zheng XY, Yang DG, Zhao SP, Xu DY, Lü GH (2009). Remnant-like particles accelerate endothelial progenitor cells senescence and induce cellular dysfunction via an oxidative mechanism. *Atherosclerosis* 202(2):405-14.
21. James Scott (2004). Pathophysiology and biochemistry of cardiovascular disease. *Curr Opin Genet Dev* (3):271-9.
22. Greaves DR, Channon KM (2002). Inflammation and immune responses in atherosclerosis. *Trends Immunol* 23(11):535-41.
23. Neuzil J, Weber C, Kontush A (2001). The role of vitamin E in atherogenesis: linking the chemical, biological and clinical aspects of the disease. *Atherosclerosis* 157(2):257-83.
24. Packard RR, Libby P (2008). Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 54(1):24-38.

25. Wu JT, Wu LL (2006). Linking inflammation and atherogenesis: Soluble markers identified for the detection of risk factors and for early risk assessment. *Clin Chim Acta* 366(1-2):74-80.
26. Libby P, Ridker PM, Hansson GK (2011). Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 473(7347):317-25.
27. Kaperonis E.A, Liapis CD, Kakisis JD, Dimitroulis D, Papavassiliou VG (2006). Inflammation and Atherosclerosis. *Eur. J Vasc Endovasc Surg* 31: 386-393.
28. Musunuru K. (2010). Atherogenic dyslipidemia: cardiovascular risk and dietary intervention. *s* 45(10):907-14.
29. Suchy D, Łabuzek K, Stadnicki A, Okopień B (2011). Ezetimibe-a new approach in hypercholesterolemia management. *Pharmacol Rep* 63(6):1335-48.
30. Goldberg IJ, Eckel RH, McPherson R (2011). Triglycerides and heart disease: still a hypothesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31(8):1716-25.
31. Fujioka Y, Ishikawa Y (2009). Remnant lipoproteins as strong key particles to atherogenesis. *J Atheroscler Thromb*.16(3):145-54.
32. Nakajima K, Nakano T, Tokita Y, Nagamine T, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Stanhope KL, Havel PJ, Okazaki M, Ai M, Tanaka A (2011). Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs chylomicrons. *Clin Chim Acta* 412(15-16):1306-18.
33. O'Keefe JH, Bell DS (2007). Postprandial hyperglycemia/hyperlipidemia (postprandial dysmetabolism) is a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 100(5):899-904.
34. Kannel WB, Vasan RS (2009). Triglycerides as vascular risk factors: new epidemiologic insights. *Curr Opin Cardiol* 24(4):345-50.
35. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF (2011). Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 32(11):1345-61.
36. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G (2011). Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol* 9(3):258-70.

37. Mihas C, Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G (2011). Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol* 9(3):271-80.
38. Mohanlal N, Holman RR (2004). A standardized triglyceride and carbohydrate challenge: the oral triglyceride tolerance test. *Diabetes Care* 27: 89-94.
39. Weiss EP, Fields DA, Mittendorfer B, Haverkort MA, Klein S (2008). Reproducibility of postprandial lipemia tests and validity of an abbreviated 4-hour test. *Metabolism* 57(10):1479-85.
40. Mirea O, Donoiu I, Pleşea IE (2012). Arterial aging: a brief review. *Rom J Morphol Embryol.* 53(3):473-7.
41. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (2008) *Fundamentals of Clinical Chemistry*, 6th Edition, Tietz, 402-431.
42. Kharbanda RK, Deanfield JE (2001). Functions of the healthy endothelium. *Coron Artery Dis* 12(6):485-91.
43. Vita JA (2011). Endothelial function. *Circulation* 124(25):906-12.
44. Ansar S, Koska J, Reaven PD (2011). Postprandial hyperlipidemia, endothelial dysfunction and cardiovascular risk: focus on incretins. *Cardiovasc Diabetol* 10:61.
45. Versari D, Daghini E, Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S (2009). Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care* 32 Suppl 2:S314-21.
46. Tardif Jean-Claude, Yang Ju (2009). Prevention of endothelial dysfunction with pure heart rate reduction. *Medicographia* 31:420-427.
47. Zheng XY, Liu L (2007). Remnant-like lipoprotein particles impair endothelial function: direct and indirect effects on nitric oxide synthase. *J Lipid Res* 48(8):1673-80.
48. Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD (1997). Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol* 79(3):350-4.
49. Dalla-Riva J, Garonna E, Elliott J, Botham KM, Wheeler-Jones CP (2010). Endothelial cells as targets for chylomicron remnants. *Atheroscler Suppl* 11(1):31-7.
50. Wilhelm MG, Cooper AD (2003). Induction of atherosclerosis by human chylomicron remnants: a hypothesis. *J Atheroscler Thromb* 10(3):132-9.

51. Cohn JS (2006). Postprandial lipemia and remnant lipoproteins. *Clin Lab Med* 26: 773-786.
52. Jagla A, Schrezenmeir J (2001). Postprandial triglycerides and endothelial function. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109:S533-47.
53. Burdge GC, Calder PC (2005). Plasma cytokine response during the postprandial period: a potential causal process in vascular disease? *Br J Nutr* 93:3-9.
54. Folkman J, Shing Y (1992). Angiogenesis. *J Biol Chem* 267(16):10931-4.
55. Risau W, Sariola H, Zerwes HG, Sasse J, Eklom P, Kemler R, Doetschman T (1988). Vasculogenesis and angiogenesis in embryonic-stem-cell-derived embryoid bodies. *Development* 102(3):471-8.
56. Tekeli S, Özgür, Emerk K (2007). Endothelial Progenitor Cells. *Marmara Medical Journal* 20(1);59-65.
57. Möbius-Winkler S, Höllriegel R, Schuler G, Adams V (2009). Endothelial progenitor cells: implications for cardiovascular disease. *Cytometry A* 75(1):25-37.
58. Cesari F, Gori AM, Romagnuolo I, Abbate R (2012). Endothelial progenitor cells and vascular health: effects of lifestyle's modifications *Monaldi Arch Chest Dis* 78(2):66-72.
59. Leone AM, Valgimigli M, Giannico MB, Zaccone V, Perfetti M, D'Amario D, Rebuzzi AG, Crea F (2009). From bone marrow to the arterial wall: the ongoing tale of endothelial progenitor cells. *Eur Heart J* 30(8):890-9.
60. Scheubel RJ, Zorn H, Silber RE, Kuss O, Morawietz H, Holtz J, Simm A (2003). Age-dependent depression in circulating endothelial progenitor cells in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 42(12):2073-80.
61. Heiss C, Keymel S, Niesler U, Ziemann J, Kelm M, Kalka C (2005). Impaired progenitor cell activity in age-related endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 45(9):1441-8.
62. Thum T, Hoerber S, Froese S, Klink I, Stichtenoth DO, Galuppo P, Jakob M, Tsikas D, Anker SD, Poole-Wilson PA, Borlak J, Ertl G, Bauersachs J (2007). Age-dependent impairment of endothelial progenitor cells is corrected by growth-hormone-mediated increase of insulin-like growth-factor-1. *Circ Res* 100(3):434-43.

63. Strehlow K, Werner N, Berweiler J, Link A, Dirnagl U, Priller J, Laufs K, Ghaeni L, Milosevic M, Böhm M, Nickenig G (2003). Estrogen increases bone marrow-derived endothelial progenitor cell production and diminishes neointima formation. *Circulation* 107(24):3059-65.
64. Rehman J, Li J, Parvathaneni L, Karlsson G, Panchal VR, Temm CJ, Mahenthiran J, March KL (2004). Exercise acutely increases circulating endothelial progenitor cells and monocyte-/macrophage-derived angiogenic cells. *J Am Coll Cardiol* 43(12):2314-8.
65. Laufs U, Werner N, Link A, Endres M, Wassmann S, Jürgens K, Mische E, Böhm M, Nickenig G (2004). Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation* 109(2):220-6.
66. Laufs U, Urhausen A, Werner N, Scharhag J, Heitz A, Kissner G, Böhm M, Kindermann W, Nickenig G (2005) Running exercise of different duration and intensity: effect on endothelial progenitor cells in healthy subjects. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 12(4):407-14.
67. Steiner S, Niessner A, Ziegler S, Richter B, Seidinger D, Pleiner J, Penka M, Wolzt M, Huber K, Wojta J, Minar E, Kopp CW (2005). Endurance training increases the number of endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular risk and coronary artery disease. *Atherosclerosis* 181(2):305-10.
68. Dong C, Crawford LE, Goldschmidt-Clermont PJ (2005). Endothelial progenitor obsolescence and atherosclerotic inflammation. *J Am Coll Cardiol* 45(9):1458-60.
69. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, Böhm M, Nickenig G (2005). Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* (10):999-1007.
70. Kondo T, Hayashi M, Takeshita K, Numaguchi Y, Kobayashi K, Iino S, Inden Y, Murohara T (2004). Smoking cessation rapidly increases circulating progenitor cells in peripheral blood in chronic smokers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24(8):1442-7.
71. Imanishi T, Moriwaki C, Hano T, Nishio I (2005). Endothelial progenitor cell senescence is accelerated in both experimental hypertensive rats and patients with essential hypertension. *J Hypertens* 23(10):1831-7.
72. Chen JZ, Zhang FR, Tao QM, Wang XX, Zhu JH, Zhu JH (2004). Number and activity of endothelial progenitor cells from peripheral blood in patients with hypercholesterolaemia. *Clin Sci (Lond)* 107(3):273-80.

73. Fadini GP, Miorin M, Facco M, Bonamico S, Baesso I, Grego F, Menegolo M, de Kreutzenberg SV, Tiengo A, Agostini C, Avogaro A (2005). Circulating endothelial progenitor cells are reduced in peripheral vascular complications of type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 45(9):1449-57.
74. Shintani S, Murohara T, Ikeda H, Ueno T, Honma T, Katoh A, Sasaki K, Shimada T, Oike Y, Imaizumi T (2001). Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 103(23):2776-9.
75. Leone AM, Rutella S, Bonanno G, Abbate A, Rebuffi AG, Giovannini S, Lombardi M, Galiuto L, Liuzzo G, Andreotti F, Lanza GA, Contemi AM, Leone G, Crea F (2005). Mobilization of bone marrow-derived stem cells after myocardial infarction and left ventricular function. *Eur Heart J* 26(12):1196-204.
76. Massa M, Rosti V, Ferrario M, Campanelli R, Ramajoli I, Rosso R, De Ferrari GM, Ferlini M, Goffredo L, Bertolotti A, Klersy C, Pecci A, Moratti R, Tavazzi L (2005). Increased circulating hematopoietic and endothelial progenitor cells in the early phase of acute myocardial infarction. *Blood* 105(1):199-206.
77. George J, Goldstein E, Abashidze S, Deutsch V, Shmilovich H, Finkelstein A, Herz I, Miller H, Keren G (2004). Circulating endothelial progenitor cells in patients with unstable angina: association with systemic inflammation. *Eur Heart J* 25(12):1003-8.
78. Shmilovich H, Deutsch V, Roth A, Miller H, Keren G, George J (2007). Circulating endothelial progenitor cells in patients with cardiac syndrome X. *Heart* 93(9):1071-6.
79. Huang PH, Chen YH, Chen YL, Wu TC, Chen JW, Lin SJ (2007). Vascular endothelial function and circulating endothelial progenitor cells in patients with cardiac syndrome X. *Heart* 93(9):1064-70.
80. Andreotti F, Coluzzi G, Cecchetti S, Lavorgna A, Marzo F, Crea F, Rumi C (2006). Reduced CD34+, renal anemia, and adverse outcomes. *Am Heart J* (2):e21.
81. Asahara T, Masuda H, Takahashi T, Kalka C, Pastore C, Silver M, Kearne M, Wagner M, Isner JM (1999). Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res* 85(3):221-8.
82. Lyden D, Hattori K, Dias S, Costa C, Blaikie P, Butros L, Chadburn A, Heissig B, Marks W, Witte L, Wu Y, Hicklin D, Zhu Z, Hackett NR, Crystal RG, Moore MA, Hajar KA, Manova K, Benezra R, Rafii S (2001). Impaired recruitment of bone-marrow-derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth. *Nat Med* 7(11):1194-201.

83. Özkök A, Aktaş E, Yılmaz A, Telci A, Oflaz H, Deniz G, Yıldız A (2010) Endothelial Progenitor Cells, Inflammation and Endothelial Dysfunction in Chronic Hemodialysis Patients. 27th National Congress of Nephrology, Hypertension, Dialysis and Transplantation, Antalya, 22-26 September 2010, OP002, p:7.
84. Ormerod MG (2000) Flow Cytometry: A Practical Approach 3rd ed. Oxford University Press 93-125.
85. Gülbaş Z., Dalva K. (2008) Akım Sitometri Uygulamaları, Türk Hematoloji Derneği- Moleküler Hematoloji Kursu, Ankara, 6-9 Kasım 2008.
86. Fatma Taneli, (2007) Methodology of Flow Cytometry and Its Role in Clinical Laboratory Türk Klinik Biyokimya Derg. 5(2): 75-82.
87. Zhang M, Zhou SH, Li XP, Shen XQ, Fang ZF (2008). A novel hypothesis of atherosclerosis: EPCs-mediated repair-to-injury. Medical Hypothesis 70:838-841.
88. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, Finkel T (2003). Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. N Engl J Med 348:593–60.
89. Pellegatta F, Bragheri M, Grigore L, Raselli S, Maggi FM, Brambilla C, Reduzzi A, Pirillo A, Norata GD, Catapano AL (2006). In vitro isolation of circulating endothelial progenitor cells is related to the high density lipoprotein plasma levels. Int J Mol Med 17:203–8.
90. Noor R, Shuaib U, Wang CX, Todd K, Ghani U, Schwindt B, Shuaib A (2006). High-density lipoprotein cholesterol regulates endothelial progenitor cells by increasing eNOS and preventing apoptosis. Atherosclerosis 10:858–64.
91. Tso C, Martinic G, Fan WH, Rogers C, Rye KA, Barter PJ (2006). High-density lipoproteins enhance progenitor-mediated endothelium repair in mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 96:807–15.
92. Imanishi T, Hano T, Matsuo Y, Nishio I (2003). Oxidized low-density lipoprotein inhibits vascular endothelial growth factor-induced endothelial progenitor cell differentiation. Clin Exp Pharmacol Physiol 30:665–70.
93. Imanishi T, Hano T, Sawamura T, Nishio I (2004). Oxidized low-density lipoprotein induces endothelial progenitor cell senescence, leading to cellular dysfunction. Clin Exp Pharmacol Physiol 31:407–13.
94. Wang X, Chen J, Tao Q, Zhu J, Shang Y (2004). Effects of ox-LDL on number and activity of circulating endothelial progenitor cells. Drug Chem Toxicol 27:243–55.

95. Fadini GP, Losordo D, Dimmeler S (2012). Critical reevaluation of endothelial progenitor cell phenotypes for therapeutic and diagnostic use. *Circ Res* 110(4):624-37.
96. Cortés B, Núñez I, Cofán M, Gilabert R, Pérez-Heras A, Casals E, Deulofeu R, Ros E (2006). Acute effects of high-fat meals enriched with walnuts or olive oil on postprandial endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 48(8):1666-71.
97. Patsch JR, Karlin JB, Scott LW, Smith LC, Gotto AM Jr (1983). Inverse relationship between blood levels of high density lipoprotein subfraction 2 and magnitude of postprandial lipemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 80(5):1449-53.
98. Wilson PW, Meigs JB (2008). Cardiometabolic risk: a Framingham perspective. *Int J Obes (Lond)*. 32 Suppl 2:S17-20.
99. Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U (2007). Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest*. 37(12):925-32.
100. Voss R, Cullen P, Schulte H, Assmann G (2002). Prediction of risk of coronary events in middle-aged men in the Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM) using neural networks. *Int J Epidemiol*. 31(6):1253-62.
101. (1986). Relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Prev Med*. 15(3):254-73.
102. Hokanson JE, Austin MA (1996). Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 3(2):213-9.
103. Tirosh A, Rudich A, Shochat T, Tekes-Manova D, Israeli E, Henkin Y, Kochba I, Shai I (2007). Changes in triglyceride levels and risk for coronary heart disease in young men. *Ann Intern Med*. 18;147(6):377-85.
104. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G (2011). Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol*. 9(3):258-70.
105. Kawakami A, Yoshida M, Tanaka A, Nakajima K, Yasukochi Y, Shimokado K, Numano F (2001). Remnant lipoproteins and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 947:366-9.
106. Van Oostrom AJ, Alipour A, Sijmonsma TP, Verseyden C, Dallinga-Thie GM, Plokker HW, Castro Cabezas M (2009). Comparison of different methods to investigate postprandial lipaemia. *Neth J Med*. 67(1):13-20.

107. Lairon D, Play B, Jourdheuil-Rahmani D (2007). Digestible and indigestible carbohydrates: interactions with postprandial lipid metabolism. *J Nutr Biochem.* 18(4):217-27.
108. Dubois C, Armand M, Azais-Braesco V, Portugal H, Pauli AM, Bernard PM, Latgé C, Lafont H, Borel P, Lairon D (1994). Effects of moderate amounts of emulsified dietary fat on postprandial lipemia and lipoproteins in normolipidemic adults. *Am J Clin Nutr.* 60(3):374-82.
109. Dubois C, Beaumier G, Juhel C, Armand M, Portugal H, Pauli AM, Borel P, Latgé C, Lairon D (1998). Effects of graded amounts (0-50 g) of dietary fat on postprandial lipemia and lipoproteins in normolipidemic adults. *Am J Clin Nutr.* 67(1):31-8.
110. Mihas C, Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G (2011). Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol.* 9(3):271-80.
111. Silva KD, Wright JW, Williams CM, Lovegrove JA (2005). Meal ingestion provokes entry of lipoproteins containing fat from the previous meal: possible metabolic implications. *Eur J Nutr.* 44(6):377-83.
112. Weiss EP, Fields DA, Mittendorfer B, Haverkort MA, Klein S (2008). Reproducibility of postprandial lipemia tests and validity of an abbreviated 4-hour test. *Metabolism.* 57(10):1479-85.
113. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, S Bingham,., Boekholdt SM, Khaw KT, Gudnason V (2007). Triglycerides and the Risk of Coronary Heart Disease: 10 158 Incident Cases Among 262 525 Participants in 29 Western Prospective Studies. *Circulation* 115: 450-458.
114. Hokanson JE, Austin MA (1996). Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 3(2): 213-219.
115. Wojcynski MK, Glasser SP, Oberman A, Kabagambe EK, Hopkins PN, Tsai MY, Straka RJ, Ordovas JM, Arnett DK (2011). High-fat meal effect on LDL, HDL, and VLDL particle size and number in the genetics of lipid lowering drugs and diet network (GOLDN): an interventional study. *Lipids in Health and Disease* 10:181.
116. Oka R, Kobayashi J, Miura K, Nagasawa S, Moriuchi T, Hifumi S, Miyamoto S, Kawashiri MA, Nohara A, Inazu A, Takeda Y, Mabuchi H, Yagi K, Yamagishi M (2009). Difference between fasting and nonfasting triglyceridemia; the influence of waist circumference. *J Atheroscler Thromb.* 16(5):633-40.

117. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Pavlidis AN, Salpea KD, Iraklianos SA, Tsarpalis K, Damaskos DS, Manolis A, Cokkinos DV (2005). Postprandial lipemia in men with metabolic syndrome, hypertensives and healthy subjects. *Lipids Health Dis.* 30; 4:21.
118. Fadini GP, Pagano C, Baesso I, Kotsafti O, Doro D, de Kreutzenberg SV, Avogaro A, Agostini C, Dorigo MT (2010). Reduced endothelial progenitor cells and brachial artery flow-mediated dilation as evidence of endothelial dysfunction in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol* 88(1):135-41.
119. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, Giugliano F, Autorino R, De Sio M, Jannini E, Lenzi A, Giugliano D (2009). Circulating CD34+ KDR+ endothelial progenitor cells correlate with erectile function and endothelial function in overweight men. *J Sex Med* 6(1):107-14.
120. Sibal L, Aldibbiat A, Agarwal SC, Mitchell G, Oates C, Razvi S, Weaver JU, Shaw JA, Home PD (2009). Circulating endothelial progenitor cells, endothelial function, carotid intima-media thickness and circulating markers of endothelial dysfunction in people with type 1 diabetes without macrovascular disease or microalbuminuria. *Diabetologia* 52(8):1464-73.
121. Mok MY, Yiu KH, Wong CY, Qiuwaxi J, Lai WH, Wong WS, Tse HF, Lau CS (2010). Low circulating level of CD133+KDR+cells in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 28(5 Suppl 62):S19-25.
122. Calò LA, Facco M, Davis PA, Pagnin E, Maso LD, Puato M, Caielli P, Agostini C, Pessina AC (2011). Endothelial progenitor cells relationships with clinical and biochemical factors in a human model of blunted angiotensin II signaling. *Hypertens Res* 34(9):1017-22.
123. Fadini GP, Coracina A, Baesso I, Agostini C, Tiengo A, Avogaro A, de Kreutzenberg SV (2006). Peripheral blood CD34+KDR+ endothelial progenitor cells are determinants of subclinical atherosclerosis in a middle-aged general population. *Stroke.* 37(9):2277-82.
124. Chironi G, Walch L, Pernollet MG, Gariépy J, Levenson J, Rendu F, Simon A (2007). Decreased number of circulating CD34+KDR+ cells in asymptomatic subjects with preclinical atherosclerosis. *Atherosclerosis* 191(1):115-20.
125. Da-Rong Pu , Ling Liu (2008).HDL slowing down endothelial progenitor cells senescence: A novel anti-atherogenic propertyof HDL. *Medical Hypotheses* 70, 338–342.

- 126.** Güven H, Shepherd RM, Bach RG, Capoccia BJ, Link DC (2006). The number of endothelial progenitor cell colonies in the blood is increased in patients with angiographically significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 48(8):1579-87.

9. EKLER

9.1. Ek.1 Bilgi Formu Örneği

HASTA BİLGİ FORMU

AD:

SOYAD:

DOĞUM TARİHİ:/...../.....

CİNSİYET: ERKEK BAYAN

TEL:

BOY:m

KİLO:kg

BEL/KALÇA:/.....cm

TANSİYON:mmHg

SİGARA: KULLANIYORUM KULLANMIYORUM

ALKOL: KULLANIYORUM KULLANMIYORUM

EGZERSİZ: HİÇ 1 KEZ 2 KEZ 2' DEN FAZLA

DİĞER:

DÜZENLİ KULLANDIĞINIZ BİR İLAÇ VAR MI?

HAYIR EVET

(ADI:.....)

HERHANGİBİR HASTALIĞINIZ VAR MI?

OBEZİTE HİPERTANSİYON DİABET DİĞER

(.....)

AİLENİZDE HASTALIĞI OLAN BİRİ VAR MI?

OBEZİTE HİPERTANSİYON DİABET DİĞER

(.....)

YAKINLIK

DERECESİ:.....

9.2. Ek2. Onam Formu Örneği

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ETİK
KURULU
ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU

HASTA / DENEĞİN AYDINLATILMIŞ ONAMI

Ben Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinde yürütölmekte olan “Postprandiyal lipemide dolaşımdaki endotelial progenitor hücre (EPC) düzeyi ve bunun lipid düzeyi ile ilişkisi” adlı araştırmaya denek olarak katılmayı gönüllölükle kabul ediyorum.

Bana, Doç. Dr. Cihan Örem tarafından yağlı yiyeceklerin vücuttan temizlenmesinin yani metabolizmasının kalp hastalıkları riski açısından önemli olduğu, bu metabolizmaya etki eden birçok faktörün bulunduğu düzenlenmesinin kalp hastalıklarından korunmada yararlı olacağı anlatıldı. Yapılacak olan bu çalışmada, yemek sonrası kan yağ değerlerimin gözlenebilmesi için, bana, yağdan zengin bir öğün (tost ekmeği (110 g), kaşar peyniri (100g) ve tereyağı (60 g) kullanılarak hazırlanan tost ve ayran) tüketeceğim söylendi. Bu öğünün ardından, eğer yağ metabolizmam normal değil ise, kan yağ düzeylerimin normale getirilmesi için bana doktor tarafından uygun bir tedavi verileceğini ve kan yağlarım normale geldikten sonra, sonuçların tedavi öncesi ile karşılaştırılabilmesi için, tekrar aynı öğünü tüketeceğimi biliyorum. Yağ metabolizmamın normal olması durumunda, işlemin burada sonlandırılacağı ve ikinci bir kez yağlı öğün almayacağımı biliyorum.

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

Araştırmanın herhangi bir yan etkisi veya tehlikesinin olmadığını biliyorum.

9.2. Ek2. Onam Formu Örneği (Devam)

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

Araştırmanın herhangi bir döneminde doktoruma haber vererek araştırmadan çekilme hakkım olduğunu biliyorum. Araştırma süresince kendimle ilgili bir olumsuzluk hissettiğimde Prof. Dr. Asım Örem'e 532 450 86 60 nolu telefondan 24 saat ulaşabileceğimi biliyorum.

Araştırmanın 100 kişiyi kapsayan bir çalışma olduğunu biliyorum.

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

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

Tanık / Vekil :	Hasta/Deneğin :
Adı Soyadı :	Adı Soyadı :
İmzası :	İmzası :
Telefonu :	Adresi. Telefon :

Aydınlatan Hekim Adı Soyadı ve İmzası:

ETİK KURUL ONAYI

T.C. KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL
ARAŞTIRMALARI
DEĞERLENDİRME
KOMİSYONU



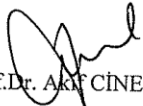
KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE
ASSESSMENT OF THE
SCIENTIFIC RESEARCH
COMMITTEE

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALARI DEĞERLENDİRME KOMİSYONU
ONAY BELGESİ

Çalışmanın Adı: "Postprandial lipemide dolaşımdaki endotelial progenitör hücre (EPC) düzeyi ve bunun lipid değişimi ile ilişkisi"
Çalışmaçılar: Prof. Dr. Asım ÖREM, Arş. Gör. Buket AKÇAN, Yük.Lis. Öğr. Hanife KARA, Doç. Dr. Birgül KURAL, Doç. Dr. Cihan ÖREM, Doç. Dr. Mehmet SÖNMEZ, Dr. Fulya BALABAN YÜCESAN
Anabilim Dalı: Tıbbi Biyokimya Abd.

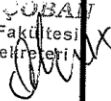
Dosya No	Toplantı Tarihi	Toplantı No	Karar No
2010/72	12.07.2010	2010/7	13

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu, Tıp Fakültesi Dekanlığı Toplantı Salonu'nda Prof.Dr.Akif CİNEL'in başkanlığında toplanarak araştırma (proje) sorumlusu olarak Prof. Dr Asım ÖREM tarafından sunulan "Postprandial lipemide dolaşımdaki endotelial progenitör hücre (EPC) düzeyi ve bunun lipid değişimi ile ilişkisi" başlığını taşıyan tez/araştırma çalışmasının bilimsel ve etik açıdan uygun bulunarak yürütülmesine onay verilmesine Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu üyelerinin oybirliğiyle karar vermiştir. (12.07.2010)


Prof.Dr. AKİF CİNEL

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu Başkanı

Genel Cerrahi Anabilim Dalı


K.T.Ü. Tıp Fakültesi
Fakülte Sekreteri

ASLININ AYNIYI

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Soyadı, Adı : Akcan, Buket
Uyruğu : TC
Doğum Tarihi ve Yeri : 18.07.1982, Manisa
Medeni Hali : Bekar
E-Posta : buketakcan@hotmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	KTÜ- SABE, Tıbbi Biyokimya ABD	2008
Lisans	Hacettepe Üniversitesi- Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü	2004
Lise	Manisa Cumhuriyet Lisesi	2000

AKADEMİK/MESLEKİ

DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre
Arş. Gör.	KTÜ- Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2005-

YABANCI DİL

İngilizce

YAYINLAR

1. Orem A, Yucesan FB, Orem C, **Akcan B**, Kural BV, Alasalvar C, Shahidi F. Hazelnut-enriched diet improves cardiovascular risk biomarkers beyond a lipid-lowering effect in hypercholesterolemic subjects. J Clin Lipidol. 2013 Mar;7(2):123-31

2. Orem A, Yayli S, Arica D.A., **Akcan B**, Yucesan F B, Bahadir S. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) level in patients with Behçet's disease. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2012
3. Fidan E, Kavgaci H, Orem A, Yilmaz M, Yildiz B, Fidan S, **Akcan B**, Ozdemir F, Aydin F. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and thrombin-antithrombin-III-complex levels in patients with gastric cancer. Tumor Biology, October 2012; 33(5), 1519-1525
4. Ozkan G, Ulusoy S, Alkanat M, Orem A, **Akcan B**, Ersöz S, Yuluğ E, Kaynar K. Antiapoptotic and antioxidant effects of GSPE in preventing cyclosporine A-induced cardiotoxicity., Al S. Ren Fail. 2012; 34(4):460-6.
5. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Altunayoglu V, Turan I, Karahan SC, Topbas M, Aydin M, Eraydin I, **Akcan B**. Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents.. Am J Emerg Med. 2008 Oct; 26(8):874-8.

BİLDİRİLER

1. Okur G., Kural B., **Akcan B.**, Orem A., Orem C. The Effects of Hazelnut Consumption On Erythrocyte Membrane Protein Oxidation and Osmotic Fragility In Hypercholesterolemic Individuals. FEBS Advanced Course, Mechanism, Consequences and Detection of Free Radical-Mediated Oxidative Protein Modification,. 15-20 April 2009 Kemer, Antalya, Turkey
2. Orem A, Kural B, Orem C, **Akcan B**, Okur G., Küçük N, Cengiz S. The Effects of Hazelnut Consumption on Vitamin D and Calcitonin Levels In Hypercholesterolemic Individuals. XX. National Biochemistry Congress, 29th October-1st November 2008, Cappadocia, Nevşehir, Turkey

3. **Akcan B**, Orem A, Okur G, Kural B, Orem C, Kılınç K., Mazlum T. The Effects of Hazelnut Consumption on Serum Lipid and LDL Oxidation In Hypercholesterolemic Individuals. XX. National Biochemistry Congress, 29th October-1st November 2008, Cappadocia, Nevşehir, Turkey
4. Mentese A, Karahan S. C, Turan İ, Turedi S, Gunduz A, Okur G, **Akcan B**. Diagnostic Value Of Ischemia-Modified Albumin In Acute Mesenteric Ischemia. 15th Meeting Of Balkan Clinical Laboratory Federation, 4-7 September 2007, Antalya, Turkey
5. Kural B, **Akcan B**, Orem A, Küçük N, Balaban F. Decreased LDL Oxidation By The Extracts Of Kale. 15th Meeting Of Balkan Clinical Laboratory Federation, 4-7 September 2007, Antalya, Turkey
6. Kural B, **Akcan B**, Okur G, Aliyazıcıoğlu R, Küçük N, Orem A, Turan İ. The Effects Of Kale Extracts On Protein Oxidation On Erythrocyte Membrane. PROTEOMICS, Protein Structure and Function Workshop, 20-23 September, 2006 Antalya, Turkey

HOBİLER

Tiyatroya gitmek

Viyolonsel çalmak