

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**MENOPOZ SONRASI TİP 2 DİYABETLİ KADINLARDA ENDOTEL
FONKSİYONLARI VE İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

YAVUZ ABBAK

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. Ş. SELMİN TOPLAN**

**BİYO FİZİK ANABİLİM DALI
BİYO FİZİK DOKTORA PROGRAMI**

İSTANBUL-2019



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**



DOKTORA TEZİ

**MENOPOZ SONRASI TİP 2 DİYABETLİ KADINLARDA ENDOTEL
FONKSİYONLARI VE İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

YAVUZ ABBAK

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. Ş. SELMİN TOPLAN**

**BİYOFİZİK ANABİLİM DALI
BİYOFİZİK DOKTORA PROGRAMI**

İSTANBUL-2019

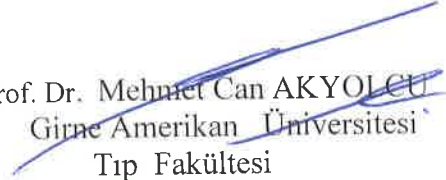
Bu çalışma 16.12.2019 Tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyofizik Anabilim Dalı, Biyofizik Doktora Programı Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

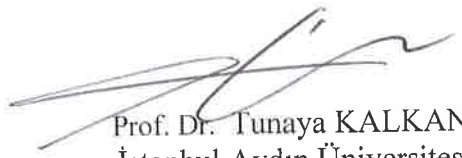
TEZ JÜRİSİ


Prof. Dr. Ş. Selmin TOPLAN
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi


Prof. Dr. Meltem ERCAN
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi


Prof. Dr. Nuran DARIYERLİ
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi


Prof. Dr. Mehmet Can AKYOLCU
Girne Amerikan Üniversitesi
Tıp Fakültesi


Prof. Dr. Tunaya KALKAN
İstanbul Aydın Üniversitesi
Tıp Fakültesi

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim .

Yavuz ABBAK (İmza)

İTHAF

Tezimi ömrümü ömrüne adadığım eşim Hilal ÇAM ABBAK'a ve de hayatımın yaşam kaynağı oğullarım Yusuf Semih ve Murat Seha'ya ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden sürekli yararlandığım, kendi oğlu gibi aile sıcaklığını her zaman hissettiğim, sorunlarıma daima sabırla ve hoşgörüyle yaklaşan saygıdeğer hocam Sayın Prof Dr. Ş. Selmin TOPLAN' a çok teşekkür ediyorum.

Tez çalışmamda bilgi ve deneyimlerimin artmasında emeği geçen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Nuran DARIYERLİ' ye

Lisansüstü eğitimim sürecinde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet Can AKYOLCU'ya;

Tez çalışmamdaki yardımları için Dr. Devrim SARIBAL KANBER ve Dr. Nurten BAHTİYAR' a,

Doktora eğitimim sürecinde emeği geçen Biyofizik Anabilim Dalındaki hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Beni büyütüp yetiştiren iyi bir eğitim almamı sağlayarak okutan her zaman destek olan anneme ve babama; abime,

Yaşama sevinçlerim, hayatımın neşe kaynakları canım oğullarım Yusuf Semih ve Murat Seha'ya,

Hayatıma girdiği andan itibaren her saniyemi değerli kılan bana desteğini her zaman hissettiren ve bana inanan, mutluluk ve huzur kaynağım sevgili eşim Hilal ÇAM ABBAK'a minnetle teşekkür ediyorum...

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET	XV
ABSTRACT.....	XVI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Diyabetes Mellitus	4
2.1.1. Tanımı Ve Epidemiyolojisi.....	4
2.1.2. Sınıflandırılması.....	5
2.1.3. Diyabetes Mellitus Etiyolojik Formları	6
2.1.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus.....	7
2.1.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus.....	7
2.1.3.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus	8
2.1.3.4. Spesifik Tipteki Diyabet Formları	10
2.1.4. İnsülin.....	10
2.1.5. İnsülin direnci	11
2.2. Menopoz	15
2.3. Endotel	17
2.3.1. Endotel fonksiyonları:.....	17
2.3.2. Endotel Disfonksiyonu:.....	19
2.3.3. Endotelin-1.....	21
2.3.4. Nitrik Oksit	23
2.4. İnflamatuvar belirteçler.....	25
2.4.1. Sitokinler.....	25
2.4.1.1. İnterlökin 6	25

2.4.1.2. Tümör Nekroz Faktör Alfa.....	26
2.4.2. C Reaktif Protein.....	28
2.4.3. YKL-40	28
2.5. LİPİD METABOLİZMASI	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Katılımcıların seçilmesi ve gruplandırılması	35
3.2. Çalışmaya dahil etme kriterleri:	35
3.3. Çalışma dışı bırakma kriterleri:	35
3.4. Materyallerin toplanması	36
3.5. Kullanılan kitler	36
3.6. Kullanılan cihazlar	37
3.7. Sarf Malzemeler.....	37
3.8. Laboratuvar Metotları	37
3.8.1. Biyokimya Analizleri.....	37
3.8.2. İnsülin ölçümü.....	38
3.8.3. İnsülin Direnci Hesaplanması :	39
3.8.4. Endotelin-1 ölçümü.....	39
3.8.5. Endotelial Nitrik Oksit Sentetaz ölçümü.....	41
3.8.6. IL-6 Ölçümü.....	42
3.8.7. TNF- α Ölçümü.....	44
3.8.8. YKL-40 Ölçümü	46
3.8.9. İstatistiksel Yöntemler	48
4. BULGULAR.....	49
4.1. Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Postmenopoz Nondiyabet grupları arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	49
4.2. Premenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet Grupları arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	55
4.3. Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Tip 2 Diyabet grupları arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	60
4.4. Postmenopoz Nondiyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	63
4.5. Postmenopoz Tip 2 Diyabet İle Premenopoz Nondiyabet Grupları arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	66

5. TARTIŞMA	71
6. KAYNAKLAR	83
ETİK KURUL KARARI	104
İNTİHAL RAPORUNUN İLK SAYFASI	105
ÖZGEÇMİŞ	106



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	6
Tablo 2-2: Gestasyonel diyabetes mellitus tanı şeması	9
Tablo 2-3: Lipid parametrelerinin NCEP-ATP III sınıflandırması	31
Tablo 4-1: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Postmenopoz Nondiyabet grupları arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	50
Tablo 4-2: Premenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	56
Tablo 4-3: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Tip 2 Diyabet grupları arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	61
Tablo 4-4: Postmenopoz Nondiyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	64
Tablo 4-5: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	66

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2–1: Beta hücrelerinde insulin salınımının hücre içi mekanizması.....	11
Şekil 2–2: İnsülin reseptörü	13
Şekil 2–3: İnsülinin hücre içi etkileri ve sinyal yolları	14
Şekil 2–4 : Sağlam endotel dokusu.....	18
Şekil 2–5: Endotel disfonksiyonu ve Ateroskleroz.....	20
Şekil 2–6 : ET-1'in farklı hücrelerde reseptörleri ile meydana getirdiği etkiler..	23
Şekil 2–7: Endotel hücrelerinde L arjinin ve oksijenden endotelial nitrik oksit sentetaz enzimi ile nitrik oksit sentezi	24
Şekil 2–8: YKL-40 akut faz proteininin kimyasal yapısı	29
Şekil 2–9: Lipid yapısı	31
Şekil 2–10: Karaciğerde kolesterol sentezi aşamaları.	32
Şekil 2–11: Lipoprotein mekanizması	34
Şekil 3–1: İnsülin kalibrasyon eğrisi	39
Şekil 3–2 : ET-1 kalibrasyon eğrisi	41
Şekil 3–3: eNOS kalibrasyon grafiği.....	42
Şekil 3–4: IL-6 kalibrasyon eğrisi	44
Şekil 3–5: TNF- α Kalibrasyon eğrisi.....	46
Şekil 3–6: YKL-40 kalibrasyon eğrisi	47
Şekil 4–1: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Postmenopoz Nondiyabet grupları arasında glukoz değerlerinin karşılaştırılması.....	51
Şekil 4–2: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Postmenopoz Nondiyabet grupları arasında HbA1c değerlerinin karşılaştırılması.....	51
Şekil 4–3: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Postmenopoz Nondiyabet grupları arasında insülin direnci değerlerinin karşılaştırılması.....	52
Şekil 4–4: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Postmenopoz Nondiyabet grupları arasında total kolesterol değerlerinin karşılaştırılması.....	52
Şekil 4–5: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Postmenopoz Nondiyabet grupları arasında trigliserid değerlerinin karşılaştırılması	53
Şekil 4–6: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Postmenopoz Nondiyabet grupları arasında ET-1 değerlerinin karşılaştırılması	53

Şekil 4–7: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Postmenopoz Nondiyabet grupları arasında IL-6 değerlerinin karşılaştırılması.....	54
Şekil 4–8: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Postmenopoz Nondiyabet grupları arasında YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması	54
Şekil 4–9: Premenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında glukoz değerlerinin karşılaştırılması.....	57
Şekil 4–10: Premenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında HbA1c değerlerinin karşılaştırılması	57
Şekil 4–11: Premenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında insülin değerlerinin karşılaştırılması.....	58
Şekil 4–12: Premenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında insülin direnci değerlerinin karşılaştırılması.....	58
Şekil 4–13: Premenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında IL-6 değerlerinin karşılaştırılması.....	59
Şekil 4–14: Premenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında ET-1 değerlerinin karşılaştırılması.....	59
Şekil 4–15: Premenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması	60
Şekil 4–16: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Tip 2 Diyabet grupları arasında total kolesterol değerlerinin karşılaştırılması.....	62
Şekil 4–17: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Tip 2 Diyabet grupları arasında LDL değerlerinin karşılaştırılması.....	62
Şekil 4–18: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Tip 2 Diyabet grupları arasında YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması	63
Şekil 4–19: Postmenopoz Nondiyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında insülin değerlerinin karşılaştırılması.....	65
Şekil 4–20: Postmenopoz Nondiyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında insülin direnci değerlerinin karşılaştırılması.....	65
Şekil 4–21: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında glukoz değerlerinin karşılaştırılması.....	67
Şekil 4–22: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında HbA1c değerlerinin karşılaştırılması	67

Şekil 4–23: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında insülin değerlerinin karşılaştırılması.....	68
Şekil 4–24: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında insülin direnci değerlerinin karşılaştırılması.....	68
Şekil 4–25: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında trigliserid değerlerinin karşılaştırılması	69
Şekil 4–26: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında IL-6 değerlerinin karşılaştırılması.....	69
Şekil 4–27: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında ET-1 değerlerinin karşılaştırılması	70
Şekil 4–28: Postmenopoz Tip2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması	70

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

IL	İnterlökin
HbA1c	Glikolize hemoglobin A1c
TNF α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
YKL-40	N-terminalli 3 aminoasit Tirozin (Y), Lizin (K), Lösin (L)
T. Kolesterol	Total Kolesterol
NO	Nitrik Oksit
CRP	C Reaktif Protein
ENOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
ET-1	Endotelin-1
DM	Diyabetes Mellitus
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
APG	Açlık plazma glukozu
PG	Plazma Glukozu
BAG	Bozulmuş açlık glukozu
BGT	Bozulmuş glukoz toleransı
WHO	Dünya Sağlık Örgütü,
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
LADA	Latent Otoimmün Yetişkin Diyabeti
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
IADPSG	Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Derneği
MODY	Gençlerin Erişkin Tipi Diyabeti
HNF-1	Hepatosit Nükleer Faktör
İRS	İnsülin Reseptör Substratı
PI3k	Fosfoinositol-3-fosfat
Ras-MAPK	Ras- Mitojen aktive protein kinaz
DAG	Diaçilgliserol
GLUT 4	Glukoz Transporter tip 4
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
LTH	Luteotrop hormon
FSH	Folikül Stimüle Edici Hormon

LH	Luteinleştirici Hormon
EDRF	Endotelyal kaynaklı gevşeme faktörü
ATP	Adenozintrifosfat
ADP	Adenozindifosfat
EDHF	Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktor
PKC	Protein kinaz C
AGE	İleri Glikasyon Ürünleri
VCAM-1	Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü 1
PGI ₂	Prostasiklin
NOS	Nitrik oksit sentetaz
nNOS	Nöronal nitrik oksit sentetaz
iNOS	İndüklenebilen Nitrik oksit sentetaz
GC	Guanilat Siklaz
CGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
TGF- β	Transforming Growth Faktör Beta
İGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü
Apo-B48	Apolipoprotein B48
HMG-CoA	3-hidroksil 3 metil glutaril koA redüktaz
LPL	Lipoprotein lipaz
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
Apo-E	Apolipoprotein-E
IDL	Orta Yoğunluklu Lipoprotein
Apo-A1	Apolipoprotein-A1
TG	Trigliserid
NCEP-ATP III	Ulusal Sağlık Enstitüsü Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III
VKİ	Vücut kitle indeksi
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi

ÖZET

ABBAK, Y. (2019) Menopoz Sonrası Tip 2 Diyabetli Kadınlarda Endotel Fonksiyonları ve İnflamatuvar Belirteçlerin Karşılaştırılması, Biyofizik ABD, Doktora Tezi, İstanbul.

Diyabetes Mellitus endotel disfonksiyonuna bağlı mikrovasküler komplikasyonlara neden olan kronik inflamasyonla karakterize endokrin metabolizma hastalığıdır. Diyabetli bireyler nondiyabetlilere göre 2 kat sık kardiyovasküler komplikasyonlara yakalanırlar. Postmenopoz kadınlarda hormonal değişiklikler ve lipid değerlerindeki artış ateroskleroza yatkınlık oluşturmaktadır. Ateroskleroz, hiperglisemi ve insülin direnci kardiyovasküler komplikasyonların görülmesinde artışa neden olmaktadır. Çalışmamızda Tip 2 diyabetli postmenopoz dönemdeki kadınlarda endotel disfonksiyonu ile diyabetin sistemik inflamasyona etkisini erken dönemde endotel ve inflamatuvar belirteçleri karşılaştırarak incelemeyi amaçladık. 20'şer bireyden oluşan 4 grup oluşturduk. Grup I: Postmenopoz tip 2 diyabet . Grup II: Postmenopoz nondiyabet . Grup III: Premenopoz tip 2 diyabet . Grup IV: Premenopoz nondiyabet. Endotel disfonksiyonu için NO, Endotelin-1, inflamatuvar parametreleri için IL-6, TNF- α , CRP, YKL-40, diyabetik parametreler için glukoz, HbA1c, insülin, lipid parametreleri için total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid değerleri ölçüldü ve insülin direnci hesaplandı. Postmenopoz tip 2 diyabetli grubun, postmenopoz nondiyabetli gruba göre YKL-40, endotelin-1, IL-6, insülin direnci, HbA1c, glukoz, total kolesterol ve trigliserid değerlerini anlamlı olarak yüksek bulduk. Premenopoz tip 2 diyabet grubunda vücut kitle indeksi, endotelin-1, IL-6, YKL-40, insülin, insülin direnci, HbA1c ve glukoz değerlerini premenopoz nondiyabet grubuna göre yüksek saptadık. Postmenopoz tip 2 diyabet grubunda total kolesterol, LDL ve YKL-40 değerlerini premenopoz tip 2 diyabet grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk.

Sonuç olarak tip 2 diyabetin erken dönemde endotel disfonksiyona ve inflamasyona yatkınlığının inflamatuvar belirteçler ile erken dönemde saptanabileceğini ve postmenopoz dönemde diyabete eğilimin artması ile ateroskleroz komplikasyonlarını önlemede erken dönemde biyobelirteçlerin kullanılabileceği söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, YKL-40, sitokinler, insülin direnci, endotel

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi ÖYP Fonu tarafından destek alınmıştır.

ABSTRACT

ABBAK Y. (2019) Comparison of Endothelial Functions and Inflammatory Markers in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Biophysics Department Doctoral Thesis. İstanbul

Diabetes Mellitus is an endocrine metabolic disorder characterized by chronic inflammation that causes microvascular complications linked to endothelial dysfunction. The incidence of cardiovascular complications in diabetic individuals is 2 times higher than in non-diabetic patients. Atherosclerosis causes an increase in cardiovascular complications, hyperglycemia and insulin resistance; and in postmenopausal women, hormonal changes and increased lipid levels predispose to atherosclerosis. In this study, we aimed to investigate endothelial dysfunction and the effect of diabetes on systemic inflammation in postmenopausal women with Type 2 diabetes by comparing with endothelial and inflammatory markers the effect in early period. Four groups of 20 individuals were formed. Group I: Postmenopausal type 2 diabetes. Group II: Postmenopausal non-diabetic. Group III: Premenopausal type 2 diabetes. Group IV: Premenopausal non-diabetic. Following parameters were analysed: NO and Endothelin-1 to assess endothelial dysfunction; IL-6, TNF- α , CRP, YKL-40 to assess inflammatory process; glucose, HbA1c, insulin, insulin resistance, to assess diabetes mellitus; T. cholesterol, LDL, HDL, triglyceride to assess lipid parameters. In postmenopausal type 2 diabetes group, YKL-40, endothelin-1, IL-6, insulin resistance, HbA1c, glucose, total cholesterol and triglyceride levels were significantly higher than postmenopausal non-diabetic group. In premenopausal type 2 diabetes group, body-mass index, YKL-40, endothelin-1, IL-6, insulin, insulin resistance, HbA1c and glucose levels were higher than premenopausal non-diabetic group. In postmenopausal type 2 diabetes group, total cholesterol, LDL and YKL-40 levels were significantly higher than premenopausal type 2 diabetes group.

In conclusion, it has been shown that endothelial dysfunction and predisposition to inflammation caused by type 2 diabetes can be detected in early period with inflammatory markers; also atherosclerosis due to diabetes is increased in postmenopausal period and biomarkers can be used to prevent complications in early period.

Key Words: Diabetes Mellitus, YKL-40, cytokines, insulin resistance, endothelial

The present study was supported by ÖYP fund of Istanbul University.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, insülin sentezinde ya da işlevindeki defektler veya her ikisinin birlikte saptandığı, hiperglisemi ile seyreden, metabolizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeteri kadar yararlanamadığı, devamlı tıbbi tedavi gerektiren bir kronik inflamatuvar metabolizma hastalığıdır. Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalıklar en önemli morbidite ve mortalite nedenidir.

Kardiyovasküler hastalıkların başlıca patofizyolojisinde ateroskleroz yer almaktadır. Ateroskleroz birçok etken mekanizmayla birlikte vasküler dokuda aterojenik lipid veya birçok moleküler yapının birikmesi sonucu oluşan inflamatuvar bir yanıttır. Ateroskleroz endotel dokusunun yapısının bozulması ile uyarımı gerçekleşir. Yapısı bozulmamış endotel dokusunda üzerini örten heparan sülfat ve sentezlediği prostasiklin, fibrinolitik moleküller, vazodilatatör nitrik oksit gibi moleküller trombüs oluşumuna engel olurlar. Endotel yapının hasarlanması vasküler sistemdeki dilatasyon ve konstriksiyon dengesinin bozulması sonucunda meydana gelir. Nitrik oksit, ET-1 ve oksidanların sentezindeki düzensizlikler endotelial geçirgenlikte artışa, trombositlerin agregasyonu; lökositlerin bağlanması gibi birçok mekanizmayla birlikte endotel hasarına sebep olur (1).

Nitrik oksitin endotelin bütünlüğünün sağlanmasında önemli görevi bulunmaktadır. Trombositlerin endotel çeperinde birleşmesine engel olarak güçlü bir anti agregan özelliği gösterir. Bunun dışında adhezyon özelliğindeki moleküllerin endotele yapışmasını, lipidlerin endotele etkilerini, düz kas hücrelerin proliferasyonu engelleyerek ateroskleroza karşı savunmada antinflamatuvar görevini yerine getirmektedir. Diyabet, hipertansiyon gibi ateroskleroz oluşumunu kolaylaştıran durumlarda endotelden nitrik oksit sentezinin azaldığı ya da yıkımında artış olduğu gösterilmiştir (1, 2).

CRP, endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) enzim sentezini ve fonksiyonlarını azaltarak nitrik oksit salgılanmasını bloke eden, endotel yapısının bozulmasına neden olan diğer bir moleküldür. CRP'nin trombositlerin birleşimini azaltan ve vazodilatatör etkisi olan prostosiklinler üzerine inhibe edici etkisi olduğu gösterilmiştir. CRP kardiyovasküler riskin saptanmasında önemli etkisi olan bir belirteç olarak ifade edilmektedir (3).

Endotel dokusunun molekül alışverişindeki düzenin sağlanmasında vazokonstrüktör moleküllerden en güçlüsü ET-1'dir. Metabolizmada normal fizyolojik şartlarda ET-1 salgılanması ve yıkım dengesi arasında dolaşımdaki düzeyi düşük seviyede kalır. ET-1'in üretimi hipoksi, dehidratasyon, endotoksin ve baroreseptör uyarımı gibi sonuçlarla gerçekleşmektedir. ET-1'in sentezi en çok endotelde gerçekleşir ve damar düz kas yapısına parakrin etki gösterir. Vazokonstriksiyon ve mitojen olarak etki etmesiyle vasküler sistemde fibrotik yapılara sebep olarak diyabetes mellitusun mikro ve makrovasküler komplikasyonlarına neden olur (4).

Endotel hücrelerinde sentezi gerçekleşen bir diğer önemli molekül IL-6'dır. IL-6'nın serumda yüksek tespit edilmesi durumunda koroner arter hastalıkları ve ateroskleroz ile etkileşim içinde olduğu ifade edilmektedir. IL-6 endotelyal kaynaklı adhezyon yapılarının salınmasını; karaciğerden CRP, fibrinojen ve pıhtılaşmada etkin maddelerinin üretimini de etkileyerek salınmalarını artırdığı gösterilmiştir. IL-6 kardiyovasküler olaylarda riski belirlemede etkin olduğu düşünülen önemli bağımsız bir moleküldür (2).

Hem CRP hem de IL-6 gibi kardiyovasküler hastalıklarda etkinliği olan diğer bir mediatör TNF- α 'dır. Özellikle koroner damarların tekrarlayan tıkanmalarında bağlantısı olduğu saptanmıştır(3,5). Makrofaj hücreleri, endotel ve adipoz dokulardan üretimi gerçekleşir. İmmün yanıt, hematopoetik sistem olmak üzere birçok inflamatuvar reaksiyonda akut faz olarak salınımını gerçekleştirmektedir. Vücut kitle indeksi artışına bağlı artan yağ dokusuyla sentezi artmaktadır. TNF- α artan adipoz dokusuyla kolesterol ile glukozun yapım ve yıkım dengesi üzerine kompansatuvar etkisi bulunmaktadır. Kan insülin değerlerindeki artış ve de insülin duyarlılığında azalma sonucu meydana gelen insülin direnciyle TNF- α 'nın etkisi diyabetik vakalarda önemini göstermektedir.

Tip 2 diyabet oluşma mekanizmaları içerisinde vücut kitle indeksine bağlı artan adipoz doku belirgin şekilde immün yanıtta sitokinler ve inflamatuvar moleküller salgılamaktadır. Bu moleküllerden biri de YKL-40 proteindir. YKL-40 proteini doğal immün yanıtın gerçekleşmesi için uyarılmış makrofaj hücreleri ve damar düz kas dokusundan salgılanması gerçekleşir (3, 6). Ayrıca güçlü bir anjiyojenik etkisi sonucu adipoz doku artışına neden olduğu böylece ateroskleroz oluşumunu kolaylaştırarak endotel disfonksiyonunda etkin rol oynadığı bulunmuştur (7-9).

Tip 2 diyabetlilerde kardiyovasküler hastalık görülme riski diyabeti olmayan bireylere göre 2-4 kat daha yüksektir. Diyabetik hastaların %60-75'i kardiyovasküler hastalıklara bağlı olarak kaybedilir. Her iki cinsiyet için mortalite aynı olmasına karşın kadınlarda menopoz sonrası dönemde belirgin olarak koroner arter hastalığının mortalite insidansı erkeklere oranla daha fazladır. Postmenopoz tip 2 diyabetli kadınlarda yüksek dansiteli lipoprotein, düşük dansiteli lipoprotein, total kolesterol ve trigliserid değerleri premenopoz kadınlara oranla daha yüksektir ve bu ateroskleroz mekanizması oluşumunu hızlandırmaktadır. Bu hastalarda endotel fonksiyonlarında gerçekleşen değişiklikler ve inflamasyon belirteçlerindeki değişimler erken dönemde fark edilirse hastaların mortalite ve morbiditesinde önemli bir iyileşme sağlanabilir. Basit tanısal yöntemlerle biyolojik inflamatuvar markırlar kullanılarak kişilerin hastalık profilleri açısından riskleri belirlenebilmektedir.

Bu edindiğimiz bilgiler doğrultusunda postmenopoz dönemdeki tip 2 diyabetli kadınlarda endotel hücrelerinde meydana gelen değişimleri, inflamasyon da etkili olan belirteçleri ile karşılaştırarak birbirleriyle olan bağlantılarını saptamayı ve literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

2.1.1. Tanımı Ve Epidemiyolojisi

Diyabetes mellitus immün yanıt ve genetik faktörlerle tetiklenebilen, pankreasın beta hücrelerinden insülinin yetersiz salgılanması veya insülinin işlevsel fonksiyon bozukluklarıyla hiperglisemi oluşumuna sebep olarak; protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmalarında defektlere yol açan kronik bir hastalıktır (10).

Diyabette klinik olarak hipergliseminin sonucunda polidipsi, poliüri ve kilo kaybı gibi semptomlar görülmektedir. Hastalığın ilerleyen yıllarında mikrovasküler ve makrovasküler olaylara bağlı olarak görme bozuklukları, infeksiyon hassasiyetlerinde artma, böbrek fonksiyonlarında bozulma, ayak ülserleri, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar gelişebilmektedir. Yetişkin diyabet hastalarında diyabet olmayan kişilerle karşılaştırıldığında kardiyovasküler hastalıklara yakalanma oranı 2-4 kat fazladır. Hastalarda morbidite ve mortalite risklerinin yüksek olması, iş yapabilme gücünü azaltması ve tedavi giderlerinin fazla olması gibi nedenlerle ekonomik olarak da toplumda büyük sorun oluşturmaktadır (11, 12).

Toplumlar arasında genetik etkenler, çevresel faktörler ve yaşam standartları değiştikçe diyabet prevalansı da değişkenlik göstermektedir. Spesifik olarak Amerikada yaşayan Kızılderililerde diyabet görülme sıklığı %55 oranıyla en yüksek düzeyde iken, Japonyada en düşük oranda saptanmakta ve İskandinav ülkelerinde görülme sıklığı artış göstermektedir. Diyabet prevalansının son yirmi yıldaki artışı ne kadar önemli bir sağlık sorunu haline geldiğinin en önemli göstergesidir. Dünya genelinde ölüm sebeplerinden en sık 5 neden arasında diyabet bulunmaktadır. Günlük yaşamda hareketsizlik, organik gıdalarla beslenmenin azalması, ileri yaş ve büyük şehirleşmenin artmasıyla diyabetli hasta sayısında artış meydana gelmektedir (13-15)

2017 verilerine göre diyabete yakalanan hasta sayısı 425 milyon kişi iken, 2045 yılında 629 milyon kişi olacağı tahmin edilmektedir (16).

2.1.2. Sınıflandırılması

Diyabetin ortaya çıkmasında hiperglisemi en önemli rolü oynar. Hiperglisemi oluşum mekanizmaları diyabetin tiplere ayrılmasında referans alınır. Tiplendirmelerde genetik olarak insülinin salgılanmasının engellenmesi veya insülinin yetersiz salgılanması ya da insülinin etkisini uç organlarda gösterememesi gibi mekanizmalar ön plana çıkmaktadır. Çocukluk çağında sık görülen, genellikle insülin salgılanmasını engelleyen, genetik faktörlerin sebep olduğu form tip 1 diyabet; ileriki yaşlarda obezite ve çevresel faktörlerin etkisiyle ve de insülinin salgılanmasına rağmen etkisini hedef organlarda gösteremediği form tip 2 diyabet; gebelik döneminde ortaya çıkan form gestasyonel diyabet; ilaçlara, kimyasallara, infeksiyonlara bağlı ortaya çıkan form ise spesifik tip diyabet formu olarak tanımlanmaktadır.

Diyabetes Mellitus tanı kriterleri (10);

1. Minimum 8 saat açlık sonrası plazma glukoz değeri >126 mg/dl
2. Diyabetin klinik belirtileri ile birlikte (poliüri, polidipsi, polifaji, nedeni bulamamayan kilo kaybı) günün herhangi bir saatinde ölçülen plazma glukoz değeri > 200 mg/dl
3. Oral glukoz tolerans testine bağlı olarak (oral 75 gr glukoz verilerek) 2. Saatteki plazma glukoz değeri > 200 mg/dl
4. Standardize yöntemlerle ölçülen HbA1c $> 6,5$

Oral Glikoz Tolerans Testi: Diyabet tanısı için daha geniş kapsamlı ve daha spesifik olarak hastalığı ayırmamızı sağlayan yöntemdir. Testin uygulanması için 3 gün öncesinden günde en az 150 mg olacak şekilde karbonhidratla beslenilmesi gerekir. Testten önce de en az 8 saat beslenme olmaması istenir. İlk önce açlık kan düzeyi için venöz yoldan kan alınır. İkinci aşamada 75 gr glikoz ile karıştırılan suyun içilmesi istenir. 2nci saat sonunda kan glukoz değeri 200 mg/dl ve üzerinde saptanırsa diyabet tanısı konur. Tablo 2-1 de diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri gösterilmiştir (10).

Tablo 2-1: Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (*)

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	DM Riski Yüksek
APG (≥ 8 st açlıkta)	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl	< 100 mg/dl	100-125 mg/dl	
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥ 200 mg/dl	< 140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	
Rastgele PG	≥ 200 mg/dl + Diyabet semptomları				
HbA1c (**)	$\geq \%6.5$ (≥ 48 mmol/mol)				$\%5.7-6.4$ (39-47 mmol/mol)

(*) Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. (**) Standardize metotlarla ölçülmelidir. DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu (10).

2.1.3. Diyabetes Mellitus Etiyolojik Formları

-Tip 1 DM

-Tip 2 DM

-Gestasyonel DM

-Spesifik tipte DM

İlaç, kimyasal maruziyetine ya da glukokortikoid kullanımına bağlı

Kistik fibroz gibi ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı

Enfeksiyonlara bağlı (sitomegalovirüs)

İnsüline bağlı genetik hasarlar.

Hiperglisemiye bağlı genetik sendromlar

İmmünolojik nedenler

Endokrinopatiler

Beta hücrelerindeki genetik etkenlere bağlı fonksiyon bozuklukları (monogenik DM) (10)

2.1.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Pankreasın beta hücrelerinin harabiyeti veya tamamen kaybı ile oluşan, mutlak insülin yetersizliği nedeniyle direkt insülin tedavisi gerektiren diyabet formudur. %90 oranında otoimmün kaynaklı iken %10 kadarında otoimmün olmayan sebeplerle beta hücre harabiyeti gelişmiştir. Tip 2 diyabet ile genellikle otoimmün antikorların belirlenmesiyle ayrılır (10).

Otoimmün sebeplere bağlı olan tip 1 diyabet özellikle çocukluk ve adölesan dönemde daha sık görülür. Hastalık ortalama olarak 6 yaşı, 13 yaşı ve 20 yaşlarında olmak üzere 3 dönemde pik yapar. Bu dönemlerde genellikle akut başlangıçlı hiperglisemik semptomlar ile hastaneye başvurma sonucu tanı konur. Bu hastalığın kalıtsal bazı allellerle (HLA-DR ve HLA-DQ) ilişkili olduğu saptanmıştır. Bazı viral enfeksiyonların (Epstein-Barr, coxsackie, kızamıkçık, kabakulak) diyabetin bu tipiyle ilişkili olduğu klinik çalışmalarla ortaya konulmuştur (17-20).

Son yıllarda Latent Otoimmün Diyabet (LADA) olarak adlandırılan yetişkinlerde görülen tip 1 diyabet formu tanımlanmış ve prevalansı çocukluk çağında görülen tip 1 diyabete yakın olarak belirlenmiştir. Bazı tip 1 diyabet hastalarında etyoloji saptanamaz. Otoimmün antikorları yoktur ve ketoasidoza meyillidir. Bu idyopatik tip 1 diyabet formu hastalarında nöbetler halinde insülin ihtiyacı olabilmekte, dönem dönem bu ihtiyaç azalabilmektedir (21, 22).

Alışılmış formun aksine obezlerde yani klinik olarak tip 2 diyabeti düşündüren kişilerde görülen yeni bir tip 1 diyabet formu tanımlanmış hibrid diyabet, duble diyabet ya da tip 3 diyabet olarak adlandırılmıştır(23).

2.1.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 Diyabetes Mellitus; insülin direnci oluşumuyla başlayan, pankreastaki beta hücre işlevselliğinde bozulmanın eşlik ettiği ve karaciğerden glukoz salınımında artışla karakterize, insüline bağımlı olmayan heterojen yapıda bir hastalıktır. Etiyolojisinde birçok neden rol almaktadır. İleri yaşı (40 yaşı üzeri), vücut kitle indeksinin 25'in üstü olması, birinci derece yakınarda diyabet varlığı, hipertansiyon, gestasyonel diyabet

öyküsü, insülin direncini belirten hastalıklar (akantozis nigrikans, obezite) ve stres tip 2 diyabet gelişiminde risk faktörü olarak belirlenen başlıca etkenlerden bazılarıdır (24,25).

Toplumda görülme sıklığı ileriki yaşlarda belirgin olmasına rağmen geçtiğimiz son yıllarda sedanter yaşam alışkanlıklarının artması ve uygun olmayan beslenmeye bağlı artan obezite sebebiyle çocuk ve adölesan yaş aralıklarında da görülmeye başlanmıştır. Tüm diyabet vakalarının %95'ini tip 2 diyabet formuna ait hasta grubu oluşturur (25, 26).

Erken dönemde tanıda ilk önce uzun dönemde var olan insülin direnci saptanır. İnsülin direnci, hücre ile reseptör arasında (post-reseptör ligandı) bağlanma defektleriyle ilişkili olarak insüline karşı duyarlılıkta azalma ve hücre içine glukoz geçişinin olmamasıyla hücre içi hipoglisemi meydana gelme durumudur. Belirgin şekilde periferde bulunan kas ve yağlı dokularda insülinin etkinliği azalır.

Pankreasın beta hücreleri ilerleyen aşamalarda insülin salınımını arttırarak kan glukoz düzeyini kompanse etmeye çalışır. Ancak belirli zaman sonra beta hücrelerinin işlevselliğinde bozulmalar başlar. Bu bozulmalar insülin salınımında azalmaya neden olur. Karaciğerden de glukoz salınımının artması kanda kronik hiperglisemi tablosu oluşturur. Uzun süreli hiperglisemi insülin salınımının ve beta hücre fonksiyonunun daha da bozulmasına neden olur.

İlk dönemlerde görülmeyen diyabetik ketoasidoz beta hücrelerindeki harabiyetin artması ve hipergliseminin uzamasıyla ilerleyen yıllarda görülebilir (26). Ancak diyabetik ketoasidoz ile başlayan, özellikle siyahi Amerikalılarda, Latin kökenlilerde ve Hindistan'da saptanmış, daha çok obez genç erişkin erkeklerde görülen, 'ketoza eğilimli diyabet' olarak adlandırılan yeni bir tip 2 diyabet formu da tanımlanmıştır (17).

2.1.3.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)

Genellikle gebeliğin ikinci trimesterinde klinik olarak ortaya çıkan ve de ilk kez gebelikte görülen diyabet formudur. Toplumda gebelerin %7 sinde saptanmaktadır (27). Anne ve bebek için komplikasyonların oluşmaması için tanı konması önemlidir. GDM tanısı konmuş annelerin bebeklerinde bilişsel fonksiyonlarda azalma, makrozomik bebek ve buna bağlı doğum travmaları, uzun dönem glukoz intoleransı, hipoglisemi, hiperviskozite, obezite, tip 2 diyabet, kardiak septal hipertrofi, respiratuvar distress sendromu ve ani bebek ölümü görülebilmektedir. Gebelikte diyabetin erken dönemde

saptanması ve böylece gebelikte erken tedavinin başlanması ile annede ve bebekte ileri derece komplikasyonların görülmesi önlenmiş olur. Daha önce GDM tanısı almış olmak, birinci derece yakınlarında diyabet geçmişi, obezite, steroid ve antipsikotik ilaç kullanımı, anne yaşının ileri olması (>30), glukozüri, hipertansiyon, dislipidemi GDM oluşumu için önemli risk faktörleridir (28).

Gebeliğin 24. Haftası dolduktan sonraki dönemde tarama amacıyla 50 gr glukoz yükleme testi yapılır. Diyabete yönelik risk faktörlerine sahip gebelere direk 100 gr OGTT testi yapılır. GDM'a yönelik tarama işlemi Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından standardize edilerek tablo 2-2 deki gibi düzenlenmiştir (10) (tablo2-2).

Tablo 2-2: Gestasyonel diyabetes mellitus tanı şeması (10)

		APG	1.st PG	2.st PG	3.st PG
İki aşamalı test					
İlk aşama	50 gr glukozlu test			≥ 140	
	100 gr glukozlu OGTT				
İkinci aşama	(Minimum 2 patolojik değer tanı alır)	≥ 95	≥ 180	≥ 155	≥ 140
Tek aşamalı test					
IADPSG Kriterleri	75 gr glukozlu OGTT(en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥ 92	≥ 180	≥ 153	

(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile “mg/dl” olarak ölçülür. IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Derneği, GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, APG: Açlık plazma glukozu, 1.st PG, 2.st PG, 3.st PG: 1., 2., 3.st plazma glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı.

2.1.3.4. Spesifik Tipteki Diyabet Formları

Spesifik tipteki diyabet formları, başlıca pankreasın beta hücresinin metabolik fonksiyonunu etkileyen hastalıklarda, insülin salınımında defektlere neden olan genetik rahatsızlıklarda diyabet tanısı konur. Monogenetik defektlere bağlı olarak 30 yaş altında tanı alan “maturity-onset diabetes of the young (MODY)” diyabet formu insülinin salınımındaki bozukluklardan kaynaklanır (29).

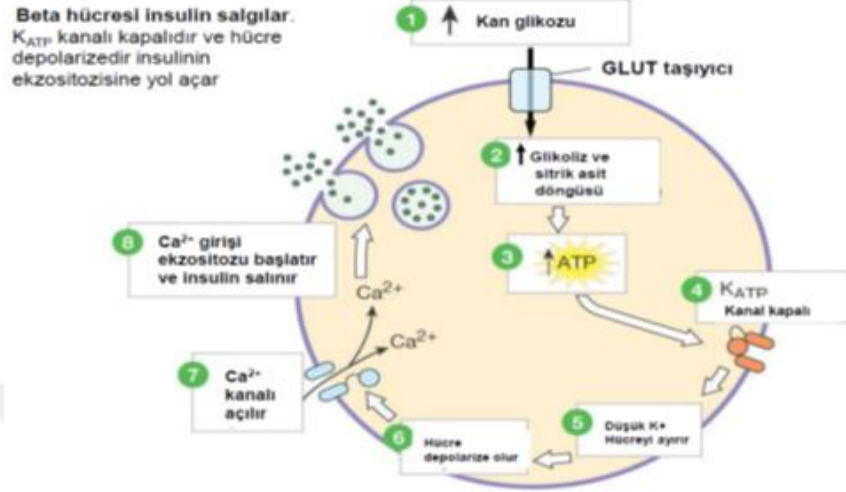
MODY genetik geçişli olduğu için genellikle hastaların aile öyküsünde en az 2 kuşaktır diyabet vardır, klinik olarak insülin direnci olmayan normal kilolu ve genç hastalardır. HNF-1 mutasyonu ile oluşan MODY3 tipi en sık rastlanan tiplerindendir, bu tip diyabette hsCRP insülin bağımlı olan ve olmayan diğer tüm diyabet tiplerine göre daha düşüktür (<0.3 mg/L) (15). Ayrıca klinefelter sendromu, turner sendromu, down sendromu gibi genetik hastalıklarda da spesifik tip olarak tanımlanan diyabet formu görülür.

Spesifik ilaç gruplarında özellikle glukokortikoid, bazı antineoplastik ilaçlar, antipsikotik ilaçlar, antiviral ilaçlar diyabete sebep olabilir. Pankreatit, hemokromatoz, glukagonoma, akromegali gibi metabolik hastalıklar da spesifik tipte diyabete neden olur. Sitomegalovirus, konjenital rubella gibi viral enfeksiyonların da diyabet yaptığına dair veriler bulunur (30).

2.1.4. İnsülin

İnsülin, otonom sinir sistemi tarafından kolinerjik etkiyle pankreas bezinde bulunan langerhans adacık dokusundaki beta hücreleri tarafından sekresyonu gerçekleşen kandaki glukoz seviyelerini düzenleyen bir anabolik hormondur. Kan glukoz seviyesi artmasına yanıt olarak insülin sentezi artar. Oral besin alımının takiben ilk 15 dakikalık süre içerisinde kan insülin seviyesi hızlı bir şekilde artar. Günlük pulsatil olarak insülin salınımı olmaktadır. Beslenme dışı dönemdeki kan glikoz seviyesinin çok yükselmediği gece saatleri gibi metabolizmanın gereksinimlerine yetecek düzeydeki insüline bazal insülin denir. Organizmanın ihtiyacı oranında insülin sekresyonu gerçekleşir. Beslenme sonrası kanda düzeyi artan glikoz ve amino asit gibi moleküller ile tetiklenmesi sonucu hızlı ve kısa etkinliği olan bolus insülin sekresyonu gerçekleşir. Kan glukoz seviyesi artışı sonucu pankreasın beta hücrelerinde meydana gelen hücre içi insulin salgılanma

mekanizmasını şekil 2-1 gösterilmiştir (31). Oral beslenmeyi takiben 25 ile 30 ncü dakikada kanda en yüksek seviyede insülin bulunur. İkinci saatte bazal insülin seviyesine iner.



Şekil 2–1: Beta hücrelerinde insülin salınımının hücre içi mekanizması (31)

Metabolizma üzerine insülinin etkileri; protein yapıtaşı olan amino asitleri ve glikozu transmembran proteinlerine taşımak, hepatositlerde ve kas dokusunda glikojen yapımını uyarmaktır. Nükleik asit oluşumu ve protein sentezi üzerine anabolik etkisi bulunur. İnsülinin temel fonksiyonu organizmanın ağırlığının üçte ikilik kısmını oluşturan adipöz doku, çizgili kas yapıları, fibroblast ve kalp kas dokusunda bulunan reseptörleri üzerinden glikoz geçişini sağlamak ve bu geçişi hızlandırmaktır. İnsülin karaciğer dokusunda glikojen yıkımını bloke ederek hepatik glukoz sentezini inhibe eder (32, 33).

2.1.5. İnsülin direnci

Normal şartlarda fizyolojik düzeyde sentez edilen insülinin biyolojik fonksiyonlarını yerine getiremediği klinik durumdur (34). Glukoz transport mekanizmasının bozulması insülin direncine neden olarak karaciğerden glukoz sentezini artırır. Artan glukoz sentezinin dengelenebilmesi için fizyolojik yanıt, insülin sentezi artışı olarak gerçekleşir (35). Metabolik hastalıkların çoğunda bu durum görülebilmektedir.

Tip 2 diyabetli hastalar incelendiğinde %88 oranında insülin direnci görülür. Başlıca insülin direnci oluşumunu obezite, sedanter yaşam, sigara gibi değiştirilebilen etmenlerle; gebelik, infeksiyonlar, siroz, hiperlipidemi, hiperglisemi gibi metabolik

etmenler ve ilaçlar (steroidler, beta blokerler), travma gibi dış etmenler ve benzeri birçok etmen tetikleyebilir (36).

İnsülin direncini görülmesine sebep olan 3 farklı bölge vardır.

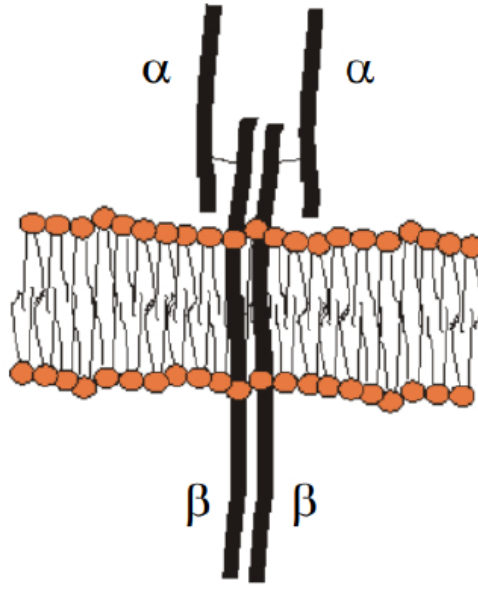
1) Prereseptör düzeyinde defektler: İnsüline karşı üretilen antikorlar, insülinde genetik olarak değişim ve mutasyonlar olması gibi reseptör öncesinde etkili olan bozukluklardır.

2) İnsülin reseptörü düzeyindeki defektler: Reseptöre karşı gelişen antikor ve yine genetik malformasyona bağlı reseptördeki mutasyonlar bu düzey bozukluklara örnektir.

3) Postreseptör düzeyindeki defektler: İnsülin direncinin en sık postreseptör seviyesindeki defektler nedeniyle oluştuğu bilinmektedir. GLUT4 de meydana gelen genetik defektler, sinyal ileti mekanizmasındaki bozulmalar; örneğin insülin reseptör substrat (İRS) fosforillenme ve defosforillenme mekanizmasında defektler, proinflamatuvar sitokin bozuklukları, mitokondri kaynaklı reaktif oksijen molekül artışı, inhibitör kappa beta kinaz ve nükleer faktör kappa-B etkinliğinde bozulmalar gibi defektler bu düzey bozukluklara örnektir (37).

İnsülin reseptörünün içeriği iki alfa ve iki beta yapısından oluşmaktadır. Şekil 2-2 insülin reseptörü yapısı gösterilmiştir. İnsülinin reseptörle birlikteliğinden sonra hücre içine sinyal gönderimi gerçekleşmektedir. İnsülinin hücre içi etkileri ve sinyal yolları Şekil 2-3 de gösterilmiştir. İnsülinin reseptöre bağlanması sonrası ilk alfa yapılarında değişim gerçekleşir ardından da beta yapıları tirozin kinaz fonksiyonuna sahip olur (31).

Tirozin kinaz işlevinde sitoplazmada İRS'lerin tirozin yapıları fosforilize edilerek aktif hale getirilir. Aktive hale gelen İRS'ler hücrede 2 sinyal mekanizmasını başlatır. Bunlardan biri Fosfoinositol-3-fosfat (PI3k) diğeri Ras- Mitojen aktive protein kinaz (MAPK) olarak adlandırılır.



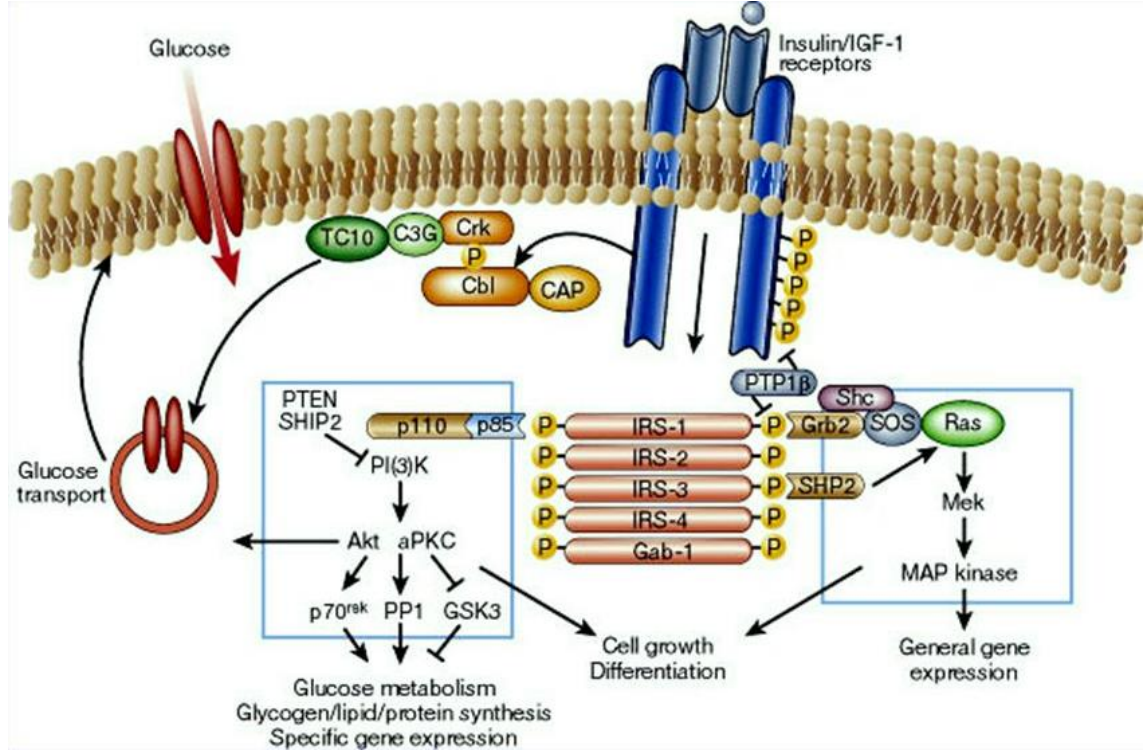
Şekil 2-2: İnsülin reseptörü (31)

PI3K mekanizması: Şu ana dek 4 farklı IRS bilinmektedir. Bunlardan IRS1-2'nin aktive olması bu yolağın aktifleşmesini sağlar. Bu ileti mekanizması ile insülinin metabolizma üzerine fonksiyonları ve uyarıların çekirdeğe ulaşması sağlanır. Glikojenin sentezi, protein sentezi, glukoneogenezin bloke olması, nitrik oksitin sekresyonunda artış bu yolla aktifleşen insülinin etkileri olarak gösterilebilir. Bu ileti yolağının diğer işlevlerinden biri de glukozun hücre içi enerji elde etmek amacıyla kullanılmasının sağlanmasıdır.

Ras-MAPK mekanizması: insülin reseptörünün uyarılması sonrasında IRS lerinde uyarılıp Ras proteininin aktive olmasına neden olur. Uyarılmış Ras molekülü önce mitojen aktive proteinlerini uyarılmış durumuna getirir ve ardından transkripsiyon faktörleri aktifleştirir. Aktive olan bu moleküller çekirdeğe ulaşp proliferasyon ilişkili mekanizmaların aktivasyonunu sağlar.

Glukoz hücre iç kısmında artması diaçilgliserol (DAG) seviyesini yükseltir. Bunun sonucu protein kinaz C (PKC) uyarılır. Bu uyarılmayla intraselüler ileti yolları bloke olur. İnsülin direnci oluştuğunda kas yapısı içerisinde IRS 1'lerin bloke olmasına ve PI3K'ların inhibe olmasına neden olur. PI3K'nın inhibisyon mekanizması sonucu

GLUT4'lerin sitoplazma içerisinden kas dokusuna iletim fonksiyonlarında bozulmalara neden olur. GLUT 4'deki işlev bozulması sonucu kas hücreleri glukozu absorbe edemez ve glukozu kullanamaz bunun sonucu diaçilgliserol birikimi gerçekleşir. Bu döngüde kas dokusunda işlev yetersizliği, hipertrofi ve yağlanma oluşur sonuç olarak insülin direnci artar (17, 38).



Şekil 2-3: İnsülinin hücre içi etkileri ve sinyal yolları (31)

Egzersiz ile ilgilenen kişilerin kas dokularında bir anti-inflamatuar olan IL-6'nın sekresyonu gerçekleşir ve bu parakrin, otokrin ve endokrin etki ile insülin aktivasyonunun artmasını sağlar. IL-6 ile reseptör ilişkisi sonucu Ras-MAPK ve PI3K mekanizmaları uyarılır, glukozun sitoplazmaya geçişi ve yağ asitlerinin okside olması artar. Egzersizden uzak sedanter yaşam süren ve kas dokusu azalan kişilerde bu mekanizmaların uyarılması azaldığı için insülin direnci artışı görülebilir (39).

Genellikle obez olan ve artmış yağ dokusuna sahip olan tip 2 diyabetli bireylerin yağ dokularında depo edilen inflammatuar moleküllerin ve yağ asitlerinin dolaşıma karışması artar. Bu moleküller kalp, kas ve karaciğer tarafından alınarak bu dokularda lipotoksisteye neden olur. Bu nedenle obezitedeki insülin direncinin lipotoksiste ve inflamasyon kaynaklı mekanizmalara bağlı olduğu düşünülmektedir (35).

İnsülin direncinde hücre içi ileti yollarındaki bozuluklar endotel dokudan nitrik oksit salınımını da inhibe eder. Vasküler endoteldeki bu inhibisyon endotel disfonksiyonuna ve böylece aterosklerozdan kardiyovasküler hastalık gelişimine kadar birçok olaylar silsilesine neden olabilmektedir.

Toklukta insülinle uyarılan glukoz yıkımının %80-90'ı iskelet kasında gerçekleşir. Bu doğrultuda insülin direnci anatomik olarak en sık hepatositler, adipoz dokular ve iskelet kasında görülmüştür.

2.2. Menopoz

19. yüzyılda Latince'den menopausis kelimesinden türetilen menopoz Türkçeye Fransızcadan geçiş yapmıştır. Yunancada “meno” ön eki “ay”, “pause” kelimesi de “durmak” anlamına gelmekte; “ay durması” olarak yorumlanabilmektedir (40). Kadınlarda follikül üreten over dokusunun işlevini yapamaz hale geldiği ve böylece reproduktif çağ dediğimiz doğurganlık döneminin son bulduğu yaşam periyodudur (41). Yumurtalık fonksiyonlarının ve adet döngüsünün sekonder bir hastalığa bağlı olmaksızın fizyolojik olarak kesilmesidir.

En az bir yıl devam eden nedensiz amenore durumundaki kadınlar için menopoz döneminde oldukları söylenebilir (42). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) menopozun tanımını “ovaryum fonksiyonlarının kaybı sonucu olarak tamamen menstruasyonun bitmesi” şeklinde belirtmiştir (43).

Menopoz başlangıcı için yaş dağılımı yaşanan bölgeye ve genetik özelliklere göre değişkenlik göstermekle beraber birçok ülkede ortalama 51(45-55) olarak belirlenmiştir (44). Yayımlanmış geniş çaplı bir literatür olmasa da ülkemizde menopoz başlama yaşının 47-49 olduğu bildirilmektedir. Bu dönem 60-65 yaş düzeyine kadar sürebilmektedir. Günümüzde menarş dönemi görülme yaşı belirgin düşüş göstermişken menopoz dönemi yaşında belirgin bir farklılık olmamıştır (45). Reprodüktif olmak, daha önce oral kontraseptif ilaçlardan kullanmış olmak daha geç yaşlarda menopoza girme nedeni olabilmekteyken; sigara kullanıcısı olmak, vücut kitle indeksinin düşük olması, kardiyovasküler hastalık öyküsü, eğitim düzeyinin düşük olması, dul olmak ve çalışmıyor olmak menopozun daha erken yaşlarda başlamasına yol açabilmektedir. Menopoz doğal olma dışında cerrahi işlemler, radyasyon kaynaklı, kemoterapi gibi işlemler sonucu da gerçekleşebilmektedir (46, 47).

Fetal dönemin 20. haftasında ovaryumda yaklaşık 6 milyon follikül bulunmakta iken, doğumla birlikte 1-2 milyon seviyesine iner. Pubertenin başında follikül sayısı 300.000'e kadar düşmektedir. Reprodüktif dönemde periyodik olarak azalarak menopoza da birkaç bin kadar follikül kalmış olur. Her menstruasyon evresinde 1000 follikül kaybı meydana gelmektedir (48).

Üreme çağındaki kadınlarda oositlere etki eden hormonlar hipotalamusun uyarısıyla hipofizden salgılanır. Bu hormonlar ovaryuma etki ederek seks hormonların sekresyonuna neden olur. Menstruasyon evresine etki eden hormonlar şu şekildedir; ön hipofizden salgılananlar; Luteotrop Hormon (LTH), Follikül Stimüle Edici Hormon (FSH) ve ovulasyona sebep olan ve östradiyol sentezlenmesini sağlayan Luteinleştirici Hormon (LH), over kaynaklı olanlar ise progesteron ve östrojendir (49).

Over kaynaklı hormonlar yüksek düzeyde olduklarında geri bildirim yoluyla LTH, FSH ve LH üstüne baskı uygulayarak bu hormonların seviyelerini düşürebilir ve daha sonrasında ise tamamen bloke ederler. Menopoz döneminde overler yaşlanmayla ve folliküllerin atreziye uğramasıyla fonksiyonel kayba uğrayıp, işlevlerini yerine getiremez duruma düşmektedirler. Böylece progesteron sekresyonu sonlanır ve östrojen düzeyleri endometriyuma etki edecek seviyelerin altına düşer. Menstruasyon dönemleri düzensizleşir ve son bulur. Menopoz dönemi kendi içerisinde 3 dönemden oluşur (49,50).

1) Premenopoz evresi: Menopozun ilk dönemleridir ve ara ara amenore, polimenore, hipo veya hipermenore gibi ovaryumun değişen işlevsel düzensizlikleri görülmeye başlamıştır (50). Menstruasyondaki bozuklukların başlıca nedeni olarak folliküler dönemin normalden uzun olmasıdır. FSH seviyeleri yüksek, LH değerleri normal ve östradiyol ise hafif oranda yüksek saptanmaktadır (51).

2 yıldan ortalama 5 yıla kadar uzayabilen bu dönemde doğurganlık devam etmekte ancak klinik olarak çabuk yorulma, dikkat eksikliği, duygusal değişiklikler, baş ağrısı gibi belirtiler normal kadınlardan daha sık görülmektedir (51).

2) Menopoz evresi: En son menstruasyonun görüldüğü ve tamamen overin fonksiyonlarını kaybettiği dönemdir. Kadınların son 12 aylık dönemde hiç siklus görmemesi bu dönemin başladığının göstergesidir. Fizyolojik olarak ifade edilirse, "FSH seviyelerindeki yükselmeden dolayı 40 yaşını doldurmuş kadınlarda overin işlevini yerine getirememesi sonucu kanamaların tamamen durması" diye tanımlanır. Östrojen seviyelerindeki azalmayla birlikte, foliküllerin hepsi tükenmiş olmaktadır. 40 ile 50 yaş

aralığında görülen menopoza daha erken yaşta görülürse erken menopoza olarak isimlendirilir (51).

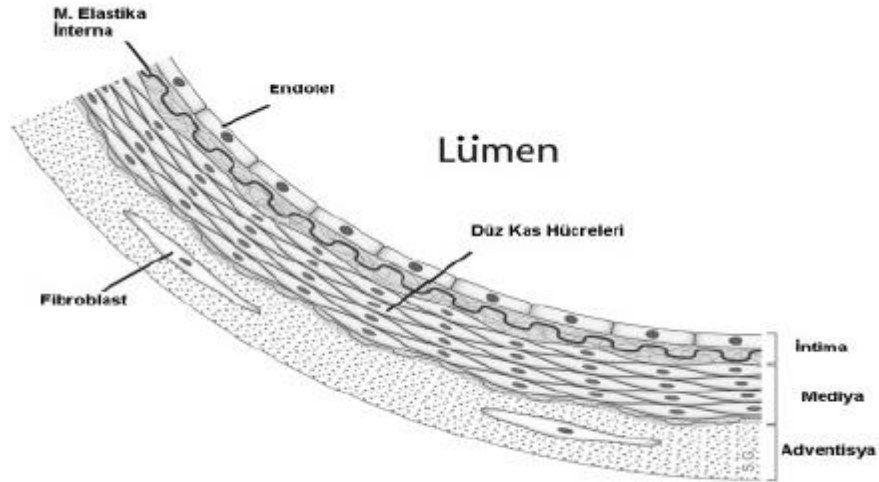
3) Postmenopoz evresi: Menopoz döneminden yaşlanmaya kadar geçen süreye denir. Doğurganlık tamamen sonlanmış ve over fonksiyonları bütünüyle artık bitmiştir (50). Östrojen seviyesindeki azalmayla birlikte ateroskleroz riski, miyokard infarktüs gibi kardiyovasküler sistem rahatsızlıkları görme olasılığı %60 yükselir. İnsülin değerlerinde yükselme ve açlık glukoz intoleransı ile diyabet görülme oranları artmıştır. Hormonal değişikliklerden dolayı lipid mekanizmasında da LDL'nin kan düzeyleri yüksek, HDL'nin kan düzeyleri düşük olarak gözlenir. Ayrıca fibrinolitik ve koagülasyon sistemlerinde de değişikliklere sebep olarak serebro vasküler rahatsızlıkların görülme ihtimalinin artmasına yol açar (52, 53).

Toplumumuzda hayatlarının ortalama üçte birini menopoz döneminde geçiren kadınların oranı genel nüfusun yaklaşık beşte birine tekabül etmektedir. Bu nedenle bu yüksek orana sahip bu dönemdeki kadınların doğru ve spesifik değerlendirilmeleri sağlıkları açısından çok önemlidir (49).

2.3. Endotel

2.3.1. Endotel fonksiyonları:

Kan damarları kendi içerisinde intima, media, adventisya olmak üzere 3 yapıdan meydana gelmektedir. Endotel; damarın media tabakasıyla kan arasında fiziksel bariyer vazifesi yapacak şekilde yassı epitel hücrelerinin tek sıra halinde sıralanmasıyla meydana gelir, embriyolojik olarak mezodermden köken almaktadır. Sağlam endotel dokusu Şekil 2-4'de gösterilmiştir. Endotel hücrelerinin yüksek seçici geçirgen özellikleri ile kan akımı ve damar çevresindeki dokular arasında gerçekleşen metabolik alışverişin etkin olmasını sağlamada önemli bir bariyer fonksiyonuna sahiptir (53, 54).



Şekil 2-5 : Sağlam endotel dokusu (54)

Endotel hücrelerinin damar tonusunu ayarlama, hemostazın dengede kalması ve koagülasyon, inflamasyon yanıtı, hücre proliferasyonu, trombosit aktivasyonu gibi birçok görevi bulunmaktadır. Çeşitli organlarda özelleşerek o organa özgü fonksiyonlarda da rol almaktadır (55).

Endotel hücreleri spesifik uyarılara yanıt olarak çeşitli mediatörler de sekrete edebilen, erişkin bir bireyde yaklaşık 1 kg ağırlığında ve 7 metrekairelik hacim kaplayan vücudun en önemli ve en büyük endokrin organı olarak da tanımlanmaktadır(56). İlk defa Robert Furchgott ve arkadaşlarının 1953 tarihinde gerçekleştirdiği çalışmada dış kaynaklı asetilkolin verildiğinde; sağlam endotelde vazodilatasyon, hasarlı endotelde ise vazokonstiksiyon şeklinde yanıt gözlemlenmiştir. Bunun sonucu vazodilatasyona sebep olan, endotel tarafından salınan bir molekül varlığı ispatlanmıştır. Bu molekül ilk “endothelium derived relaxing factor” (EDRF) olarak ifade edilmiştir. Daha sonraki yıllarda Louis Ignarro, EDRF ile nitrik oksitin yaptıkları vazodilatatör fonksiyonları ve diğer özelliklerin aynı olmasıyla EDRF’nin NO olduğunu belirlemiştir (53, 55, 56).

Endotel etkileri dolaşımdaki mediatörler tarafından da denetlenmektedir. Asetilkolinin endotele olan NO salgılatma etkisinin ardından serotonin, trombin, adenzintrifosfat (ATP), adenzindifosfat (ADP), substans-P, bradikinin, endotelin gibi moleküllerinde endotelden NO, prostasiklin (PGI₂), Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktor (EDHF) sekresyonuna sebep olduğu kanıtlanmıştır. Bu moleküllerin ayrıca damar düz kasları üstünde reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörlere bağlanmalarıyla damar düz kaslarında kasılmaya neden olur. Bu şekilde hem endotel üzerindeki indirekt

vazodilatatör etki hem de damar düz kas üzerindeki kasılma etkisiyle denge durumunun bozulmadan kalması birçok molekülün etkisindedir. Örnek olarak endotel hasarı sonucu bu ajanlar işlevini yerine getiremeyen endotel de vazokonstriksiyonu sağlayarak homeostazisin devamını sağlarlar (53).

Temel olarak endotelin fonksiyonları; endotelin salgıladığı veya salgılattığı damarın dilate olmasını veya konstrikte olmasını sağlayan mediatörler sayesinde sağlanır. Bu iki başlıca olayın dengesinin bozulmasıyla endotel disfonksiyonu ortaya çıkar. Endotelin başlıca fonksiyonları şunlardır (57-59);

- Damar tonusunun dengede kalması için vazokonstriktör (endotelin-1, süperoksid) ve vazodilatatör (nitrik oksid, prostoglandin) mediatörlerin salgılanmasının sağlanması
- Kan akımıyla çevre dokular arası madde geçişinin seçici geçirgen özelliğiyle kontrol edilmesi
- Yeni damar oluşumu ve apoptozisin dengede kalmasının sağlanması
- Kan akımı devam ederken kan içerisindeki bileşenlere antitrombojenik yüzey oluşturularak pıhtılaşmanın engellenmesi
- Hasar durumunda prokoagülan yanıtın sağlanması
- Büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınmasının sağlanması
- Vasküler tonusun kontrolü.

2.3.2. Endotel Disfonksiyonu:

Vasküler sistemde endotel hücreleri ilk keşfedildiği zamanlar, sadece “lümende kan akımını sağlayan kaygan yüzeyel yapı” olarak tanımlanmıştır. Sonraki çalışmalar göstermiştir ki vasküler sistemdeki bu endotel yapı, kişilerin morbidite ve mortalitesini etkileyebilecek düzeyde bir öneme sahiptir. Etkileri zamanla keşfedilen vasküler endotel; son yıllarda otokrin, parakrin ve endokrin bir organ olarak kabul edilmekte; endotel disfonksiyonu ise “vasküler sistem hemostazındaki dengenin bozulması” olarak ifade edilmektedir (60).

Başlıca “endotel kaynaklı salınan vazokonstriktör ile vazodilatatör mediatörler arasındaki denge durumunun bozulması” olarak endotel disfonksiyonu tanımlanabilir. Ayrıca kan ve içerisindeki lökosit, monosit, trombosit vb. hücre yapıları ile endotel arasındaki düzeninin bozulması ve buna bağlı proinflamatuvar ve prokoagülan bir ortam oluşumu olarak da ifade edilir. Bu vasküler dengedeki bozulma birçok klinik

patolojilerin oluşmasına sebep olur. İlk başta ateroskleroza sebep olarak aterosklerotik plak oluşumuna, ardından buna bağlı komplikasyonlara neden olur. Endotel disfonksiyonunun aterosklozün erken belirteci olmasının yanı sıra; sağlıklı endotelin kardiyovasküler sistem üzerinde çok önemli koruyucu fonksiyonları bulunmaktadır. Bu nedenle ateroskloz ile birlikte sistemik hipertansiyon, kardiyomyopatiler, pulmoner hipertansiyon, vaskülit gibi birçok hastalığın temelinde yatan patoloji de endotel disfonksiyonudur. Şekil 2-5 de Endotel disfonksiyonuna neden olan faktörler gösterilmiştir (60-62).

Sağlıklı normal endotelden salgılanan NO asetilkoline yanıt olarak vazodilatatör etkisini gösterir. Dengenin bozulması sonucu yanıtın olmamasıyla muskarinik düz kasların kasılmasıyla damarlarda vazokonstriksiyon meydana gelir. Ateroskloz, diyabet, sigara kullanımı, hiperglisemi, hiperkolesterolemi gibi durumlarda asetikoline yanıt azalmış veya hiç yanıt oluşmamaktadır (63).



Şekil 2-6: Endotel disfonksiyonu ve Ateroskloz (62)

Diyabet hastalarında endotel disfonksiyonu reaktif oksijen radikallerinde artış ve dislipoproteinemiden kaynaklanmaktadır. HbA1c ve kan glukoz düzeyi seviyeleriyle ED direkt bağlantılı bulunmuştur. Hiperglisemi de sorbitol üretimi, aldol redüktaz yolağının aktive olmasıyla artar. Bunun sonucu nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) azalır. NADPH'nın azalmasıyla üretiminde etkili olduğu askorbat, glutatyon ve tokoferol

gibi antioksidan maddeler azalır. Ayrıca LDL oksidasyonu artar ve endotelial protein kinaz C uyarılması meydana gelir.

Hiperglisemi glikoliz yoluyla glukozun diaçilgliserole (DAG) dönüşmesini artırır. Böylece Protein kinaz C (PKC)'nin regülasyonunda önemli görevi bulunan DAG artırılmış olur. Bunun sonucu endotelde nitrik oksit sentetaz (eNOS) da azalma ve prostasiklin moleküllerinde artış meydana gelir (64).

Endotel disfonksiyonu; diyabette ileri düzey glikozillenme sonucu oluşan moleküller (advanced glycation and products=AGE) ve bu moleküllerin özel reseptörleriyle birliktelik oluşturmasıyla meydana gelir. AGE'ler, NO'ı inhibe ederek LDL'nin oksidasyonunu artırır. AGE'lerin duyarlı olduğu reseptörlere bağlanması sonucunda sinyal yollarını uyararak çeşitli transkripsiyon faktörlerinin ve sitokinlerin sentezine ve salınımına yol açarak bir çok metabolik değişikliklere neden olmaktadır. Ayrıca endotel kaynaklı VCAM-1, E-selektin seviyeleri hiperglisemiye bağlı artış gösterir. Diyabet hastalarında hidrojen peroksit, süperoksit ve hidroksil üretiminde artışa neden olur. Süperoksit radikali, NO'ı bloke ederek düz kas kasılmasının neden olur. Ayrıca subendotelial bölüm de NO inhibe edilir (64).

2.3.3. Endotelin-1

1980 yılında vasküler sistemin dengesine damar tonusunu gevşeterek etki eden endotelden salgılanan NO keşfedilmiştir. Yanagisawa ve ark. 1988 yılında bu dengeyi ters olarak kompanse eden endojen vazokonstriktör olarak hemostazisi dengede tutan endotelini keşfetmiştir. Hipoksiye yanıt olarak vazokonstriksiyon işlevi olduğu saptanmıştır. Hemostazisi sağlamada ve de embriyogenezin aşamalarında mutlak bulunması gereken bir maddedir (65-68).

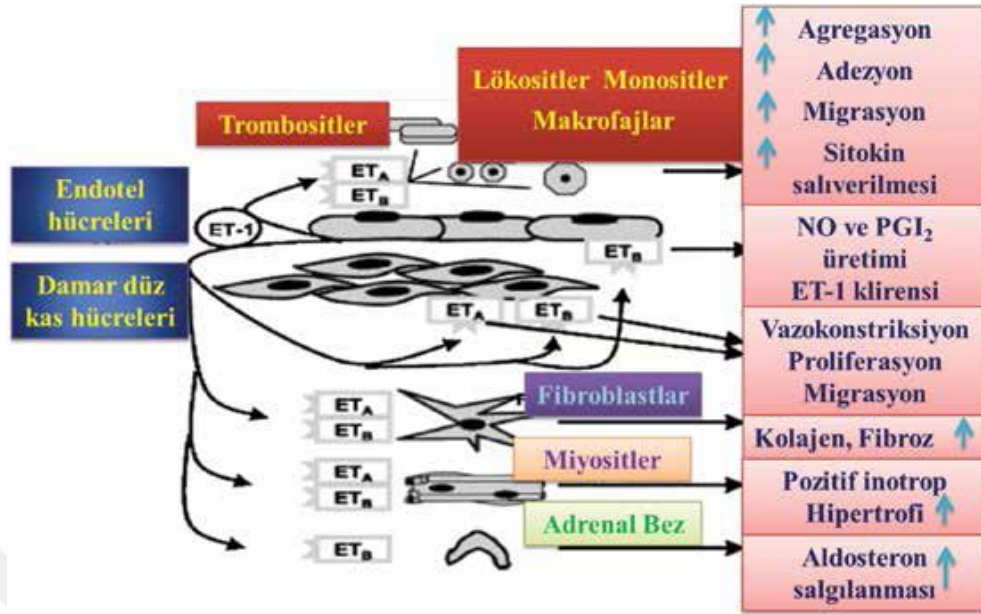
Endotelin (ET) endotel hücreleriyle birlikte, kan hücreleri, makrofaj, kalp ve damar sistemindeki düz kaslardan, pankreas, böbrek, gliya hücreleri, akciğer epitel dokusundan tanımlanmıştır. ET'nin kendisi ve reseptörlerinin olmaması durumunu yaşamla bağdaşmayan fetal anomalilere yol açtığı; fetal yapının nöral krest kökenli hücrelerin göç etmesinde ve değişiminde aktif olduğu bulunmuştur (69).

Yapılan çalışmalarda ana tip olarak miyosit ve plazmada ET-1 bulunsa da yanı sıra ET-2, ET-3 tipleri de olduğu bulunmuştur. Normal koşullarda düşük düzey salgılanmasına rağmen inme, ateroskleroz, kalp krizi, üveit, diyabet, hipertansiyon gibi patolojik durumlarda beraberindeki sitokinlerinde etkisiyle kan düzeyi artmaktadır (70).

ET'nin sentezi ilk olarak preproendotelin 1 adındaki 203 aminoasite sahip yapısı transkripsiyon proteinleri ile başlar. Preproendotelin 1, peptidazlar aracılığıyla 41 amino asit bulunan büyük endoteline parçalanır. Büyük endotelin, metalloproteinez özelliğinde peptidaz olan endotelin dönüştürücü enzim yardımıyla olgun 21 aminoasit içeren ET formu sentezlenir. ET-1'in etkisini gösterdiği 2 spesifik reseptör vardır. Bunlar G proteinine bağlı ET-A ve ET-B reseptörleridir (71). Bu reseptörlerin ikisinde de hücre iç kısmında C, hücre dış kısmında da N uçları bulunur.

ET-A reseptörü daha çok oranda vasküler sistem düz kasları ve kardiyomiyositlerde kasılma işlevini yerine getirir. ET-B reseptörü genel olarak endokrin, akciğer, böbrek, damar endoteli hücrelerinde bulunur. Ayrıca ET-B, NO ve prostasiklin gibi vazodilatatörlerin sekresyonuna, ET-1'in vasküler sistemden hızlı yıkılmasını sağlar. ET-1'in farklı hücrelerde reseptörleri ile meydana getirdiği etkileri Şekil 2-6'da (72-74).

ET-1 damar düz kaslarında proliferasyona neden olmaktadır ve bu sayede makrofaj hücrelerinden salınan sitokinler ve serbest radikaller artar. Ayrıca yağ dokusu ve iskelet kasında insüline bağlı glukoz alımı ET-1 ile reseptör ilişkili yollarla inhibe olur. ET-1, proinflamatuvar sitokin olan IL-6 ve serbest yağ asitlerinin sekresyonunu ve yağ dokularında lipolizi uyarır. (75).

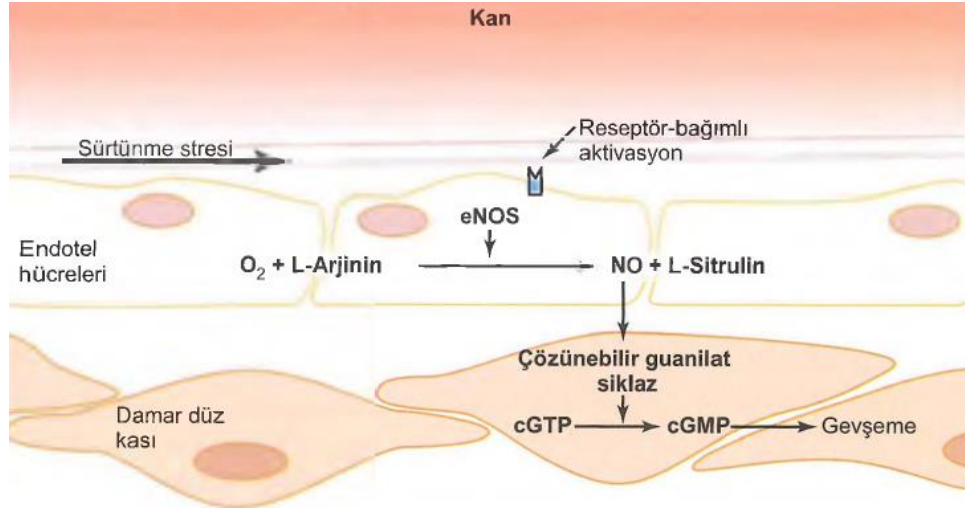


Şekil 2-7 : ET-1'in farklı hücrelerde reseptörleri ile meydana getirdiği etkiler. ET-1, endothelin-1; ETA, endothelinin A turu reseptörü; ETB, endothelinin B turu reseptörü, NO, nitrik oksit; PGI₂, prostasiklin (73).

Diyabet hastalarında ve aterosklerozda ET-1 birden fazla hücreden salgılanarak proinflatuar ve konstriktör etkisi ile endothelin defektif işlev bozukluğuna, insülin direnci oluşumuna, oksidatif stresin artmasına ve inflamasyona sebep olur (76).

2.3.4. Nitrik Oksit

İlk önce endotelial kaynaklı gevşeme faktörü (EDRF) olarak tanımlanan, endotelden sentezlenen vazodilatör etkili bir mediatördür. EDRF'nin farmakolojik özelliklerinin daha sonraki dönemde NO ile aynı olduğu ve vasküler sistem endotelinden elde edildiği keşfedilince EDRF'nin NO ile aynı molekül olduğu anlaşılmıştır (77, 78). Fiziksel yapısı gaz halindedir ve birçok hücrede sentezi gerçekleşir. İkinci haberci olarak membran proteinlerini uyararak, parakrin etkiyle hücrelerin birbirine bilgi akışı gerçekleştirmesini sağlayan yüksüz bir mediatördür. Yüksüz olması membranlardan rahat geçmesini sağlar, tek elektron olması nedeniyle reaksiyona grime eğilimi çok hızlıdır (79, 80). Yarı ömrü çok kısa olup yaklaşık 3-5 saniyedir. Nitrik oksit sentetaz (NOS) L-argininden oksidasyon mekanizmasıyla biyolojik dokuda NO sentezlenmesini sağlar. Endotel hücrelerinde L arjinin ve oksijenden NOS enzimi ile NO sentezi Şekil 2-7'de gösterilmiştir (81, 82).



Şekil 2-8: Endotel hücrelerinde L arjinin ve oksijenden endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) enzimi ile nitrik oksit (NO) sentezi (82)

Endotel dışında nöronlar, makrofaj hücrelerinden de NO sentezi gerçekleşir. Siklik guanozin monofosfat (c-GMP) mekanizması ile damar düz kaslarında relaksasyona neden olur.

NO, L-argininden NOS aracılığıyla üretimi gerçekleşir. 3 farklı NOS bulunmaktadır. İlki nöronal NOS (nNOS) diğeri endotelial NOS (eNOS) ve de en son sitokinler ile uyarılan NOS(iNOS). eNOS ve nNOS kalsiyum ile direk yapısal olarak fonksiyonlarını gerçekleştirirler. Ancak iNOS kalsiyuma gerek duymadan sitokinlerin makrofajları indüklemesi veya başka salınmasını sağlayıcı mediatörlerin uyarısıyla diğer NOS lerden daha çok NO üretir. Endotel kaynaklı sentezlenen NO, damar tonusu ayarlamada, lökosit adhezyonu, trombositlerin agregasyonu ve damar düz kaslarının proliferasyonunda görev yapar (83-85).

Damar tonusu ve metabolik etmenlere bağlı olarak endotel dokusundaki eNOS un uyarılması sonucu NO sentezi gerçekleşir. Daha sonrasında damar düz kas yapısındaki guanilat siklazı (GC) uyarır. GC'nin artışı düz kas da relaksasyona neden olan siklik guanozin monofosfat (cGMP) sentezinin artışına sebep olur. Ayrıca NO trombositlerin toplanmasını, immün sistem antikorlarının adhezyonunu ve düz kas yapılarının gelişimini engeller (85).

2.4. İnflamatuvar belirteçler

2.4.1. Sitokinler

Vücuttaki inflamasyonda, hematopoeziste, doğal ve kazanılmış immün sistemin regülasyonunda önemli rolleri bulunan küçük peptid yapılarıdır. Lenfosit kaynaklı olanlar lenfokin, monosit kaynaklı olanlar monokin, lökosit kaynaklı olanlar da interlökin olarak adlandırılır. Sekrete oldukları yere etki etmeleri otokrin, etrafındaki hücrelere etki etmeleri parakrin, uzak mesafedeki hücrelere etki etmeleri endokrin etki olarak tanımlanmaktadır. Çok çeşitli hücreler benzer sitokini sekrete edebilir veya tek bir sitokin değişik hücrelerle temas halinde olabilir. Farklı hücrelere etki edebilme durumu pleotropik etki olarak adlandırılır. Yarı ömürleri kısa olması, kan konsantrasyonlarının düşük olması, çok çeşitli hücrelerden aynı sitokinlerin salınabilmesi gibi özelliklere sahip olduklarından izole edilmeleri ve fonksiyonlarının tam açıklığa çıkarılabilmesi zordur. Depo edilmedikleri için her uyarıda tekrar sentez edilmeleri gerekir ve çok düşük miktarlarda, az zamanda, kısa mesafede fonksiyon görürler (85, 86).

Sitokinler genellikle ikincil haberci salgılatan özgün membran reseptörleriyle ilişkilidirler. Çeşitli sitokinlerin birbirini baskılayıcı veya uyarma özellikleri de saptanmıştır. Sitokinler immün yanıtta 2 farklı grupta incelenirler. İlk grup proinflamatuvar denen inflamasyona karşı olan yanıtta görevli ve dokulara gerekli uyarıyı ulaştıran gruptur. Bu gruba örnek olarak; IL-1, IL-8, IL-18, TNF- α , IL-23, IFN- γ . İkinci grup; inflamasyonun sonrasında meydana gelen doku zedelenmesinde dokunun toparlanması yönünde etki eden hücresel ve humoral işleyişe sahip antiinflamatuvar sitokinlerdir. Bu gruba örnek olarak; IL-6, TGF- β , IL-10, IL-4, IL-13 (87, 88).

2.4.1.1. İnterlökin 6 (IL-6)

Pleotropik etkili, en çok mononükleer fagositik yapılardan sentezlenen, multifonksiyonel özellikteki bir sitokindir. Ayrıca B ve T lenfosit hücrelerinden, glial hücrelerden, fibroblastlardan, keratinositlerden ve endotel hücrelerinden de sentezi yapılır. Akut faz yanıtı, doğal immün yanıt ve hematopoezisi düzenleme başlıca fonksiyonları arasındadır. IL-1, bakteriyel toksinler, TNF- α , IFN- β , mitojenler IL-6 üretimini artırır. En çok hepatositler ve B lenfositlerine etki ederek, akut faza etki eden birçok molekülün üretimine sebep olur. Örnek olarak IL-1, ile birlikte akut fazda etkilidir.

Bu 3 molekül birbirini etkileyerek koordineli üretimleri gerçekleştirir. T lenfositlerin gelişimini, sentezini ve farklılaşmasını uyarırlar (89, 90 91).

IL-6'nın etki ettiği reseptörlerdeki uyarılar, hücrelerde 3 değişik formda etkisini gösterir (92):

-Hepatosit hücrelerinden akut faz yanıtta rol alan moleküllerin üretimi ve uyarılmış hepatit B immunoglobulin sentezinin hızlandırılması.

-Myelom ve T hücrelerin maturasyonu, sentezinin artırılması ve uyarılması.

-Myeloid lösemi de veya meme kanserindeki hücrelerin çoğalmasının inhibe edilmesi.

IL-6, enfeksiyona karşı etkili hücreyel yapılardan ve mikroorganizmalardan hasar görmüş dokulardan da sentezlenir. Sepsis ile birlikte sentezi artar. Bakteriyel menenjitte bağlı olarak kanda ve beyin omurilik sıvısında (BOS) miktarı artar. IL-6 antitümoral olarak TNF- α ve IL-1 ile birlikte görev yapar (93, 94, 95).

Hematopoezde; kemik iliğindeki progenitör hücreleri diğer sitokinlerle birlikte uyararak kök hücrelerin olgunlaşmasında da önemli bir rol üstlenir (95).

İnflamasyona olan akut faz yanıtı hepatositlerin sentezledikleri moleküller IL-1, IL-6 ve birçok sitokin ile organize edilmektedir. Bu sitokine ilave olarak TNF- α ile birbirlerinin sentezinde pozitif uyarı yaparak etkili olurlar. Birlikte endokrin olarak uzak yerlere kan yoluyla taşınırlar. IL-6; haptoglobulin, fibrinojen, serum amiloid A, alfa 1 antitripsin ve CRP nin sentezini uyarıcı yönde etki ederken; transferrin, albümin ve benzeri moleküllerin üretimini baskılayıcı yönde etki gösterir (96, 97).

Kardiyovasküler sistem rahatsızlıklarında IL-6 seviyesi hastanın yaşamsal fonksiyonları, mortalite ve morbiditesi hakkında öngörü oluşturabilecek şekilde yüksek seviyelerde saptanır (98).

2.4.1.2. Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- α)

Bağışıklık sistemimizin tümör dokuya karşı moleküller üretmesi ortalama yüz yıl önce William B. Coley ile ileri sürülmüştür. Daha sonraki yıllarda immün sisteminin uyarılmasıyla, hücrelerin yok edilmesini sağlayan, makrofaj, yağ dokusu ve endotel hücreleri tarafından üretilen solubl bir sitokin olarak tanımlanan tümör nekroz faktörü (TNF) tespit edilmiştir. TNF'nin tek bir sitokin olmayıp, büyük bir TNF ailesine bağlı olduğu sonraki dönemde saptanmıştır (99, 100).

TNF grup ailesi 29 reseptöre uyarı iletimi gerçekleştiren 20 mediatörden oluşur. Hücrelerin çoğalması, hücre yaşamının devamı veya yok olması, hücrenin farklılaşması gibi çeşitli durumlarda yer alır. İmmüniteye olan yanıt, hemotopoezisin sağlanması, morfolojik değişim gibi metabolizma etkileri yanında; diyabet, tümör oluşumu, septik şok, artrit, otoimmün hastalıklar, kanser gibi hastalık durumlarında da tanımlanmışlardır (101). TNF endojen kaynaklı pirojen olarak ateşin artmasına neden olur. Pıhtılaşmayı uyarda kilit rol oynayarak vasküler endotelden salınan prokoagulan ve antikoagulan arası uyumu değiştirebilir.

TNF'nin çok çeşitli hücrelerden salgılanması gerçekleşir ve kanserli dokuya etki ederek bu hücrelerin yok edilmesini sağlar. TNF'nin izolasyonu sonucu TNF- α (kaşektin) ve TNF- β (lenfotoksin) olarak 2 izoformu tanımlanmıştır. TNF- α 'nın başlıca makrofaj olmak üzere birçok hücre ile sentezi gerçekleşir. TNF- β 'nin T hücre lenfositleri ile üretimi gerçekleşir (102, 103).

TNF- α 17 kDa molekül ağırlığına sahip olmakla birlikte, bağlandığı reseptörler hem hücre membranı üstünde bulunur hem de dolaşımda çözünür halde bulunabilmektedir. Hem doğal hem de sonradan kazanılmış immün sistemde etkilidir. Otokrin çoğalmada mediatörlerin uyarılmasını, hücrelerin hem büyüme hem proliferasyon sinyal mekanizmalarının uyarılmasını aktive eder. Kardiyovasküler sistem rahatsızlıklarında kan düzeyi artışında risk analizi açısından değerlendirmelerde önemli katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (5). Metabolik sendrom, obezitede lipid ve glukoz metabolizması üzerine düzenleyici görevi bulunmaktadır. Ayrıca insülin reseptörlerinde serin fosforilasyonu aktivasyonu ile reseptör düzeyinde inhibisyon geliştirmesiyle insülin direncine yol açabilmektedir (104).

TNF- α 'nın inflamasyon aşamasında IL-6 ve IL-1 sekresyonunu artırma özelliği de bulunmaktadır. Aynı zamanda endotelde vazodilatasyona neden olan NO düzeylerini azaltır. Bu azalma vasküler sistemde reaktif oksijen prekürsörlerini artırır ve de koagülasyona sebep olarak damar yapısında bozulmayla dokularla besin alışverişini azaltır (105).

2.4.2. C Reaktif Protein (CRP)

Merkezi bir poru çevreleyen, kovalent olarak birbiriyle ilişki içerisinde beş adet yapının birleşmesinden meydana gelen pentraxin ailesine ait bir moleküldür. Kodlanma bölgesi 1. Kromozomdur. Temel olarak alveolar makrofajlar, hepatositler, nefronlar, nöronlar, aterosklerotik plak ve düz kas yapılarından üretimi gerçekleşir (107). Ayrıca yağ dokusundan TNF- α ve IL-6 etkisiyle CRP sentezi gerçekleşir. CRP'nin yarı ömrü yaklaşık olarak 19 saattir. İnflamatuar sistemik tutulumlarda, aterosklerotik trombozun başlamasında ve ilerlemesinde başlıca etkisi bulunmaktadır (61,106,107).

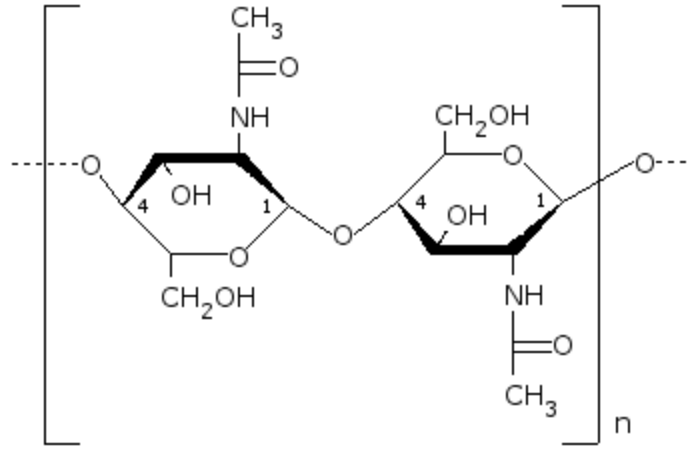
CRP inflammatuar sinyallerin en önemlilerindendir ve kardiyovasküler rahatsızlıkların belirlenmesinde ve risk faktörlerinin saptanmasında baş rol oynar. Karaciğerden sentezini etkileyen en önemli molekül IL-6 olup TNF- α , IL-1 ile birlikte CRP de sentezde önemlidir. Ani ölüm, miyokard infarktüsü, serebrovasküler rahatsızlıklar ve periferik arter hastalığı gibi hastalıklarda risk faktörü belirlemede önemlidir. CRP endotel kaynaklı NO sentezini azaltarak anjiyogenezin inhibisyona neden olmaktadır. Buna bağlı olarak endotelde apoptozis ve inflammatuar ve trombotik süreç geçiş meydana gelir (108, 109).

2.4.3. YKL-40

İnsan kıkırdak dokusu glikoproteini 39 (HCgp39), kitinaz-3 benzeri protein yapı 1(CHI3L1) ve de 38 kda heparin ilişkili molekül yapı adlandırmaları olan, yapısında kitinaz bulunan glikozil hidrolaz aile grubuna ait bir proteindir. 1989 yılında izole edilmiş, izolasyonu osteosarkom hastalığına yakalanan insan hücre örneklerinden yapılmıştır (110). Daha sonraki yıllarda in vivo ortamda sağlıklı insanda da üretilbildiği saptanmıştır (111). YKL-40'ın kısa adlandırılması için YKL-40 proteinin yapısına en başta yerleşen üç N-terminal amino asidin isimlerinin baş harfi olan trozin (Y), lizin(K), lösin(L)) ve molekül ağırlığı olan 40 kDa kullanılmıştır (112). YKL-40 için üç boyutlu kristal yapı tarif edilmiştir. YKL-40 proteinin kimyasal yapısı Şekil 2-8 de gösterilmiştir (113,116).

YKL-40 kitinle birliktelik gösterildiği halde in vivo kitinaz yani enzim aktivitesine sahip değildir (114). Farklı hücrelerden in vitro ortamda sekrete edilmektedir. Doğal bağışıklık sisteminin uyarılması ve ekstraselüler matriksin tekrar yapılandırılması, anjiyogenezis, hücrelerin farklılaşması gibi çok önemli olaylarda etkinlik göstermektedir (115).

İnsanda en sık bulunan ve hücre dışı yapıların başlıca molekülü olan glikozaminoglikogan hücrelerinden biri olan hyaluronan üretimini inhibe ederek hücrelerin göç etmesini ve adhezyonunu etkiler (112). Hyaluronan yapısında herhangi bir bozulmaya sebep olmamaktadır. YKL-40 yapısal olarak glikolizasyon aktivitesine sahiptir. Kan değerleri cinsiyetler arası farklılık göstermemekle birlikte diünlal ritim şeklinde sentezlenmez. Fiziksel aktivite ile kan düzeyi değişmez (3).



Şekil 2-9: YKL-40 akut faz proteininin kimyasal yapısı (116)

YKL-40 in vitro ortamda uyarılmış makrofajlardan, nötrofillerden, vasküler sistemin düz kas hücrelerinin farklılaşma döneminde, fibroblast benzeri sinoviyal hücrelerden, in vivo ortamda da inflamasyon dokularındaki makrofajlardan, inflamasyona uğramış sinoviya hücrelerinden, aterom plağı oluşan damarın düz kas yapılarından sentezlenmektedir (111). Monositlerin makrofajlara değişimini uyarır (117).

YKL-40'ın başlıca metabolik aktivitesi artmış ve çoğalmakta olan hücre gruplarında belirgin ekspresyonu olduğu belirlenmiştir (118). Ateroskleroz, lupus, pnömoni, HIV, osteoartrit, karaciğer ve akciğer hastalıklarında yüksek saptandığı bulunmuştur (119).

Endotel disfonksiyonu sırasında yükselen YKL-40 seviyesi, endoteldeki hasara bağlı oluşan hücre migrasyonu, ve dokuların yeniden yapılanmalarıyla bağlantılıdır (120).

Laboratuvar ortamında dış uyaranlara cevap olarak YKL-40, hücrelerin kemotaksisini, hücrelerin birbirine bağlanması ve damar endoteline yapışması etkinliği gösterilmiştir. Böylece YKL-40'ın aterom plak mekanizmasındaki önemi anlaşılmaktadır (121).

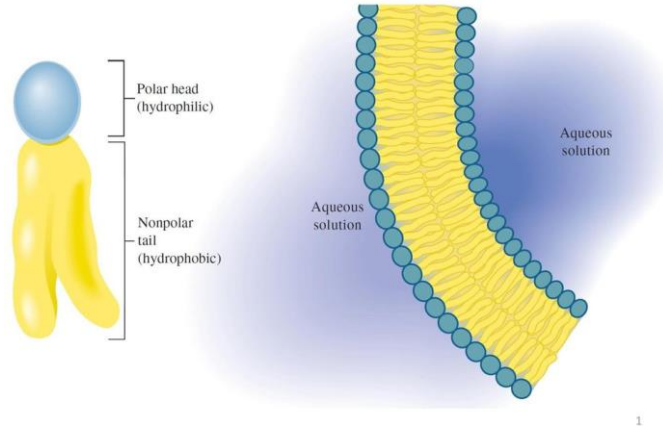
YKL-40 proteini kanda belirli düzeyde olduğunda insan doku yapılarındaki fibroblast ve sinoviyal hücrelerin artmasını uyararak etki eder, bu özelliğiyle insülin benzeri büyüme faktörüne (İGF-1) benzemektedir (122).

2.5. LİPİD METABOLİZMASI

Lipidler metabolizma için başlıca enerji kaynağı olarak kullanılan, hücre membranı yapısında yer alan ve de polar özelliği bulunmayan hidrokarbon grubuna sahip organik moleküllerdir. Yağ asitleri ve daha düşük miktarlarda da kolesterolde polar yapılarda bulunabilmektedir (123).

Besinlerle alınan veya karaciğer, adipoz dokulardan sentez edilen lipidlerin metabolizmada işlev görmesi için dokulara veya organlara iletilmesi gerekmektedir. Non polar yapılı (triasilgliserol, kolesterol esterleri) ve amfipatik özellikteki lipidlerin (kolesterol, sfingolipid) su dolu borulara benzeyen damarlardaki kan içinde bir yerden başka yere aktarılması lipitlere spesifik proteinlerin bağlanmasıyla suda çözünebilen lipoproteinler sayesinde gerçekleşir. Moleküler yapının bir ucu hidrofobik; diğer bir ucu da hidrofilik özellikteki yapılara amfipatik molekül tanımı yapılmaktadır. Lipid yapısı şekil 2-9'da gösterilmiştir (123,124)

Lipitler



Şekil 2–10: Lipid yapısı (124)

Tablo 2-3: Lipid parametrelerinin NCEP-ATP III sınıflandırması (125)

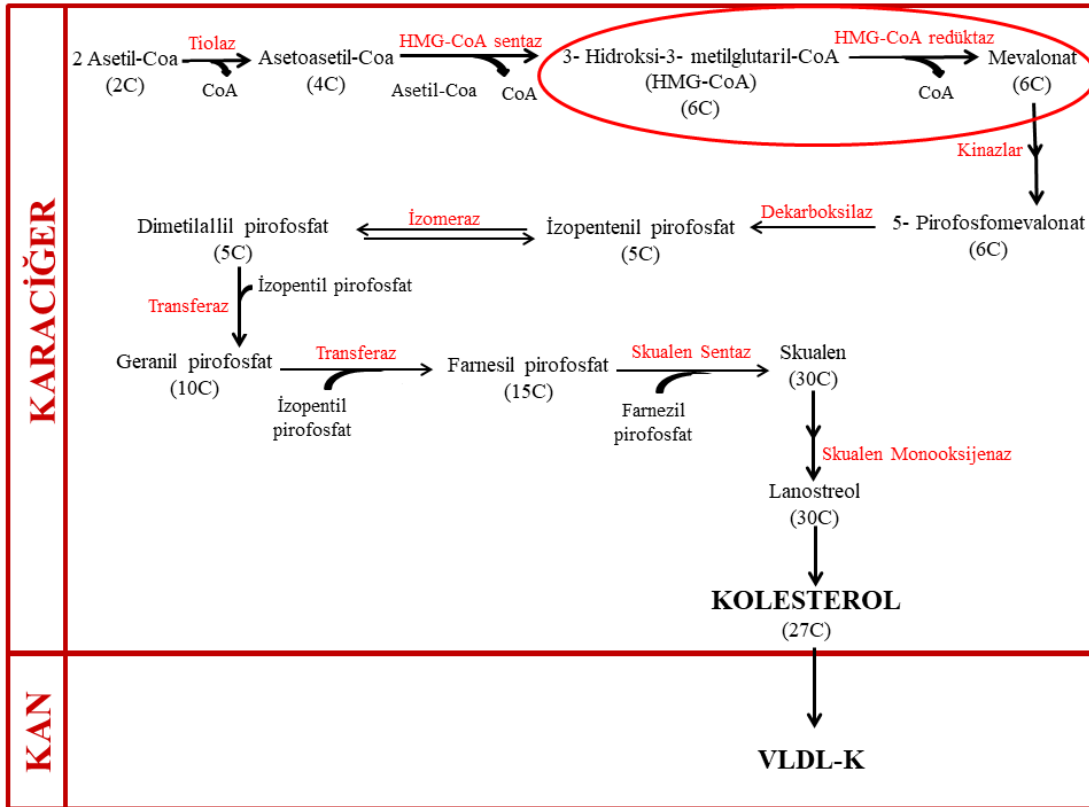
	Optimal	Normal	Sınırdan yüksek	Yüksek
TK		< 200 mg/dl	200-239 mg/dl	> 240 mg/dl
LDL-K	< 100 mg/dl	< 130 mg/dl	130-159 mg/dl	> 160 mg/dl
HDL-K		Erkek > 40mg/dl Kadın > 50 mg/dl		> 60mg/dl
TG		< 150 mg/dl	150-199 mg/dl	> 200 mg/dl

Ulusal Sağlık Enstitüsü Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III) Tablo 2-3 de total kolesterol seviyesi 200 mg/dl den düşük ise “normal”, 200-239 mg/dl arasında olması “sınırdan yüksek”, 240 mg/dl ve üstünde olması “çok yüksek” olarak tanımlanmıştır.

NCEP-ATP III kılavuzuna göre normal sınırlarda trigliserid seviyesi <150 mg/dl. Trigliserid düzeyi 150-199 mg/dl ise “sınırdan yüksek”, 200-499 mg/dl ve bu değerden fazla olmasına “yüksek”, 500 mg/dl ve üstünde olması “çok yüksek” ifade edilmiştir.

LDL seviyesi 100 mg/dl’den az ise “ideal”, 100-129 mg/dl “normal”, 130-159 mg/dl “sınırdan yüksek”, 160-189 mg/dl “yüksek”, 190 mg/dl ve üstünde olmasına “çok yüksek” olarak tanımlanmıştır. Erkeklerde 40 mg/dl, kadınlarda 50 mg/dl ve altında ise “düşük HDL”, bu seviyelerin üzerinde olmasına “normal HDL” olarak tanımlanmıştır (125).

Kolesterol, hücrelerin membran yapısı, D vitamini sentezi, seks steroidleri ve safra asidi üretimi, metabolizmada enerji regülasyonu gibi başlıca olaylarda rol almaktadır. Hayvansal gıdalar ile alınabilen kolesterol ayrıca metabolizma tarafından da üretilbilmektedir. Besinsel kaynaklı kolesterol bağırsakta monomerik yapılarına ayrıldıktan sonra sindirme işlemi gerçekleşir. Sindirme işlemi sonucu kısa ve orta boylu olan yağ asitleri albümin ile bağlanarak karaciğere iletilir. Ancak uzun yağ asitleri kandan karaciğere ve oradan metabolizmaya geçmesi için ilk önce bağırsak hücrelerinde esterleşir. Ardından apolipoprotein B48 (apo-B48) yapısı bulunan şilomikronlar yardımı ile lenf dolaşımına, daha sonra karaciğer ve metabolizmaya dağılımı gerçekleştirilir (126-128).



Şekil 2–11: Karaciğerde kolesterol sentezi aşamaları (126).

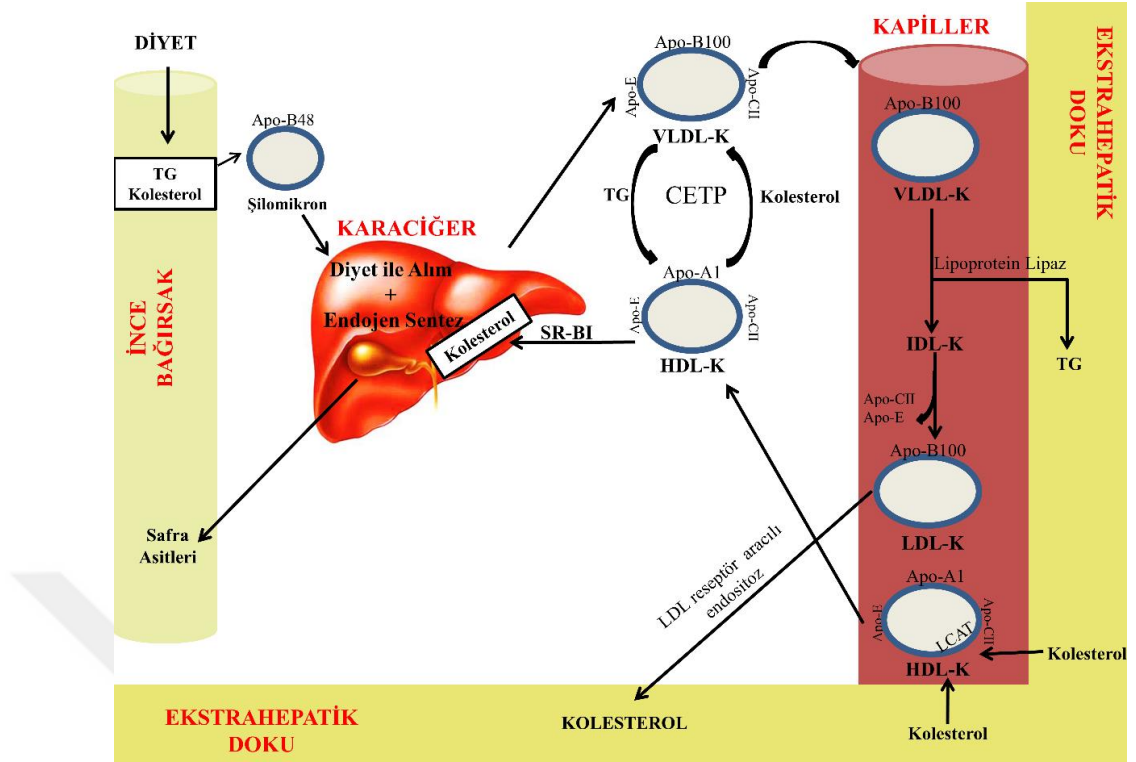
Organizmamızdaki toplam kolesterolün %75 inin metabolizmamızda üretimi gerçekleşir ve bu en fazla karaciğerde olur (126). Buradaki ilk basamak asetil-koenzim A'dan asetoasetil-CoA üretimidir. Daha sonra asetoasetil-CoA ile HMG-CoA sentazın reaksiyona girmesiyle HMG-CoA üretilir. Kolesterol sentezi için hız kısıtlayıcı enzim

rolü olan HMG-CoA redüktaz ile HMG-CoA lardan 6 karbonlu mevalonat sentezlenir (129). Mevalonat sonrası birçok reaksiyon gerçekleşir ve son olarak kolesterol oluşur (127). Burada üretilen ve bağırsaklardan şilomikronlarla gelen kolesterollerin, apolipoprotein-B100 (apoB-100) bulunan çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (VLDL-K) ile birlikte kan içerisinde taşınımı gerçekleşir (130).

Hücre membranların yapısında bulunan lipoprotein lipaz (LPL) enzimi dolaşımda bulunan VLDL-K ile etkileşime girerek trigliseridlerin VLDL-K'dan ayrılarak dokulara geçmesini sağlar (130). LPL'nin trigliseridi dokuya aktarması için VLDL-K üzerinde apolipoprotein CII olması gerekir. Apo CII yerine apo CIII bağlanması LPL'nin lipoproteinlere etkisini azaltarak hipertrigliseridemiyle sonuçlanmaktadır (131). İçerdiği trigliserid miktarı azalan VLDL-K ile apolipoprotein-E (apo-E) birleşimi sonucunda konformasyonel değişim geçirerek kalıntı yapıdaki orta dansiteli lipoprotein kolesterol (IDL) meydana gelir. Apo E ve apo CII'nin IDL'den ayrılması trigliserid oranı düşük ancak kolesterol düzeyi yüksek, apo B100 bağlı olan düşük dansiteli kolesterol (LDL) meydana getirmektedir. Yapısında bulunan kolesterol esterlerini LDL reseptör ligand endositoz yoluyla hücrelere aktarır. Karaciğerde sentez aşamaları Şekil 2-10 da gösterilmektedir (126-128).

Organizmadaki dokularda fazla bulunan veya biriken gereksinimin kalmadığı kolesterolün karaciğere geri dönmesi için ters metabolizma denen yolak gerçekleşir (132). Apo-E, diğerlerine göre daha fazla oranda apolipoprotein-A1 (apo-A1) ve de apo-CII yapıları bulunan HDL tarafından bu metabolizma gerçekleştirilir (132). Dokulardaki yüksek orandaki serbest kolesterol; lesitin, kolesterol asiltransferaz (LCAT) enzimi aracılığıyla esterleştikten sonra HDL ile karaciğere transportu meydana gelir (128). Karaciğerde HDL'nin getirdiği esterleşmiş yapıdaki kolesterolü almak için çöpçü reseptör olarak ifade edilen Sınıf B tip I (SR-BI) bulunmaktadır (131). Apo-A1 tekrardan yeni HDL yapılarının oluşması için dolaşıma yeniden salınır (128).

Dolaşımdaki apo-A1 ve HDL düzeylerinin yüksekliğiyle artan ters metabolizma hızı kardiyovasküler hastalıklar açısından olumlu yönde bir belirteç olarak ifade edilir (132). Ayrıca bozulmuş kan lipid düzeylerinin kontrol altına alınması ile kalp damar hastalığı gelişim riskinin düştüğü birçok çalışmada gösterilmiştir. LDL'nin kan seviyesinde sağlanan 40 mg/dl'lik düşüş, kardiyovasküler olay gelişim sıklığını %20'ye yakın oranlarda azaltmaktadır (133). Lipoprotein mekanizması şekil 2-11 de gösterilmiştir (126).



Şekil 2-12: Lipoprotein mekanizması (126)

Kan glukoz seviyesi kontrol altına alınmış olan çoğu tip 2 diyabet hastasında lipid düzeylerinde artışlar gözlemlenmiştir (134). Bu hastalarda trigliserid, LDL'ye göre daha fazla oranda artış göstermiş, HDL değerinde düşüş görülmüştür (135). Ayrıca HDL'nin inflamasyon yanıtı fonksiyonunda ve antioksidan özelliğinde zayıflamalar görülmüştür (136). Vücut kitle indeksi 30 ve üzerinde olan, bozulmuş glukoz toleransı ya da insülin direnci bulunan, hipertansif bireylerde de kan lipidleri yaklaşık olarak bu özellikleri göstermektedir. Kan glukoz düzeyini normal seviyelerde tutmak hem ateroskleroz gelişim sürecini yavaşlatmakta hem de lipid profili üzerine olumlu etkiler göstermektedir (137).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcıların seçilmesi ve gruplandırılması

Bu Çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahapaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 12 Eylül 2017 tarihli ve 332891 sayılı kararı ile onaylandı.

Çalışmaya dahil edilecek katılımcılar Pendik Toplum Sağlığına bağlı Süluntepe Aile Sağlığı Merkezine başvuran hastalar arasından seçildi. Aile sağlık merkezine başvuran herhangi bir sebepten dolayı son 6 ay içerisinde Glukoz, Total Kolesterol, HDL, LDL, Trigliserid, HbA1c, CRP kan değerlerine bakılan hastalar dahil edildi.

Çalışmada 4 grup oluşturuldu. Grup 1; Menopoz sonrası (postmenopoz) ve Tip 2 diyabeti olan (n:20), Grup 2; Menopoz sonrası (postmenopoz) ve Tip 2 diyabeti olmayan(nondiyabetik) (n: 20), Grup 3; Menopoz öncesi (premenopoz) ve Tip 2 diyabeti olan (n:20), Grup 4; Menopoz öncesi (premenopoz) ve Tip 2 diyabeti olmayan (nondiyabetik) (n:20) olmak üzere toplam da 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılmayı onaylayan hastalara çalışmanın içeriği detaylı şekilde anlatıldı, sözlü ve de yazılı şekilde onamları alındı.

3.2. Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- Tip 2 Diyabeti olması,
- Herhangi bir sebepten son 6 ay içerisinde glukoz, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, HbA1c, CRP kan değerlerine bakılması,
- Yazılı ve sözlü olarak onay veren katılımcılar,
- Polikliniğe başvurduğunda son 10 saat herhangi bir şey yememesi.

3.3. Çalışma dışı bırakma kriterleri:

- Tip 1 diyabeti olması,
- 18 yaşından küçük olması,
- Gebelik durumunun bulunması,
- Sigara kullanımı,
- 70 yaşından büyük olması,
- Kronik rahatsızlığı olması,
- Çalışma onayı vermeyen hastalar.

3.4. Materyallerin toplanması

Katılımcıların genel fizik muayeneleri yapıldıktan sonra kilo, boy ölçüleri, tansiyon değerleri saptandı. Kilo ölçümü standart baskül ile yapıldı. Hastalar 5 dakika dinlendirildikten sonra sfingomanometre ile brakiyel arterden tansiyonları ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ) vücut kilosunun kilogram olarak boy uzunluğunun metre türünden karesine bölünmesiyle saptandı.

Çalışma için son 12 saat açlığı bulunan katılımcılardan antekübital venöz damardan sarı kapaklı jelli serum tüplerine vacutainer yardımı ile kan alındı. Tüpler 4-5 kere yavaşça ters düz edildi. Daha sonra 30 dk pıhtılaşmanın oluşması için tüpler dinlendirildi. 30 dk sonra örnekler 3000 x g de 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Üstte kalan serum örnekleri ependorflar içine alındı ve insülin, ET-1, eNOS, TNF- α , IL-6 ve YKL-40, değerlerini ölçmek üzere -80° C'lik ısı sağlayıcı dondurucularda saklandı. Hastaların son 3 ay içerisindeki tahlil sonuçlarından, glukoz, glikozile hemoglobin (HbA1c) , LDL, HDL, C-reaktif peptid (CRP), total kolesterol, trigliserid kan düzeyleri kaydedildi.

3.5. Kullanılan kitler

Çalışmada ölçtüğümüz tüm parametreler İnsan Serum Eliza kiti yöntemiyle gerçekleştirilmiştir.

- İnsülin (Boster)
- Endotelin-1 (Boster)
- Endotelial Nitrik Oksit Sentetaz (Cloud clone)
- IL-6 (Boster)
- TNF- α (Boster)
- YKL-40 (Boster)

3.6. Kullanılan cihazlar

Eliza Okuyucu (BioTek DAR800)

Eliza Yıkayıcı (DAW50 ELISA WASHER)

Ayarlanabilir Otomatik Pipet Seti (Eppendorf)

Derin Dondurucu (-80°C Rua Instruments)

Santrifüj (Hettich-Universal 30 RF)

Vorteks (Vortex Mixer Vm-20)

3.7. Sarf Malzemeler

Vakumlu Sarı Kapaklı Jelli Kan Alma Tüpü (Tıp Kimya)

Enjektörler (10 ml; SET inject)

Eppendorf Tüpleri (2 ml; Molgen Plastic)

Parafilm (PM-996, 4 IN.x125 FT.; Pechiney Plastic Packaging)

Pipet Uçları (Mavi; Labosel)

3.8. Laboratuvar Metodları

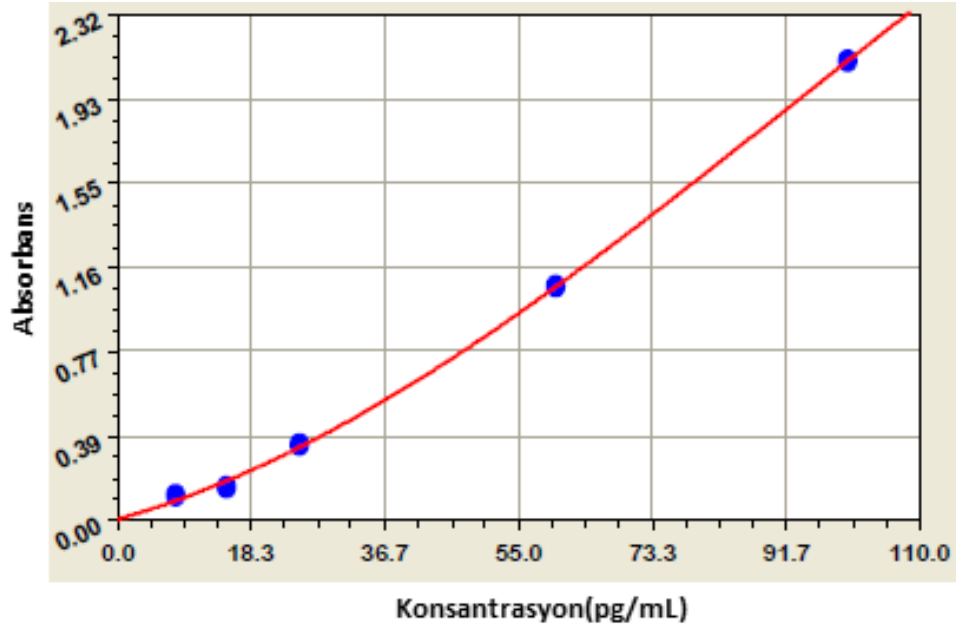
3.8.1. Biyokimya Analizleri

Hastaların glikolize hemoglobin (HbA1c), glukoz , LDL, HDL, CRP, total kolesterol, trigliserid kan düzeyleri İstanbul Halk Sağlığı Klinik Laboratuvarında rutin olarak gerçekleştirilen spektrofotometrik yöntemlerle tayin edilmiştir.

3.8.2. İnsülin ölçümü

Spesifik antikorlar ile daha önceden kaplanmış, 96 oyuklu şerit bir plaka şeklinde olan Boster Picokine marka ELİSA (Enzim ilişkili İmmünosorbent Testi) kiti ile insülin ölçümü gerçekleştirildi. Plakalarda insüline özgü biyotinlenmiş algılama antikoru, fareden elde edilen bir yakalama antikoru ve de keçiden elde edilen poliklonal bir tespit antikoru bu kitte kullanılmıştır.

- Standartlar konsantrasyonları 0, 10, 16, 30, 60, 100 (mIU/L) olarak hazır kit içerisinde geldi.
- Tüm deneyde kullanılacak reaktifler ve örnekler ilk başta oda sıcaklığında 30 dk bekletildi.
- İnsülin standartlarına ve kontrolleri 0,5 ml distile suyla karıştırıldı. 10 dakika beklenildi.
- Standart, kontrol, blank olarak ve de örnek kuyucukları belirlendikten sonra 50 µl yerlerine konuldu.
- Blank kuyucuğu hariç bütün kuyucuklara 50 µL HRP Konjuge anti-İnsan İnsülin antikoru ilave edildi.
- Plak üstü kapatıldı, 1 saat ve 37°C de inkübasyon gerçekleşti.
- Plak 3 defa yıkama tamponuyla yıkandı.
- Herbir kuyucuğa 50 µL renk değiştirici reaktif A ve B solüsyonları eklendi. Karanlıkta 37°C de 15 dakika inkübasyon yapıldı.
- Bütün kuyucuklara 50 µl reaksiyonu durdurma solüsyonu ilave edildi.
- Reaksiyonun durmasından sonra 15 dakika içerisinde spektrofotometrik yöntemle 450 nm'de ELİSA mikropalak okuyucusunda optik dansitesi okundu. Elde edilen verilere göre standart eğrileri çizildi (şekil 3-1). Örnek sonuçları hesaplandı.



Şekil 3-1: İnsülin kalibrasyon eğrisi

3.8.3. İnsülin Direnci Hesaplanması :

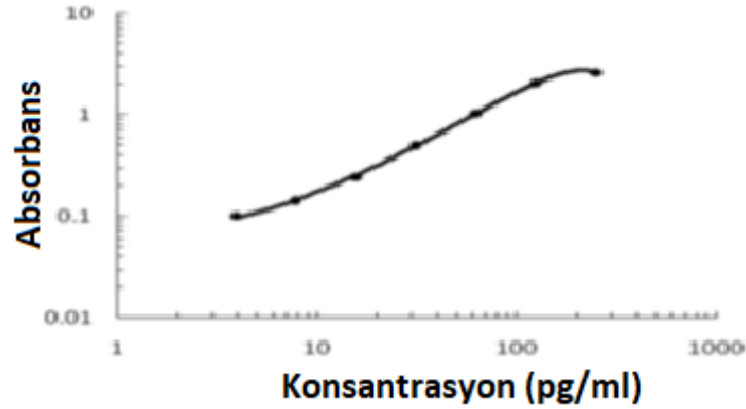
İnsülin direnci ölçümü için Hemostatik Model Değerlendirme Skoru (HOMA) kullanıldı. HOMA yöntemine göre açlık glukoz düzeyi ile açlık serum insülin düzeyleri birbiriyle çarpıldı. Elde edilen değer 405 sayısına bölündü. Bu hesaplama yönteminde 2,5 ve üstünü insülin direnci olarak tespit ettik. (139, 140). Çalışmamızda skor olarak gruplar arası anlam açısından farklılık değerlendirmesi yaptık.

3.8.4. ET-1 ölçümü

Spesifik antikorlar ile daha önceden kaplanmış, 96 oyuklu şerit bir plaka şeklinde olan Boster Picokine marka ELİSA (Enzim ilişkili İmmünosorbent Testi) kiti ile ET-1 ölçümü gerçekleştirildi. Plakalarda ET-1'e özgü biyotinlenmiş algılama antikor, fareden elde edilen bir yakalama antikor ve de keçiden elde edilen poliklonal bir tespit antikor bu kitte kullanılmıştır.

- Örnekler çalışılmadan önce buzdolabından çıkartılarak ortalama 2 saat bekletildikten sonra oda sıcaklığına gelmesi sağlandı.
- 2. Standartların hazırlanması için 8 tüp seçildi ve numaralandırıldı.

- 1. tüpün içerisine kitin içerisinden çıkan 250 µl'lik ve de 1 ng/ml konsantrasyonda olan stok, üzerinede 750 µl dilüsyon sıvısını ilave edildi, vorteksenerek karıştırıldı.
- 2, 3, 4, 5, 6, 7. tüpün her birine 300 µl dilüsyon sıvısı kondu.
- 1. tüpten 300 µl alındı 2. tüpe total 600 µl olacak şekilde ilave edildi.
- Daha sonra 2. tüpten 300 µl alındı 3. tüpe eklendi. Bu şekilde 7. tüpe kadar seyretme işlemi gerçekleştirildi. 8. tüp blank olarak kullanıldı. Böylece 250, 125, 62.5, 31.25, 15.625, 7.8125, 3.90625, 0 (pg/ml) konsantrasyonlarda standartlar elde edildi.
- Plakadaki 96 kuyucuğun ilk 8 kısımlarına standartlardan sırayla 100 µl ve son standartta ise sadece 100 µl dilüsyon sıvısı kondu. Diğer kuyucuklarda 100 µl çalışma örnekleri sırayla ilave edildi.
- Örneklerde ilave edildikten sonra plakanın üstü üzerini tamamen kaplayan şeffaf örtüyle kapatıldı ve 120 dakika oda sıcaklığında inkübasyon gerçekleştirildi.
- Inkübasyon bitiminin ardından plaka kağıt peçete üzerine ters çevrilerek içerisindeki sıvılar boşaltıldı. Ancak tamamen kuruması önlenmedi.
- Her bir kuyucuğa 100 µl Biotinlenmiş Anti-Human ET-1 antikoru ilave edildi.
- Plaka örtücüyle tekrar kapatıldı ve oda sıcaklığında 90 dakika beklendi.
- İçerisindeki sıvı boşaltıldıktan sonra her bir kuyucuğa 300 µl yıkama tamponu eklendi ve bir dakikanın ardından tekrar plaka içerisindeki sıvı boşaltıldı. Bu işlem 2 defa daha yapıldı. Yani toplamda 3 kez yıkama tamponuyla dolduruldu ve boşaltıldı.
- Her kuyucuğa 100 µl Avidin-Biyotin-Peroksidaz Kompleksi ilave edildi, 40 dk oda sıcaklığında inkübe edildi.
- İçerisindeki sıvı boşaltıldıktan sonra her bir kuyucuğa 300 µl yıkama tamponu eklendi ve bir dakika sonra boşaltıldı. Bu işlem 4 defa daha gerçekleştirildi.
- Her bir kuyucuğa 90 µl renk değiştirici reaktif eklendi ve karanlık ortamda 30 dakika inkübasyon yapıldı.
- En son olarak durdurma solüsyonundan her bir kuyucuğa 100 µl kondu ve sarı renk değişimi gözlemlendi.
- Reaksiyonun durmasından sonra 30 dakika içerisinde spektrofotometrik yöntemle 450 nm'de ELİSA mikropalak okuyucusunda optik dansitesi okundu Elde edilen verilere göre standart grafiği çizildi (Şekil 3-2). Örnek sonuçları hesaplandı.



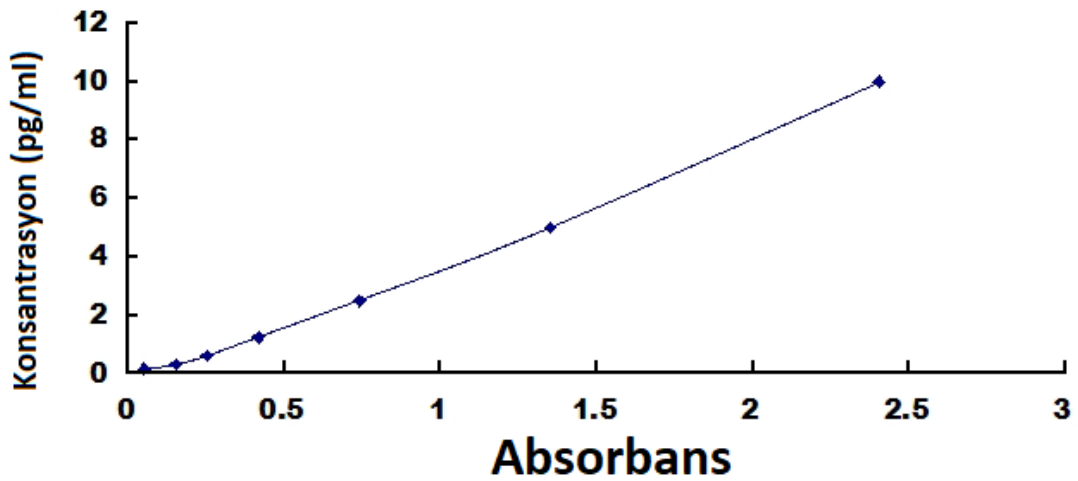
Şekil 3-2 : Endotelin-1 kalibrasyon eğrisi

3.8.5. Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz (eNOS) ölçümü

Spesifik antikorlar ile daha önceden kaplanmış, 96 oyuklu şerit bir plaka şeklinde olan Cloud clone Corp. marka ELİSA (Enzim İlişkili İmmünosorbent Testi) kiti ile Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz ölçümü gerçekleştirildi.

- Tüm kit aparatları ve örnekler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi (25 °C).
- Standartı 1 ml standart seyrelticiyle karıştırıldı. Oda sıcaklığında 10 dakika beklenildi. Bu stok çözeltideki standart konsantrasyonu 40ng / mL'dir.
- Stok çözeltisinden dilüe edilerek konsantrasyonu 10ng / mL olan bir standart elde edildi. Daha sonra her birinde 0.5mL standart dilüsyon sıvısı içeren 7 ependorf tüpü hazırlandı. 10 ng / mL konsantrasyondaki standarttan başlayarak diğer tüpe aktarılacak şekilde 500 µL birbirine aktararak 10 ng / mL, 5 ng / mL, 2.5 ng / mL, 1.25 ng / mL, 0.625 ng / mL, 0.312 ng / mL, 0.156 ng / mL standart 7 seyreltici ve sondaki 0 ng / mL blank olarak ayarlandı.
- Plaka da standart , blank, örnek koyulacak kuyucuk yerleri ayarlandı ve 100 µL kondu. Ardından plak üstü kapatılıp, 37°C de 60 dakika inkübasyon yapıldı.
- Plaka içersindeki sular ters düz edilerek boşaltıldı. Her bir kuyucuğa 100 µL algılama reaktifi A kondu ve tekrar plakanın üstü örtüldü. 37°C de 60 dakika inkübasyon yapıldı.
- Her bir kuyucuğa 350 µL yıkama solüsyonu eklendi 2-3 dakika beklenildi sonra solüsyonlar boşaltıldı. Bu işlem 2 defa daha tekrar edildi.
- Her bir kuyucuğa 100µL algılama reaktifi B ilave edildi 30 dakika 37°C inkübasyon gerçekleştirildi.

- Bütün kuyucuklara 350 μ L yıkama solüsyonu eklendi 2-3 dakika beklendikten sonra solüsyon boşaltıldı.Bu işlem 4 defa daha tekrar edildi.
- Her bir kuyucuğa 90 μ L substrat solüsyonu kondu. Plaka üstü örtüldü.37 ° C'de 15 dakika karanlık ortamda bekletildi.Mavi renk oluştuğu gözlemlendi.
- Her bir kuyucuğa 50 μ L stop solüsyonu eklendi. Stop çözeltisi ilave edildiğinde sıvılarda sararma gözlemlendi.
- Reaksiyon sonrası solüsyonlardaki konsantrasyonların optik dansitesi ölçümü için spektrofotometrik yöntemle 450 nm'de ELİSA mikropalak okuyucusunda okuma işlemi yapıldı. Elde edilen verilere göre standart grafiği çizildi (şekil 3-3). Örnek sonuçları hesaplandı.



Şekil 3-3: eNOS kalibrasyon grafiği

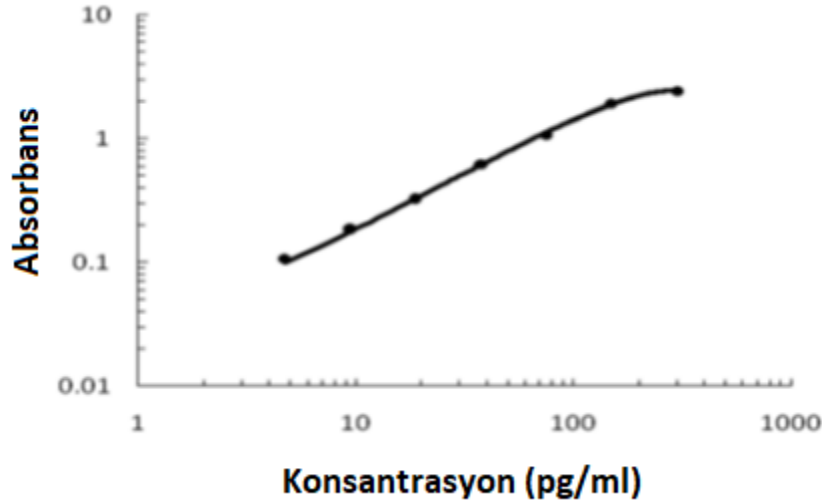
3.8.6. IL-6 Ölçümü

Spesifik antikorlar ile daha önceden kaplanmış, 96 oyuklu şerit bir plaka şeklinde olan Boster Picokine marka ELİSA (Enzim İlişkili İmmünosorbent Testi) kiti ile IL-6 ölçümü gerçekleştirildi. Plakalarda IL-6 ya özgü biyotinlenmiş algılama antikoru, fareden elde edilen bir yakalama antikoru ve de keçiden elde edilen poliklonal bir tespit antikoru bu kitte kullanıldı.

- Örnekler çalışılmadan önce buzdolabından çıkartılarak ortalama 2 saat bekletildikten sonra oda sıcaklığına gelmesi sağlandı.
- Standartların hazırlanması için 8 tüp seçildi ve numaralandırıldı.

- 1. tüpün içerisine kitin içerisinden çıkan 30 µl'lik ve de 10 ng/ml konsantrasyonda olan stok, üzerinden 970 µl dilüsyon sıvısını ilave edildi, vorteksenerek karıştırıldı.
- 2, 3, 4, 5, 6, 7. tüpün her birine 300 µl dilüsyon sıvısı kondu.
- 1. tüpten 300 µl alınır 2. tüpe total 600 µl olacak şekilde ilave edildi
- Daha sonra 2. tüpten 300 µl alınır 3. tüpe eklendi. Bu şekilde 7. tüpe kadar seyreltme işlemi gerçekleştirildi. 8. tüp blank olarak kullanıldı.
- 300, 150, 75, 37,5, 18,75, 9,375, 4,6875, 0 (pg/ml) konsantrasyonlarda standartlar elde edildi.
- Plakadaki 96 kuyucuğun ilk 8 kısımlarına standartlardan sırayla 100 µl ve son standartta ise sadece 100 µl dilüsyon sıvısı kondu. Diğer kuyucuklarda 100 µl çalışma örnekleri sırayla ilave edildi.
- Örneklerde ilave edildikten sonra plakanın üstü üzerini tamamen kaplayan şeffaf örtüyle kapatıldı ve 120 dakika oda sıcaklığında inkübasyon gerçekleştirildi.
- Inkübasyon bitiminin ardından plaka kağıt peçete üzerine ters çevrilerek içersindeki sıvılar boşaltıldı. Ancak tamamen kuruması önlendi.
- Her bir kuyucuğa 100 µl Biotinlenmiş Anti-Human IL-6 antikoru ilave edildi.
- Plaka örtücüyle tekrar kapatıldı ve oda sıcaklığında 90 dakika beklendi.
- Plaka içersindeki sıvı boşaltıldıktan sonra her bir kuyucuğa 300 µl yıkama tamponu eklendi ve bir dakikanın ardından tekrar plaka içersindeki sıvı boşaltıldı. Bu işlem 2 defa daha yapıldı. Yani toplamda 3 kez yıkama tamponuyla dolduruldu ve boşaltıldı.
- Her kuyucuğa 100 µl Avidin-Biyotin-Peroksidaz Kompleksi ilave edildi, 40 dk oda sıcaklığında inkübe edildi.
- İçersindeki sıvı boşaltıldıktan sonra her bir kuyucuğa 300 µl yıkama tamponu eklendi ve bir dakika sonra boşaltıldı. Bu işlem 4 defa daha gerçekleştirildi.
- Her bir kuyucuğa 90 µl renk değiştirici reaktif eklendi ve karanlık ortamda 30 dakika inkübasyon yapıldı.
- En son olarak stop solüsyonundan her bir kuyucuğa 100 µl konur ve sarı renk değişimi gözlemlendi.
- Reaksiyonun durmasından sonra 30 dakika içerisinde optik dansitesi spektrofotometrik yöntemle 450 nm'de ELİSA mikropalak okuyucusunda okuma

işlemi yapıldı. Elde edilen verilere göre standart grafiği çizildi (şekil 3-4). Örnek sonuçları hesaplandı.



Şekil 3-4: IL-6 kalibrasyon eğrisi

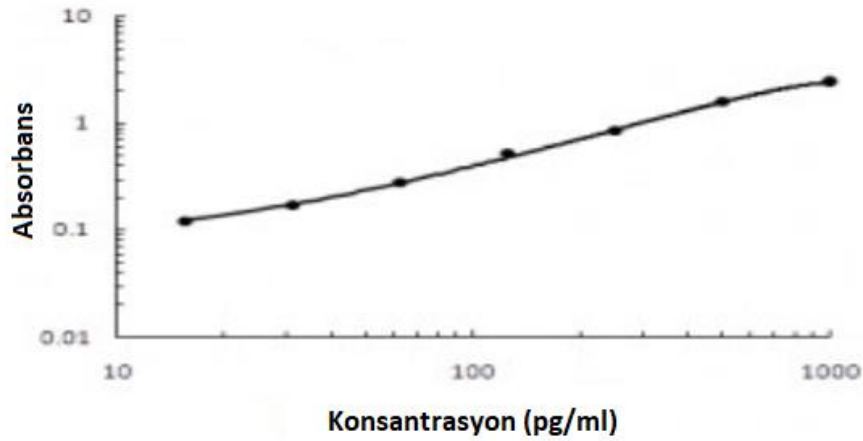
3.8.7. TNF- α Ölçümü

Spesifik antikorlar ile daha önceden kaplanmış, 96 oyuklu şerit bir plaka şeklinde olan Boster Picokine marka ELİSA (Enzim İlişkili İmmünosorbent Testi) kiti ile TNF- α ölçümü gerçekleştirildi. Plakalarda TNF- α ya özgü biyotinlenmiş algılama antikoru, fareden elde edilen bir yakalama antikoru ve de keçiden elde edilen poliklonal bir tespit antikoru bu kitte kullanılmıştır.

- Örnekler çalışılmadan önce buzdolabından çıkartılarak ortalama 2 saat bekletildikten sonra oda sıcaklığına gelmesi sağlandı.
- Standartların hazırlanması için ilk önce konsantrasyonu 10 ng olan TNF- α konsantrasyonuna 1 ml seyreltici sıvı kondu, karıştırıldı ve 10 dakika oda sıcaklığında beklendi.
- Hazırlanan bu tüpten 0,1 ml alındı ve 0,9 ml seyreltici sıvı ilave edildi. 1000 pg/ml konsantrasyonda TNF- α elde edildi.
- Hazırlanan diğer 6 ependorf tüpüne 0,3 ml dilüe sıvı kondu. Konsantrasyonu 1000 pg/ml konsantrasyondaki sıvıdan 0,3 ml 1. tüpe aktarıldı ve karıştırıldı. Daha sonra 1. tüpten 0,3 ml alınıp 2. tüpe karıştırıldı. Bu şekilde 0,3 ml 6. tüpe kadar

aktarıldı ve karıştırıldı. Son tüp blank olarak kullanıldı. Böylece 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,25, 15,625, 0 (pg/ml) konsantrasyonlarda standartlar elde edildi.

- Plakadaki 96 kuyucuğun ilk 8 kısımlarına standartlardan sırayla 100 µl ve son standarta ise sadece 100 µl dilüsyon sıvısı kondu. Diğer kuyucuklarda 100 µl çalışma örnekleri sırayla ilave edildi.
- Örneklerde ilave edildikten sonra plakanın üstü üzerini tamamen kaplayan şeffaf örtüyle kapatıldı ve 90 dakika 37 inkübasyon gerçekleştirildi.
- İnkübasyon bitiminin ardından plaka kağıt peçete üzerine ters çevrilerek içerisindeki sıvılar boşaltıldı. Ancak tamamen kuruması önlenildi.
- Her bir kuyucuğa 100 µl Biotinlenmiş Anti-Human TNF- α antikoru ilave edildi.
- Plaka örtücüyle tekrar kapatıldı 37 ° C de 60 dakika beklendi.
- İçerisindeki sıvı boşaltıldıktan sonra her bir kuyucuğa 300 µl yıkama tamponu eklendi ve bir dakikanın ardından tekrar plaka içerisindeki sıvı boşaltıldı. Bu işlem 2 defa daha yapıldı. Yani toplamda 3 kez yıkama tamponuyla doldurulup ve boşaltıldı.
- Her kuyucuğa 100 µl Avidin-Biyotin-Peroksidaz Kompleksi ilave edildi, 40 dk oda sıcaklığında inkübe edildi.
- İçerisindeki sıvı boşaltıldıktan sonra her bir kuyucuğa 300 µl yıkama tamponu eklendi ve bir dakika sonra boşaltıldı. Bu işlem 4 defa daha gerçekleştirildi.
- Her bir kuyucuğa 90 µl renk değiştirici reaktif eklenip ve karanlık ortamda 30 dakika inkübasyon yapıldı.
- En son olarak durdurma solüsyonundan her bir kuyucuğa 100 µl kondu ve sarı renk değişimi gözlemlendi.
- Reaksiyonun durmasından sonra 30 dakika içerisinde spektrofotometrik yöntemle 450 nm’de ELİSA mikropalak okuyucusunda optik dansitesi ölçüldü. Elde edilen verilere göre standart grafiği çizildi (şekil 3-5). Örnek sonuçları hesaplandı.



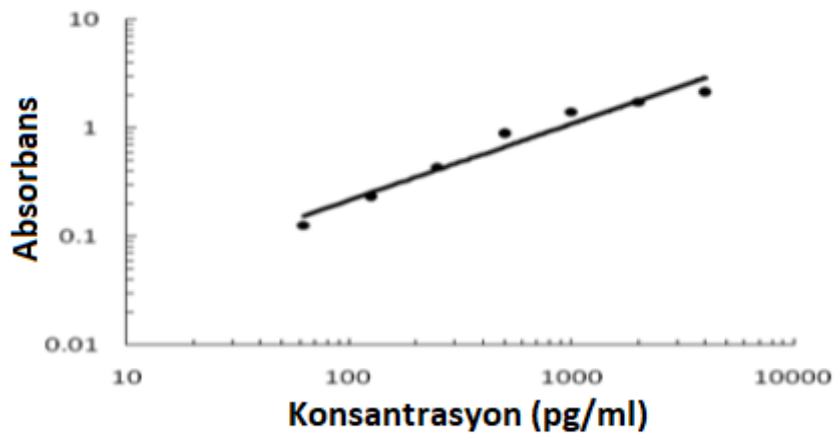
Şekil 3-5: TNF α Kalibrasyon eğrisi

3.8.8. YKL-40 Ölçümü

Spesifik antikorlar ile daha önceden kaplanmış, 96 oyuklu şerit bir plaka şeklinde olan Boster Picokine marka ELİSA (Enzim İlişkili İmmünosorbent Testi) kiti ile YKL-40 ölçümü gerçekleştirildi. Plakalarda YKL-40'a özgü biyotinlenmiş algılama antikoru, fareden elde edilen bir yakalama antikoru ve de keçiden elde edilen poliklonal bir tespit antikoru bu kitte kullanıldı.

- Örnekler çalışılmadan önce buzdolabından çıkartılarak ortalama 2 saat bekletildikten sonra oda sıcaklığına gelmesi sağlandı.
- Standartların hazırlanması için 8 tüp seçildi ve numaralandırıldı.
- 1. tüpün içerisine kitin içerisinden çıkan 400 μ l'lik ve de 10 ng/ml konsantrasyonda olan stok, üzerine 600 μ l dilüsyon sıvısını ilave edildi, vorteksenerek karıştırıldı.
- 2, 3, 4, 5, 6, 7. tüpün her birine 300 μ l dilüsyon sıvısı kondu.
- 1. tüpten 300 μ l alındı 2. tüpe total 600 μ l olacak şekilde ilave edildi.
- 2. tüpten 300 μ l alınır 3. tüpe eklendi. Bu şekilde 7. tüpe kadar seyretlme işlemi gerçekleştirildi. 8. tüp blank olarak kullanıldı.
- Sonuç olarak 4000, 2000, 1000, 500, 250, 125, 62,5, 0 (pg/ml) konsantrasyonlarda standartlar elde edildi.
- Plakadaki 96 kuyucuğun ilk 8 kısımlarına standartlardan sırayla 100 μ l ve son standarta ise sadece 100 μ l dilüsyon sıvısı kondu. Diğer kuyucuklarda 100 μ l çalışma örnekleri sırayla ilave edildi.

- Örneklerde ilave edildikten sonra plakanın üstü üzerini tamamen kaplayan şeffaf örtüyle kapatıldı ve 120 dakika oda sıcaklığında inkübasyon gerçekleştirildi.
- İnkübasyon bitiminin ardından plaka kağıt peçete üzerine ters çevrilerek içersindeki sıvılar boşaltıldı. Ancak tamamen kuruması önlendi.
- Her bir kuyucuğa 100 µl Biotinlenmiş Anti-Human CHI3L1 antikoru ilave edildi.
- Plaka örtücüyle tekrar kapatıldı ve oda sıcaklığında 90 dakika beklenildi.
- Plaka içersindeki sıvı boşaltıldıktan sonra her bir kuyucuğa 300 µl yıkama tamponu eklendi ve bir dakikanın ardından tekrar plaka içersindeki sıvı boşaltıldı. Bu işlem 2 defa daha yapıldı. Toplamda 3 kez yıkama tamponuyla doldurulup boşaltıldı.
- Her kuyucuğa 100 µl Avidin-Biyotin-Peroksidaz Kompleksi ilave edildi, 40 dk oda sıcaklığında inkübe edildi.
- İçersindeki sıvı boşaltıldıktan sonra her bir kuyucuğa 300 µl yıkama tamponu eklendi ve bir dakika sonra boşaltıldı. Bu işlem 4 defa daha gerçekleştirildi.
- Her bir kuyucuğa 90 µl renk değiştirici reaktif eklendi ve karanlık ortamda 30 dakika inkübasyon yapıldı.
- En son olarak stop solüsyonundan her bir kuyucuğa 100 µl kondu ve sarı renk değişimi gözlemlendi.
- Reaksiyonun durmasından sonra 30 dakika içerisinde optik dansitesi spektrofotometrik yöntemle 450 nm’de ELİSA mikropalak okuyucusunda okuma işlemi yapıldı. Elde edilen verilere göre standart grafiği çizildi (şekil 3-6). Örnek sonuçları hesaplandı.



Şekil 3-6: YKL-40 kalibrasyon eğrisi

3.8.9. İstatiksel Yöntemler

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca değerler kullanıldı. Normal dağılım gösteren (parametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken bağımsız gruplarda T testi, normal dağılım göstermeyenler (nonparametrik) gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanıldı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen postmenopoz tip 2 diyabetik hastaların yaş ortalaması 63,60; vücut kitle indeksleri ortalaması 33,24 kg/m², sistolik kan basınçları ortalaması 139 mmHg; diyastolik kan basınçları ortalaması 78,27 mmHg iken postmenopoz non diyabetik hastaların yaş ortalaması 58,29; vücut kitle indeksleri ortalaması 30,90 kg/m², sistolik kan basınçları ortalaması 127,41 mmHg; diyastolik kan basınçları ortalaması 74,82 mmHg olarak bulundu. Bu hastalar arasında vücut kitle indeksi ve sistolik ve diyastolik kan basıncı parametreleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışmaya dahil edilen premenopoz tip 2 diyabetik hastaların yaş ortalaması 43,86; vücut kitle indeksleri ortalaması 32,36 kg/m², sistolik kan basınçları ortalaması 129,71 mmHg; diyastolik kan basınçları ortalaması 82 mmHg iken; premenopoz non diyabetik hastaların yaş ortalaması 40,12; vücut kitle indeksleri ortalaması 26,86 kg/m², sistolik kan basınçları ortalaması 112,5 mmHg; diyastolik kan basınçları ortalaması 71,06 mmHg hesaplandı. Diyabetik hastalarda vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı parametreleri arasında anlamlı farklılık saptandı(Tablo-4-2, p<0,001).

4.1. Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Postmenopoz Nondiyabet grupları arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

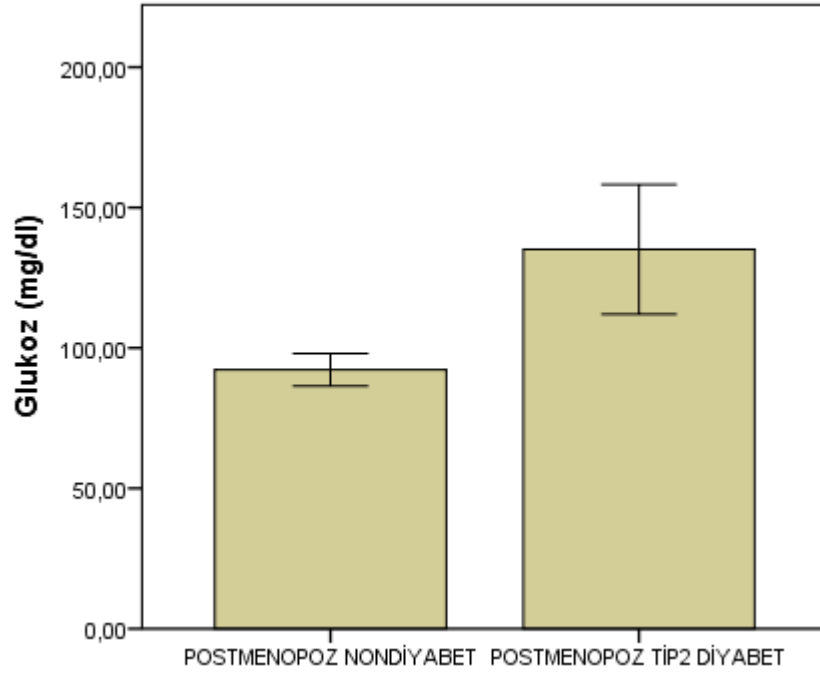
Postmenopoz tip 2 diyabet grubunda glukoz, HbA1c, insülin direnci, total kolesterol, trigliserid değerleri postmenopoz nondiyabetik gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla p<0,001, p<0,001, p<0,01, p<0,05, p<0,05)(tablo 4-1 ve, Şekil 4-1, Şekil 4-2, Şekil 4-3, Şekil 4-4, Şekil 4-5). Aynı şekilde ET-1, IL-6 ve YKL-40 değerleride postmenopoz tip 2 diyabet hastalarında anlamlı derecede yüksek bulundu. (p değerleri sırasıyla p<0,01, p<0,05, p<0,01) (Tablo 4-1 ve Şekil 4-6, Şekil 4-7, Şekil 4-8).

TNF- α , eNOS, LDL, HDL, insülin, CRP değerlerinde postmenopoz tip 2 diyabet ile postmenopoz nondiyabet grupları arası karşılaştırmada anlamlı bir farklılık görülmedi (tablo 4-1).

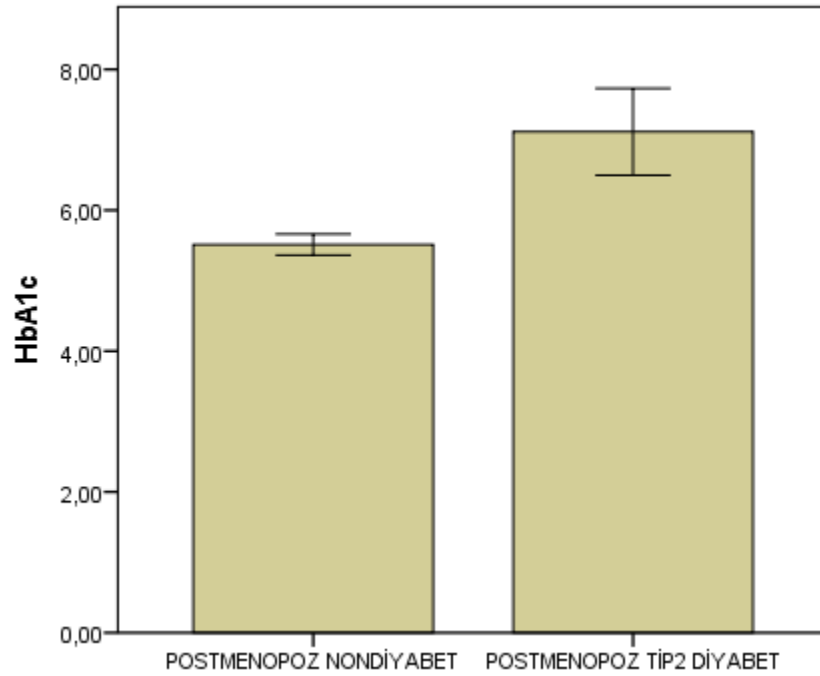
Tablo 4-1: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Postmenopoz Nondiyabet grupları arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Postmenopoz Tip 2 Diyabet		Postmenopoz Nondiyabet		p
	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	
Yaş	63,60±8,14	65,00	58,29±6,42	59,00	0,048
VKİ (kg/m ²)	33,24±7,49	31,22	30,90±7,07	29,75	0,282
Sistolik (mmHg)	139,20±25,55	130,00	127,41±19,09	127,00	0,243
Diastolik (mmHg)	78,27±8,15	80,00	74,82±13,96	75,00	0,409
T.kolesterol (mg/dl)	230,85±45,25	229,00	199,00±22,49	200,24	0,016*
Trigliserid (mg/dl)	160,9±23,56	126,00	104,41±32,79	124,00	0,017*
HDL (mg/dl)	50,47±10,78	52,00	50,76±13,08	49,00	0,945
LDL (mg/dl)	148,60±37,98	146,00	142,94±42,00	129,00	0,678
CRP (mg/L)	0,31±0,18	0,27	0,41±0,19	0,36	0,126
YKL-40 (pg/ml)	1483,12±194,64	1456,83	1226,28±259,38	1233,56	0,004**
ET-1 (pg/ml)	0,91±0,38	0,90	0,43±0,36	0,25	0,004**
eNOS (pg/ml)	0,23±0,05	0,21	0,22±0,04	0,22	0,970
IL-6 (pg/ml)	3,40±0,83	2,97	2,72±0,42	2,56	0,024*
TNF-α (pg/ml)	26,46±2,94	25,64	26,11±1,57	25,64	0,823
İnsülin (mIU/L)	16,37±7,02	13,65	13,04±5,91	12,85	0,261
İnsülin direnci	5,34±2,38	5,20	3,00±1,45	3,10	0,005**
HbA1c	7,03±1,16	6,60	5,57±0,44	5,60	<0,001***
Glukoz(mg/dl)	134,40±41,70	124,00	92,35±12,36	91,00	<0,001***

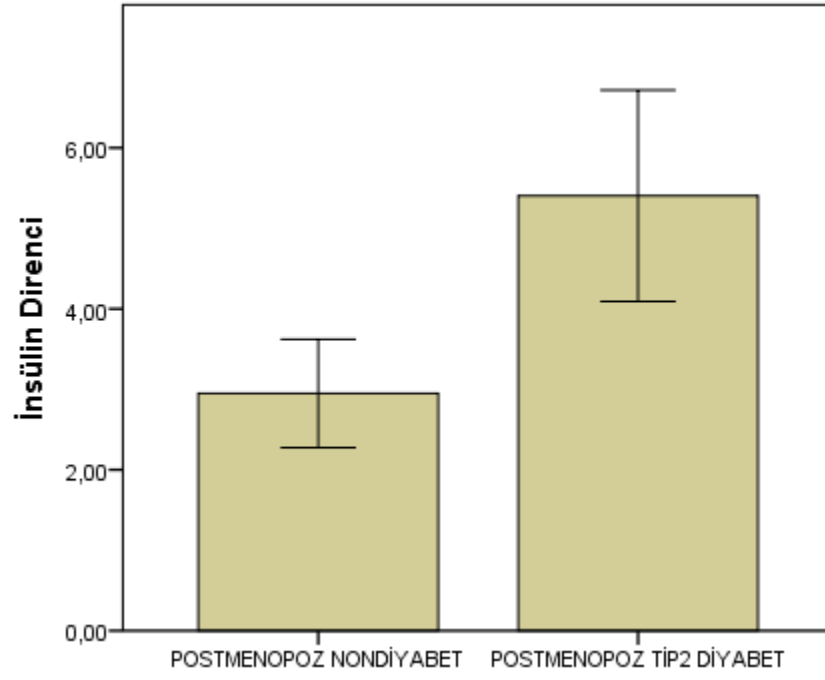
Değerler Ortalama ± Standart Sapma olarak verildi. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001



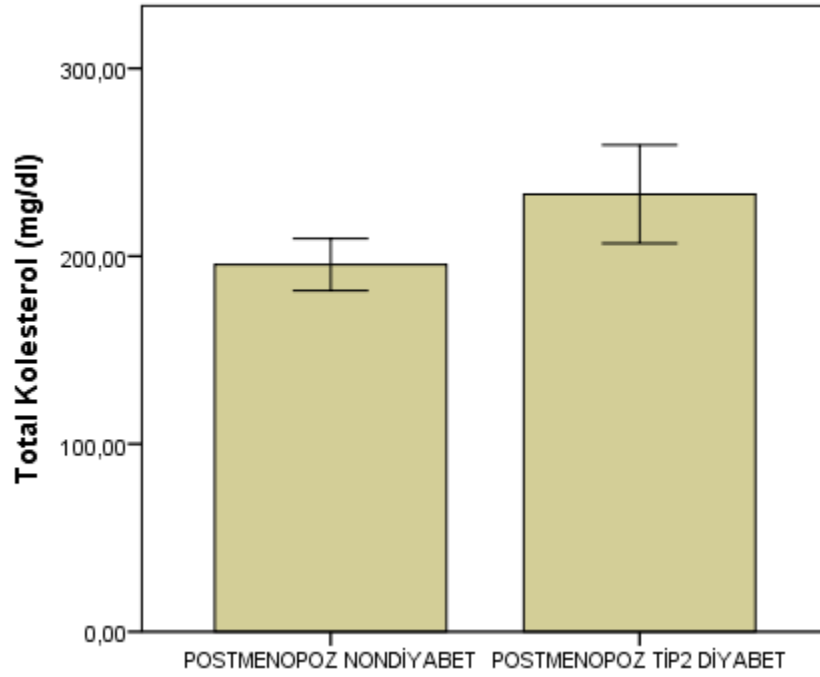
Şekil 4–1: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Postmenopoz Nondiyabet grupları arasında glukoz değerlerinin karşılaştırılması ($p<0.001$)



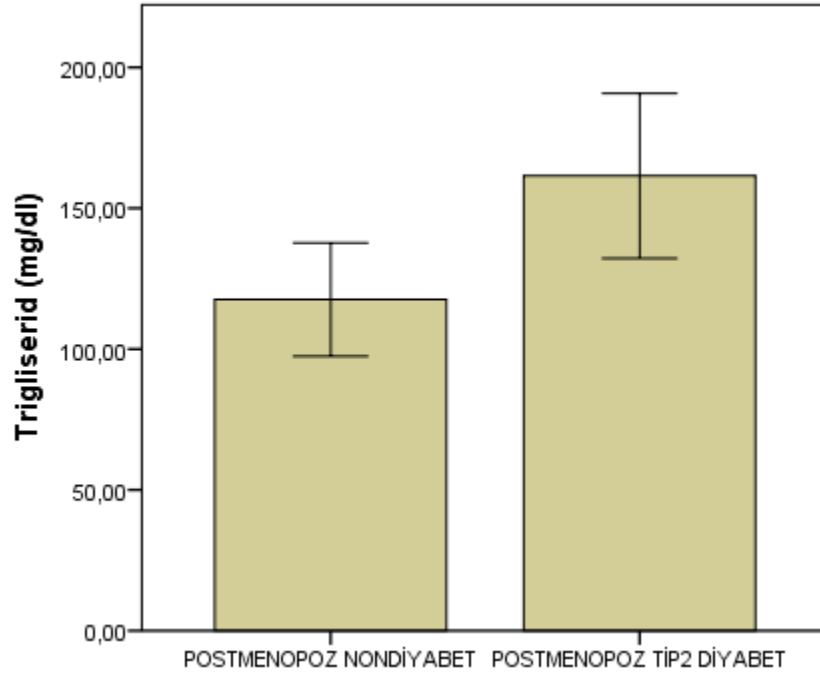
Şekil 4–2: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Postmenopoz Nondiyabet grupları arasında HbA1c değerlerinin karşılaştırılması ($p<0,001$)



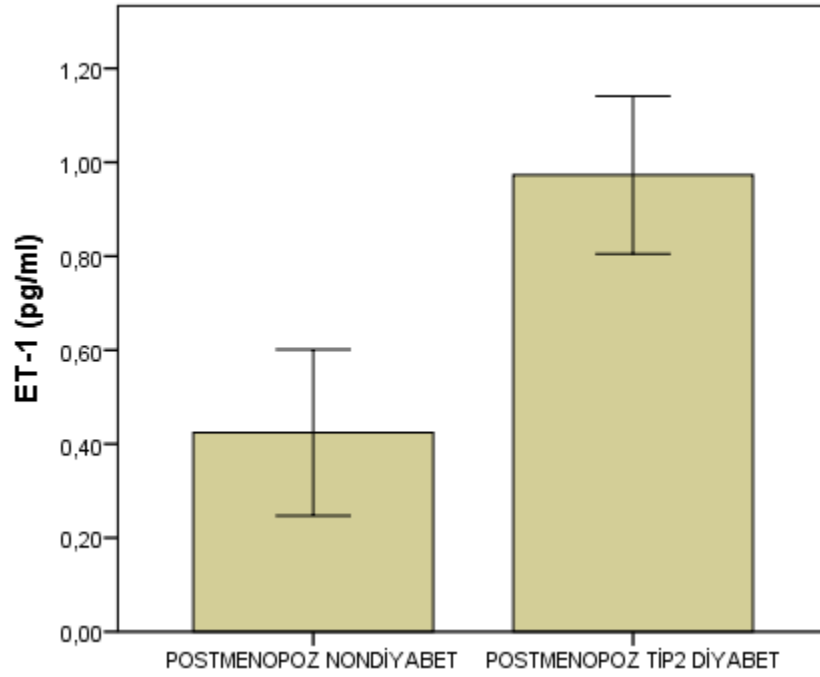
Şekil 4–3: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Postmenopoz Nondiyabet grupları arasında insülin direnci değerlerinin karşılaştırılması ($p<0,01$)



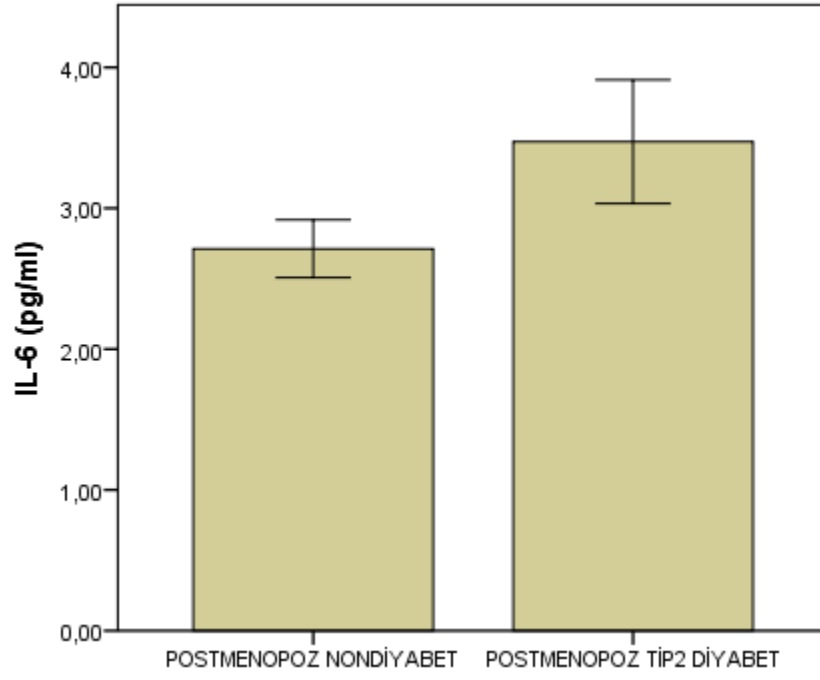
Şekil 4–4: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Postmenopoz Nondiyabet grupları arasında total kolesterol değerlerinin karşılaştırılması ($p<0,05$)



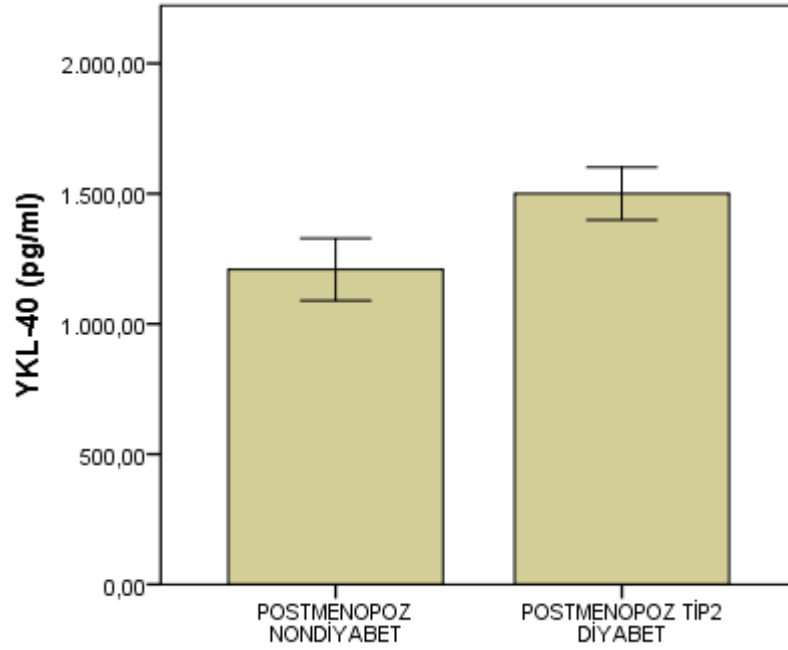
Şekil 4-5: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Postmenopoz Nondiyabet grupları arasında trigliserid değerlerinin karşılaştırılması ($p<0,05$)



Şekil 4-6: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Postmenopoz Nondiyabet grupları arasında ET-1 değerlerinin karşılaştırılması ($p<0,01$)



Şekil 4-7: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Postmenopoz Nondiyabet grupları arasında IL-6 değerlerinin karşılaştırılması ($p<0,05$)



Şekil 4-8: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Postmenopoz Nondiyabet grupları arasında YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması ($p<0,01$)

4.2. Premenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet Grupları arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

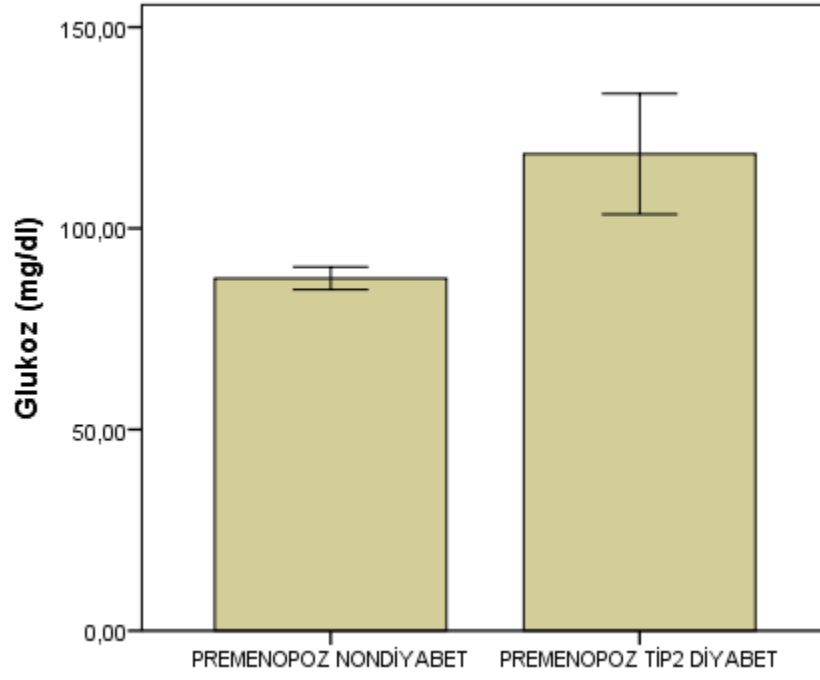
Premenopoz tip 2 diyabet grubunda glukoz, HbA1c, insülin, insülin direnci değerleri nondiyabetik gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (Tüm parameterler için $p<0,001$) (tablo 4-2, Şekil 4-9, Şekil 4-10, Şekil 4-11, Şekil 4-12). Aynı şekilde IL-6, ET-1, YKL-40 değerleride premenopoz tip 2 diyabet hastalarında anlamlı derecede yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,05$) (tablo 4-2, Şekil 4-13, Şekil 4-14, Şekil 4-15).

Total kolesterol, trigilserid, LDL, TNF- α , eNOS, HDL, insülin, CRP değerlerinde premenopoz tip 2 diyabet ile premenopoz nondiyabet grupları arası karşılaştırmada anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo 4-2).

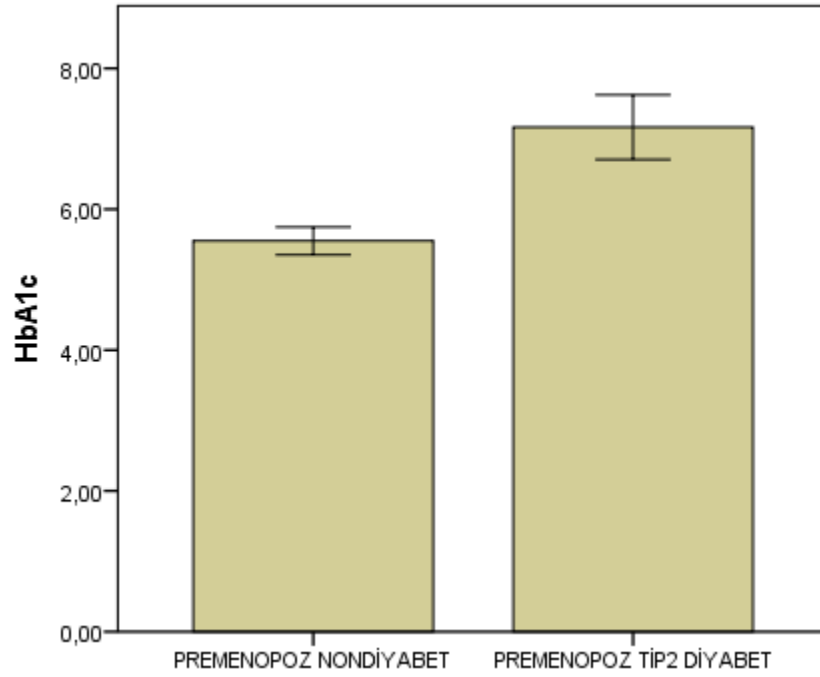
Tablo 4-2: Premenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Premenopoz Tip 2 Diyabet		Premenopoz Nondiyabet		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Yaş	43,86±7,35	44,00	40,12±10,78	40,50	0,284
VKİ (kg/m ²)	32,36±3,92	33,16	26,86±4,89	26,47	0,003
Sistolik (mmHg)	129,71±10,27	131,50	112,50±14,37	114,50	0,001***
Diyastolik (mmHg)	82,00±8,29	80,00	71,06±8,54	72,00	0,001***
Total Kolesterol (mg/dl)	189,14±42,20	189,00	198,56±36,83	197,00	0,519
Trigliserid	138,07±102,87	115,00	109,06±38,96	103,00	0,506
HDL (mg/dl)	48,21±12,56	46,00	51,88±15,35	46,00	0,485
LDL (mg/dl)	114,00±31,07	115,00	129,06±42,38	122,50	0,334
CRP (mg/L)	0,30±0,09	0,33	0,28±0,22	0,21	0,758
YKL-40 (pg/ml)	1282,43±292,74	1183,88	1178,51±223,45	1169,26	0,020*
ET-1 (pg/ml)	1,05±0,61	1,02	0,51±0,29	0,43	0,014*
eNOS (pg/ml)	0,33±0,45	0,21	0,23±0,03	0,23	0,148
IL-6 (pg/ml)	3,87±1,41	3,21	2,85±0,57	2,77	0,041*
TNF-α (pg/ml)	27,18±2,30	25,87	26,22±1,57	25,86	0,632
İnsülin (mIU/L)	15,06±4,36	15,44	9,37±3,43	8,95	0,001***
İnsülin direnci	4,16±1,18	4,01	1,99±0,72	2,01	0,001***
HbA1c	7,16±0,86	6,75	5,55±0,40	5,60	<0,001***
Glukoz (mg/dl)	115,86±22,00	111,50	87,38±6,01	89,00	<0,001***

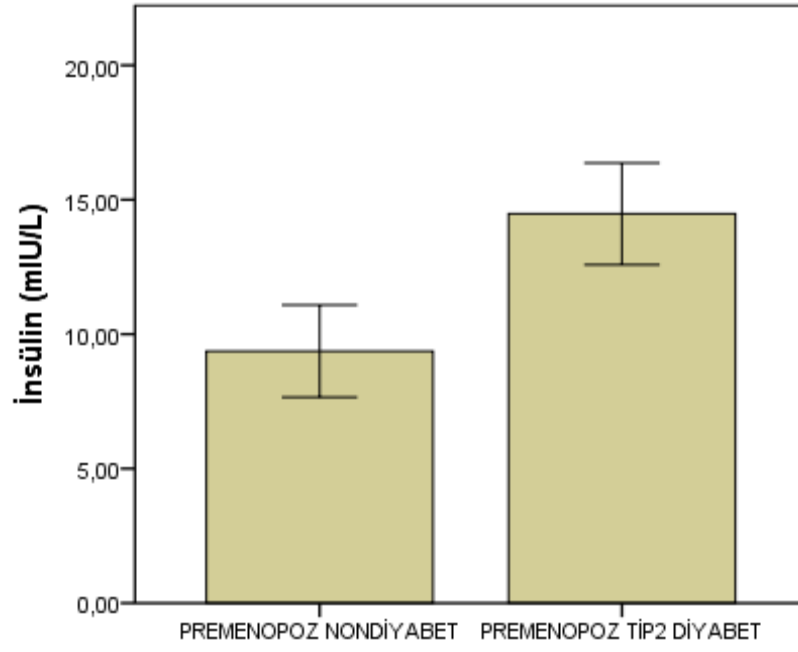
Değerler Ortalama ± Standart Sapma olarak verildi. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001



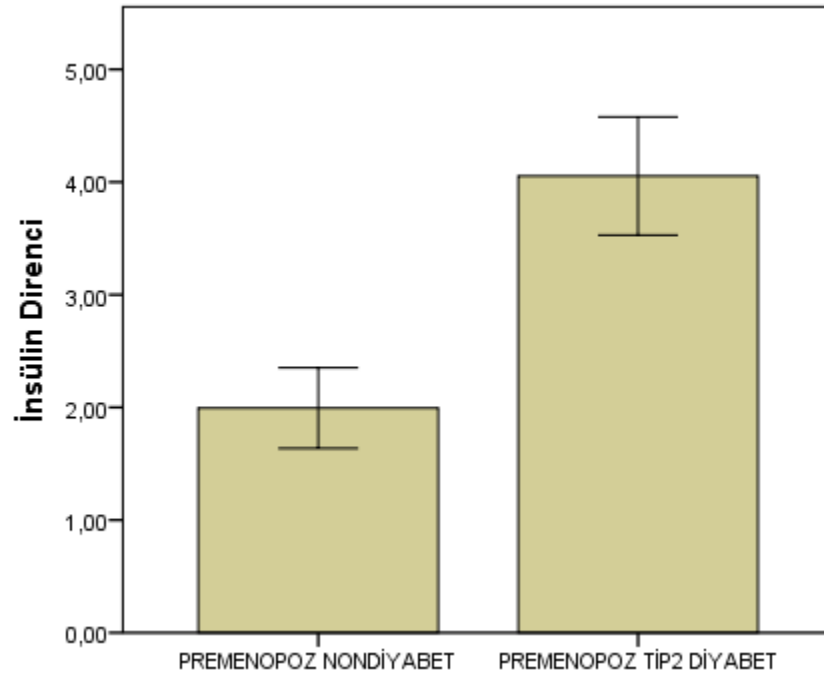
Şekil 4–9: Premenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında glukoz değerlerinin karşılaştırılması ($p<0,001$)



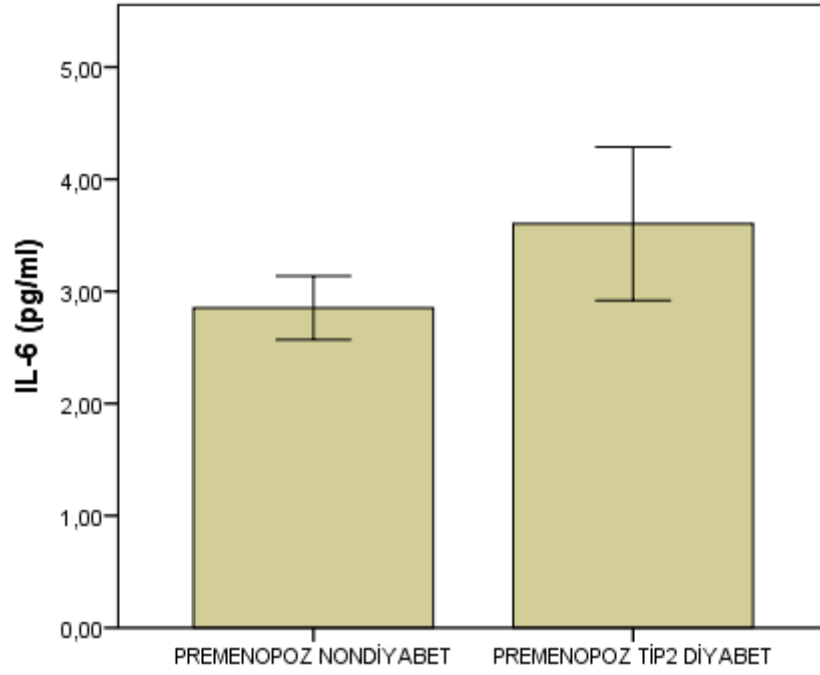
Şekil 4–10: Premenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında HbA1c değerlerinin karşılaştırılması ($p<0,001$)



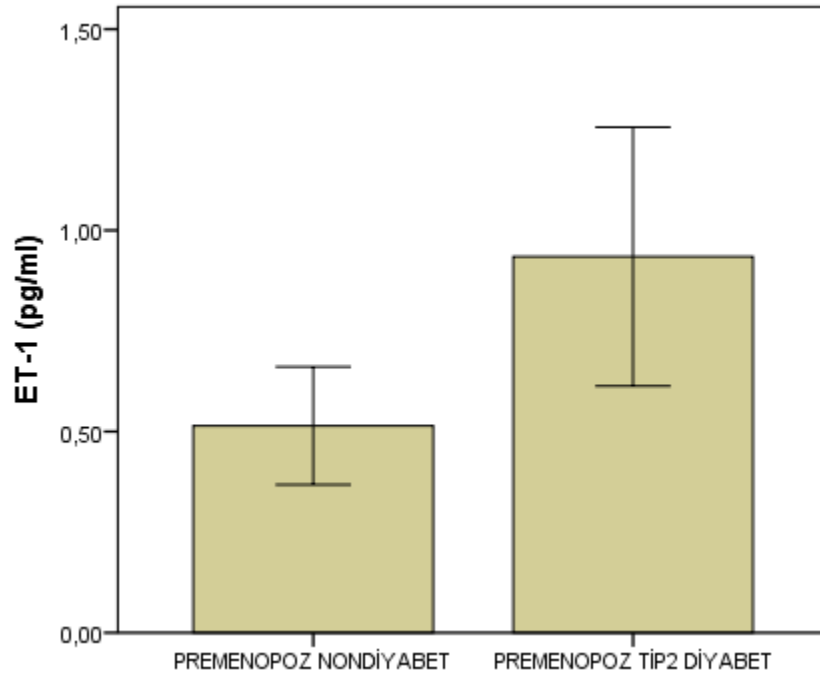
Şekil 4–11: Premenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında insülin değerlerinin karşılaştırılması ($p < 0,001$)



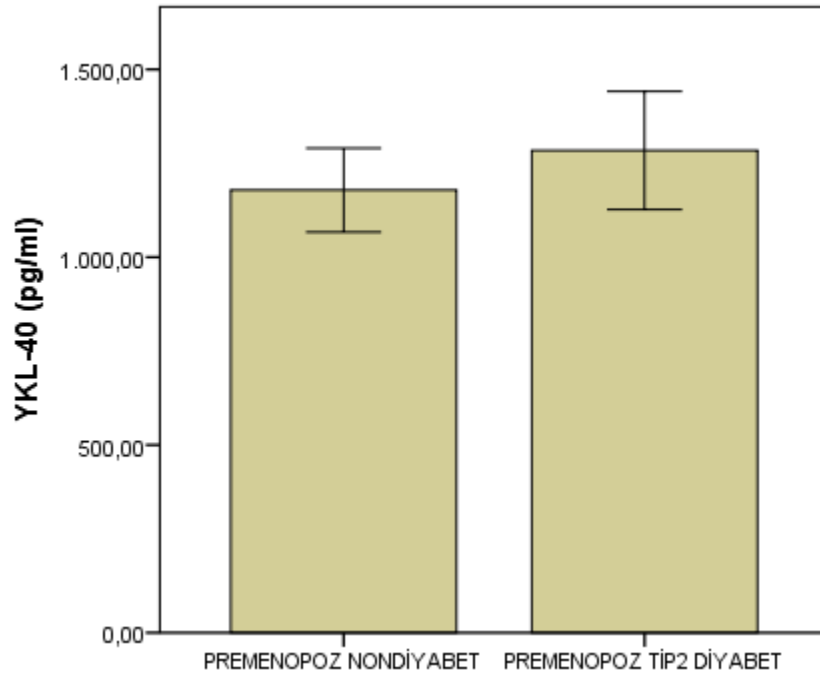
Şekil 4–12: Premenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında insülin direnci değerlerinin karşılaştırılması ($p < 0,001$)



Şekil 4–13: Premenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında IL-6 değerlerinin karşılaştırılması ($p<0,05$)



Şekil 4–14: Premenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında ET-1 değerlerinin karşılaştırılması ($p<0,01$)



Şekil 4-15: Premenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması ($p<0,05$)

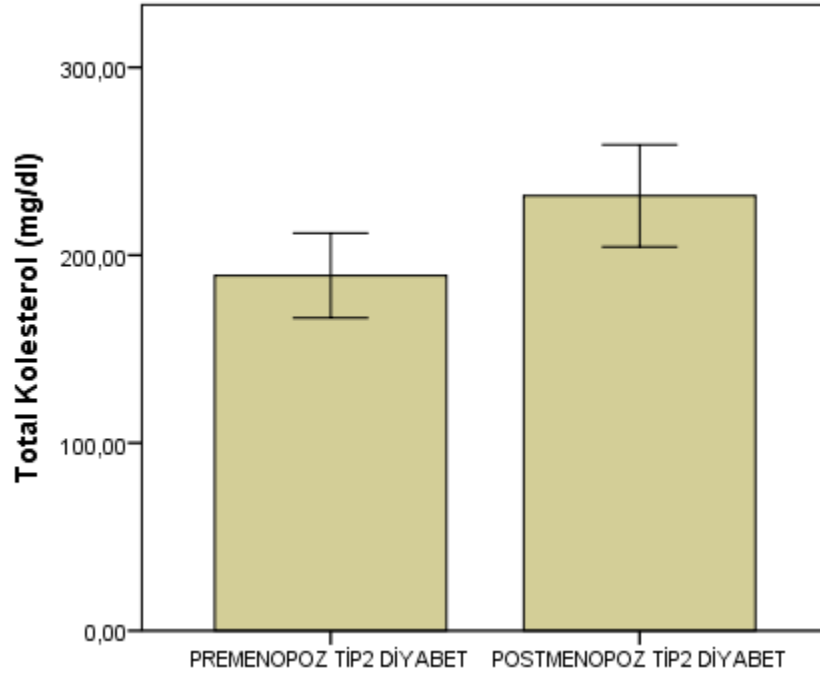
4.3. Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Tip 2 Diyabet grupları arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Postmenopoz tip 2 diyabet grubunda total kolesterol, LDL ve YKL-40 değerleri premenopoz tip 2 diyabet grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (Tüm parametreler için $p<0,05$)(Tablo 4-3, Şekil 4-16, Şekil 4-17, Şekil 4-18). Trigliserid, HDL, CRP, ET-1, eNOS, IL-6, TNF- α , insülin, insülin direnci, HbA1c, glukoz değerlerinde postmeneopoz tip 2 diyabet ile premenopoz tip 2 diyabet grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.(Tablo 4-3).

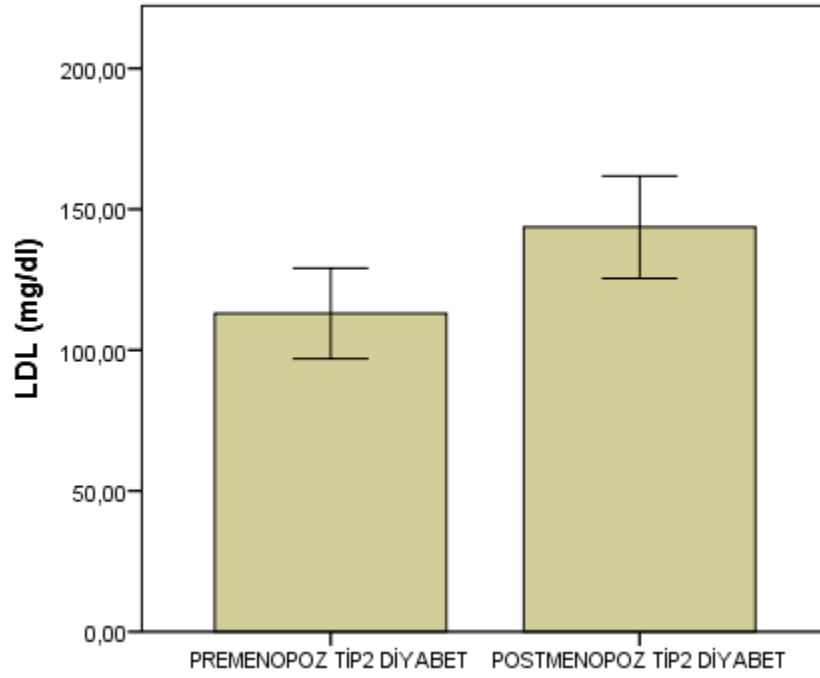
Tablo 4-3: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Tip 2 Diyabet grupları arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Postmenopoz Tip 2 Diyabet		Premenopoz Tip 2 Diyabet		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Sistolik (mmHg)	139,20±25,55	130,00	129,71±10,27	131,50	0,741
VKİ(kg/m ²)	33,24±7,49	31,22	32,36±3,92	33,16	0,827
Diyastolik (mmHg)	78,27±8,15	80,00	82,00±8,29	80,00	0,232
Total Kolesterol (mg/dl)	230,85±45,25	229,00	189,14±42,20	189,00	0,024*
Trigliserid (mg/dl)	160,93±91,56	126,00	138,07±102,87	115,00	0,512
HDL (mg/dl)	50,47±10,78	52,00	48,21±12,56	46,00	0,608
LDL (mg/dl)	148,60±37,98	146,00	114,00±31,07	115,00	0,012*
CRP (mg/L)	0,31±0,18	0,27	0,30±0,09	0,33	0,881
YKL-40 (pg/ml)	1483,12±194,64	1456,83	1282,43±292,74	1183,88	0,037*
ET-1 (pg/ml)	0,91±0,38	0,90	1,05±0,61	1,02	0,600
eNOS (pg/ml)	0,23±0,05	0,21	0,33±0,45	0,21	0,947
IL-6 (pg/ml)	3,40±0,83	2,97	3,87±1,41	3,21	0,879
TNF-α (pg/ml)	26,46±2,94	25,64	27,18±2,30	25,87	0,265
İnsülin (mIU/L)	16,37±7,02	13,65	15,06±4,36	15,44	0,965
İnsülin direnci	5,34±2,38	5,20	4,16±1,18	4,01	0,275
HbA1c	7,03±1,16	6,60	7,16±0,86	6,75	0,129
Glukoz (mg/dl)	134,40±41,70	124,00	115,86±22,00	111,50	0,205

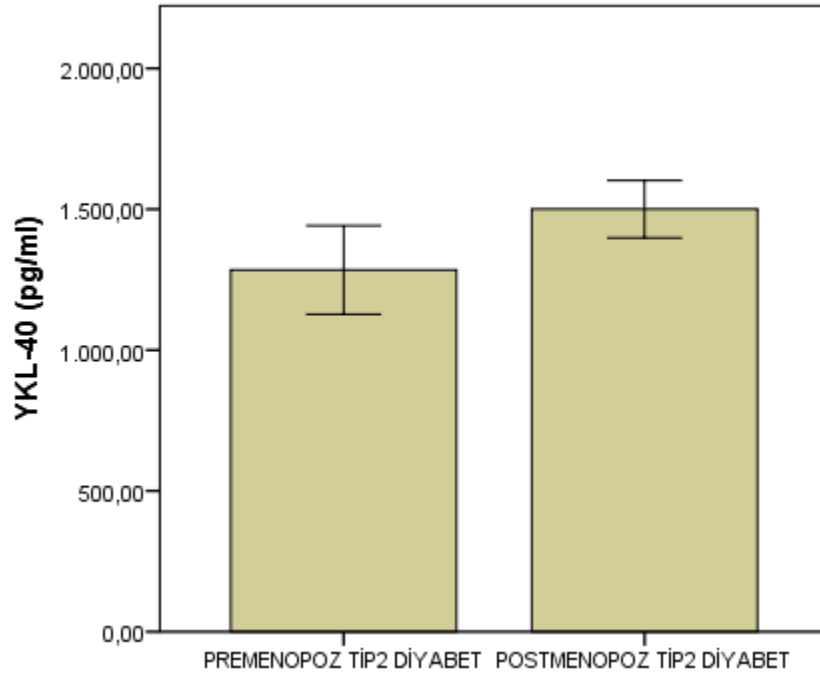
Değerler Ortalama ± Standart Sapma olarak verildi. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001



Şekil 4-16: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Tip 2 Diyabet grupları arasında total kolesterol değerlerinin karşılaştırılması ($p<0,05$)



Şekil 4-17: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Tip 2 Diyabet grupları arasında LDL değerlerinin karşılaştırılması ($p<0,05$)



Şekil 4-18: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Tip 2 Diyabet grupları arasında YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması ($p<0,05$)

4.4. Postmenopoz Nondiyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

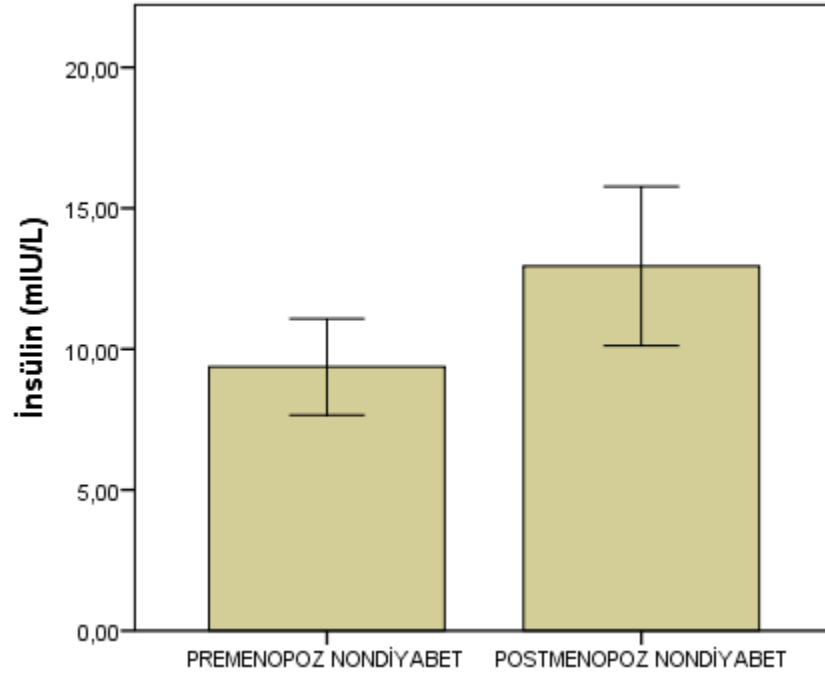
Postmenopoz nondiyabet grubunda insülin ve insülin direnci değerleri premenopoz non diyabet grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tüm parametreler için $p<0,05$) (Tablo 4-4, Şekil 4-19, Şekil 4-20).

Total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, CRP, YKL-40, ET-1, eNOS, IL-6, TNF- α , HbA1c, glukoz değerlerinde postmenopoz nondiyabet ile premenopoz nondiyabet grupları arası karşılaştırmada anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4-4).

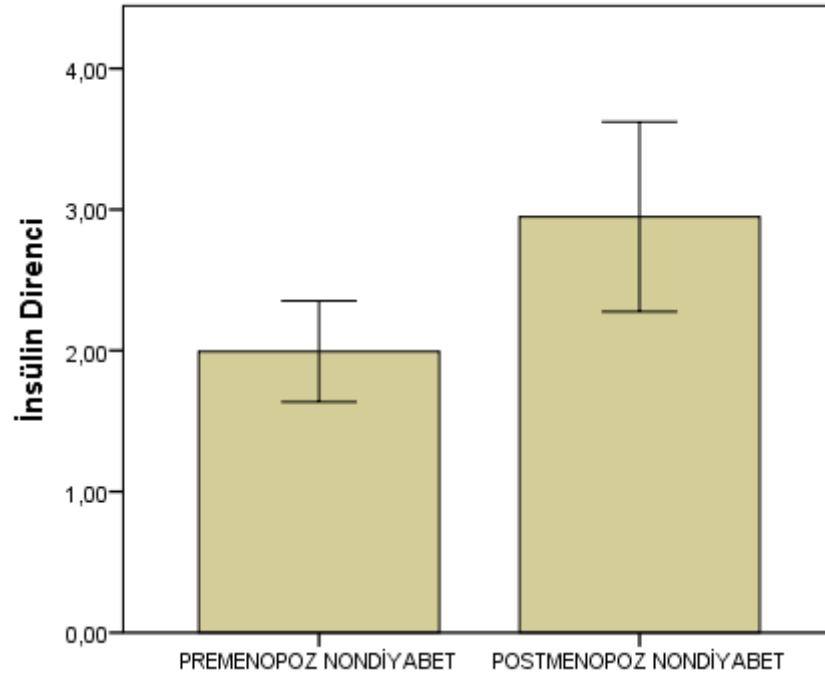
Tablo 4-4: Postmenopoz Nondiyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Postmenopoz Nondiyabet		Premenopoz Nondiyabet		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Sistolik (mmHg)	127,41±19,09	127,00	112,50±14,37	114,50	0,009**
Diastolik (mmHg)	74,82±13,96	75,00	71,06±8,54	72,00	0,361
VKİ (kg/m ²)	30,90±7,07	29,75	26,86±4,89	26,47	0,140
Total Kolesterol (mg/dl)	199,00±22,49	200,24	198,56±36,83	197,00	0,139
Trigliserid (mg/dl)	136,41±60,79	124,00	109,06±38,96	103,00	0,227
HDL (mg/dl)	50,76±13,08	49,00	51,88±15,35	46,00	0,824
LDL (mg/dl)	142,94±42,00	129,00	129,06±42,38	122,50	0,322
CRP (mg/L)	0,41±0,19	0,36	0,28±0,22	0,21	0,077
YKL-40 (pg/ml)	1226,28±259,38	1233,56	1178,51±223,45	1169,26	0,576
ET-1 (pg/ml)	0,43±0,36	0,25	0,51±0,29	0,43	0,182
eNOS(pg/ml)	0,22±0,04	0,22	0,23±0,03	0,23	0,162
IL-6 (pg/ml)	2,72±0,42	2,56	2,85±0,57	2,77	0,678
TNF-α (pg/ml)	26,11±1,57	25,64	26,22±1,57	25,86	0,678
İnsülin (mIU/L)	13,04±5,91	12,85	9,37±3,43	8,95	0,037*
İnsülin direnci	3,00±1,45	3,10	1,99±0,72	2,01	0,031*
HbA1c	5,57±,44	5,60	5,55±0,40	5,60	0,871
Glukoz (mg/dl)	92,35±12,36	91,00	87,38±6,01	89,00	0,330

Değerler Ortalama ± Standart Sapma olarak verildi. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001



Şekil 4–19: Postmenopoz Nondiyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında insülin değerlerinin karşılaştırılması ($p<0.05$)



Şekil 4–20: Postmenopoz Nondiyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında insülin direnci değerlerinin karşılaştırılması ($p<0,05$)

4.5. Postmenopoz Tip 2 Diyabet İle Premenopoz Nondiyabet Grupları arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

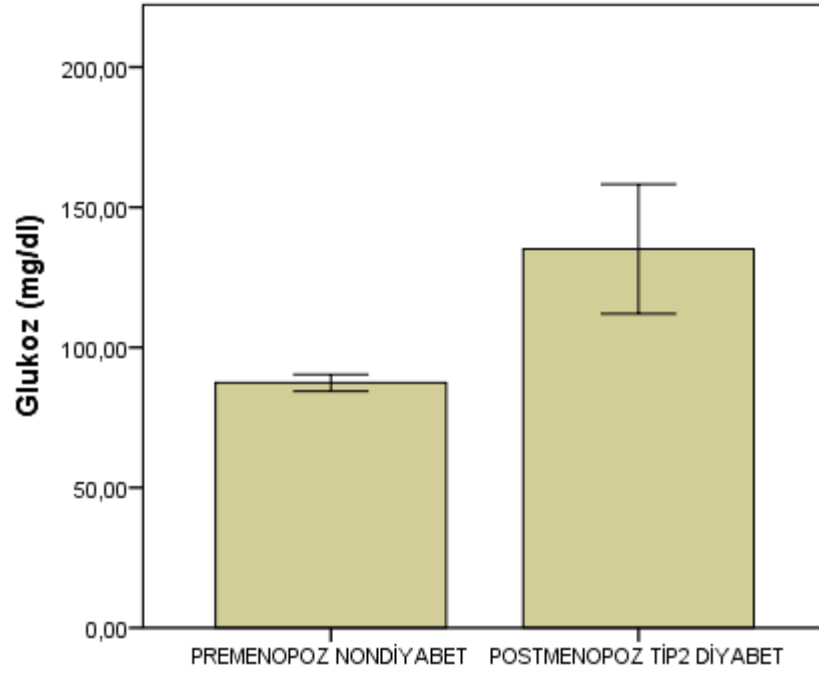
Postmenopoz tip 2 diyabet grubunda glukoz, HA1c, insülin, insülin direnci, trigliserid değerleri premenopoz nondiyabetik gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,05$)(Tablo 4-5, Şekil 4-21, Şekil 4-22, Şekil 4-23, Şekil 4-24, Şekil 4-25). Aynı şekilde IL-6, ET-1, YKL-40 değerleride postmenopoz tip 2 diyabet hastalarında anlamlı derece yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla; $p<0,05$, $p<0,001$, $p<0,001$) (Tablo 4-5, Şekil 4-26 , Şekil 4-27, Şekil 4-28).

TNF- α , eNOS, LDL, HDL,CRP, total kolesterol değerlerinde postmenopoz tip 2 diyabet ile premenopoz nondiyabet grupları arası karşılaştırmada anlamlı bir farklılık görülmedi(Tablo 4-5).

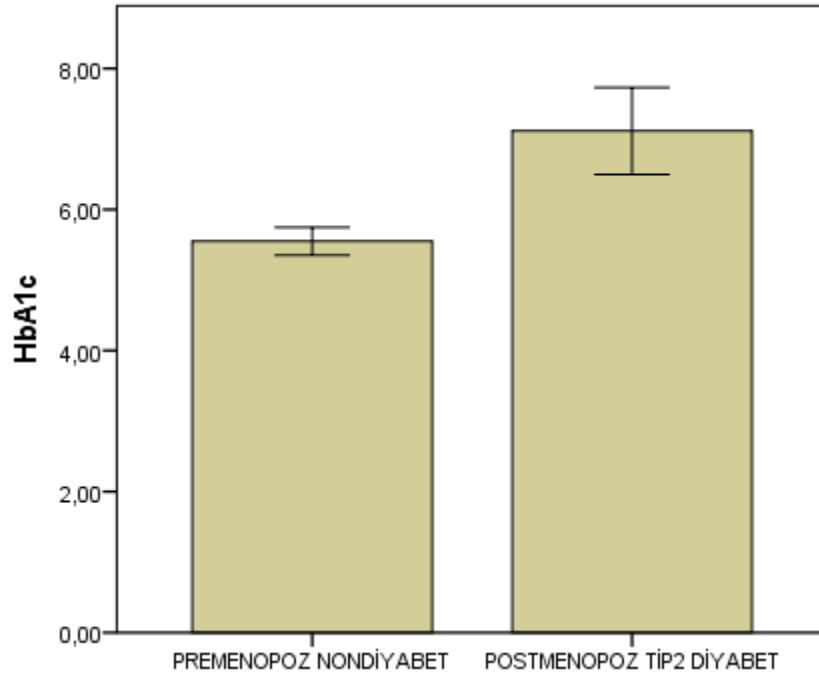
Tablo 4-5: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Postmenopoz Tip 2 Diyabet		Premenopoz Nondiyabet		P
	Ort. $\pm$ s.s.	Medyan	Ort. $\pm$ s.s.	Medyan	
Total Kolesterol (mg/dl)	230,85 $\pm$ 45,25	229,00	198,56 $\pm$ 36,83	197,00	0,089
Trigliserid (mg/dl)	160,93 $\pm$ 91,56	126,00	109,06 $\pm$ 38,96	103,00	0,041
HDL (mg/dl)	50,47 $\pm$ 10,78	52,00	51,88 $\pm$ 15,35	46,00	0,771
LDL (mg/dl)	148,60 $\pm$ 37,98	146,00	129,06 $\pm$ 42,38	122,50	0,085
CRP (mg/L)	0,31 $\pm$ 0,18	0,27	0,28 $\pm$ 0,22	0,21	0,702
YKL-40 (pg/ml)	1483,12 $\pm$ 194,64	1456,83	1178,51 $\pm$ 223,45	1169,26	<0,001***
ET-1 (pg/ml)	0,91 $\pm$ 0,38	0,90	0,51 $\pm$ 0,29	0,43	0,003**
eNOS (pg/ml)	0,23 $\pm$,005	0,21	0,23 $\pm$ 0,03	0,23	0,309
IL-6 (pg/ml)	3,40 $\pm$ 0,83	2,97	2,85 $\pm$ 0,57	2,77	0,044*
TNF- α (pg/ml)	26,46 $\pm$ 2,94	25,64	26,22 $\pm$ 1,57	25,86	0,566
İnsülin (mIU/L)	16,37 $\pm$ 7,02	13,65	9,37 $\pm$ 3,43	8,95	0,001***
İnsülin direnci	5,34 $\pm$ 2,38	5,20	1,99 $\pm$ 0,72	2,01	<0,001***
HbA1c	7,03 $\pm$ 1,16	6,60	5,55 $\pm$ 0,40	5,60	<0,001***
Glukoz (mg/dl)	134,40 $\pm$ 41,70	124,00	87,38 $\pm$ 6,01	89,00	<0,001***

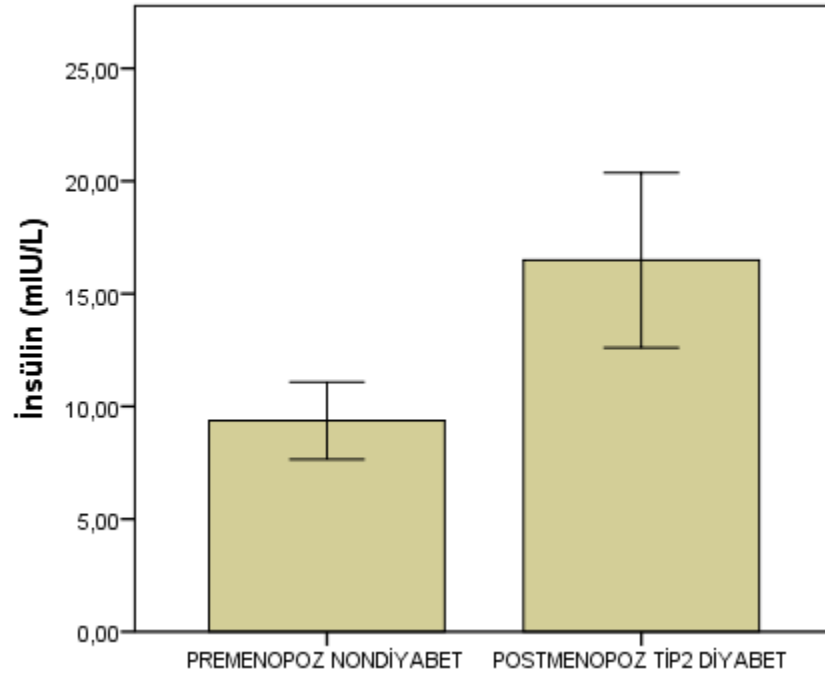
Değerler Ortalama $\pm$ Standart Sapma olarak verildi. * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$



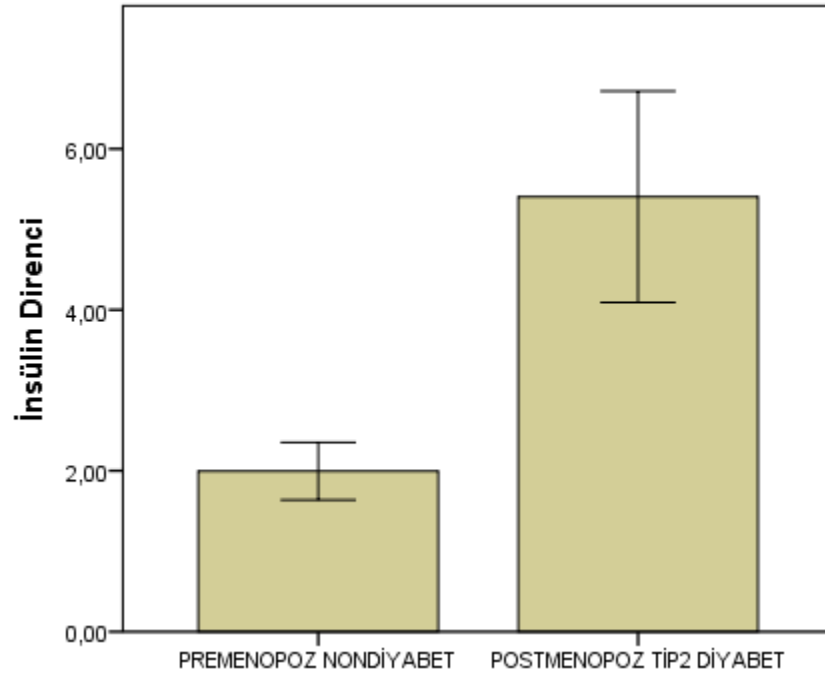
Şekil 4-21: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında glukoz değerlerinin karşılaştırılması ($p<0,001$)



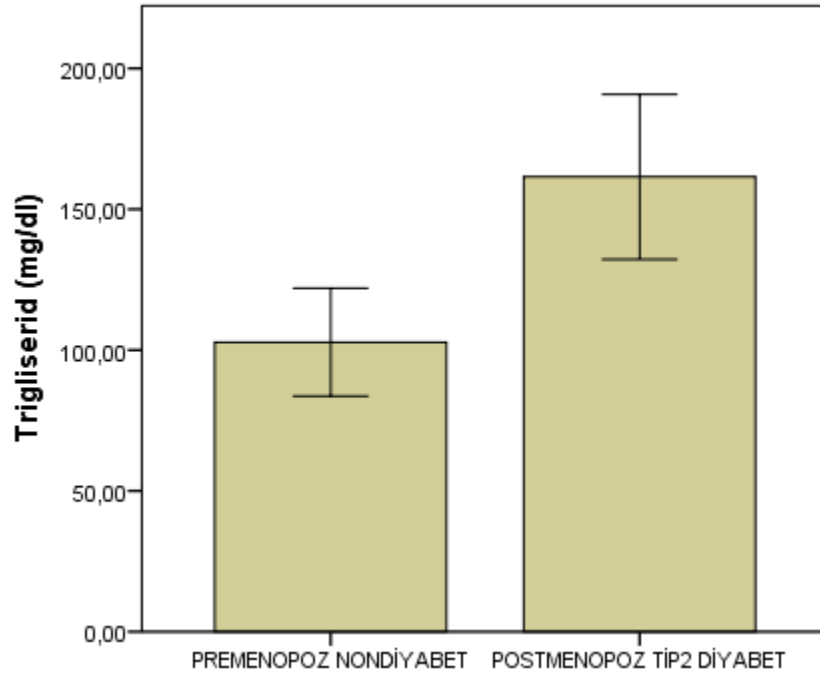
Şekil 4-22: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında HbA1c değerlerinin karşılaştırılması ($p<0,001$)



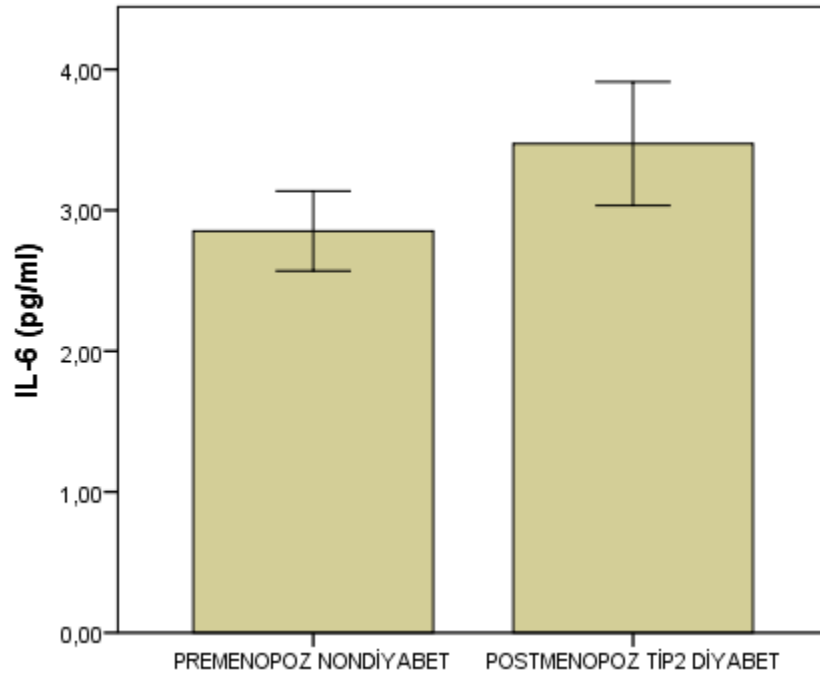
Şekil 4-23: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında insülin değerlerinin karşılaştırılması ($p<0,001$)



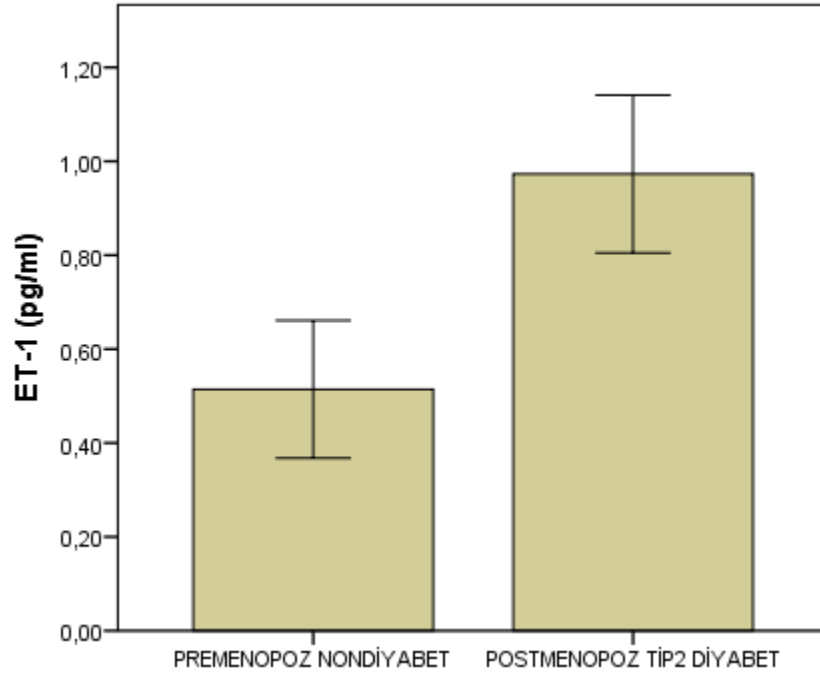
Şekil 4-24: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında insülin direnci değerlerinin karşılaştırılması ($p<0,001$)



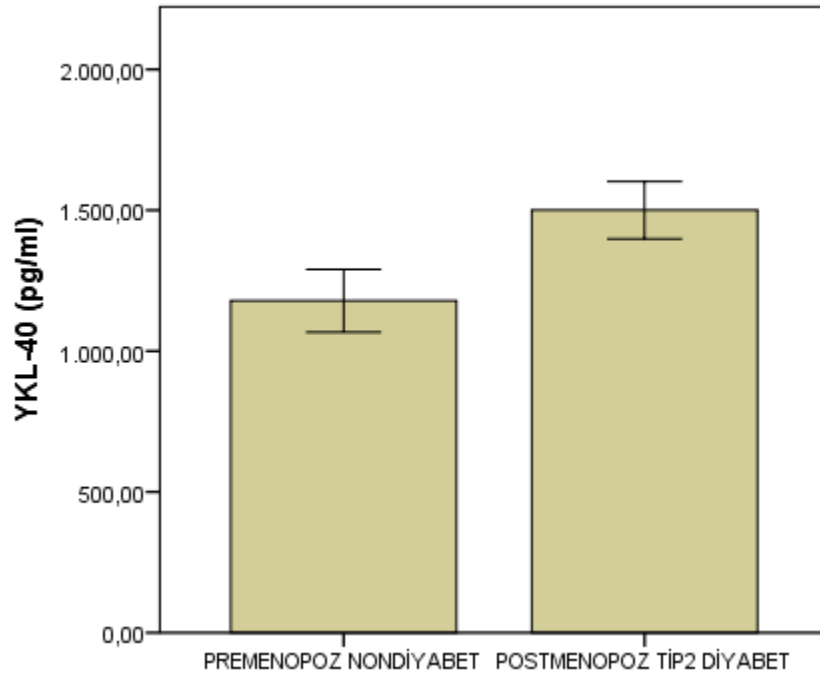
Şekil 4-25: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında trigliserid değerlerinin karşılaştırılması ($p < 0,05$)



Şekil 4-26: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında IL-6 değerlerinin karşılaştırılması ($p < 0,05$)



Şekil 4-27: Postmenopoz Tip 2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında ET-1 değerlerinin karşılaştırılması ($p < 0,001$)



Şekil 4-28: Postmenopoz Tip2 Diyabet ile Premenopoz Nondiyabet grupları arasında YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması ($p < 0,001$)

5. TARTIŞMA

Tip 2 Diyabetes Mellitus etkinliği geniş dönemde ortaya çıkan uzun yıllar fark ettirmeden ilerleyerek endotel disfonksiyona bağlı mikrovasküler komplikasyonlarla kendini belli eden kronik inflamasyonla karakterize bir endokrin metabolizma hastalığıdır (139). Diyabet prevalansının son yirmi yıldaki artışı önemli bir sağlık sorunu haline geldiğinin en önemli belirleyicisidir (9). Dünya genelinde ölüm sebeplerinden en sık 5 neden arasında bulunmaktadır. Günlük yaşamda hareketsizlik, organik gıdalarla beslenmenin azalması, ileri yaş ve büyük şehirleşmenin artmasıyla diyabetli hasta sayısında artış meydana gelmektedir (10). Diyabet olanlarda olmayanlara kıyasla 2 kat daha sık kardiyovasküler komplikasyonlara yakalanma ihtimali bulunur (140).

Postmenopoz dönemdeki kadınlarda hormonal değişimin sonucu olarak lipid değerlerinin ve inflamasyona eğilimin artması görülmektedir (53). Bu duruma ilaveten hiperglisemi sonucu tip 2 diyabetinde eklenmesiyle kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığı normal bireylere göre postmenopozal kadınlarda prevalansı gittikçe artmaktadır (50).

Yaşam süresinin artmasıyla birlikte kadınlarda postmenopoz dönemin etkileri daha uzun zaman aralıklarında incelenebilmektedir. Menopoz döneminde overler yaşlanmayla ve folliküllerin atreziye uğramasıyla fonksiyonel kayba uğrayıp, işlevlerini yerine getiremez duruma düşmektedir (51). Böylece progesteron sekresyonu sonlanır ve östrojen düzeyleri endometriyuma etki edecek seviyelerin altına düşer. Menstruasyon dönemleri düzensizleşir ve son bulur.

Postmenopoz dönemde östrojenin azalmasıyla olumlu etkileri de ilerleyen zamanda etkisini kaybeder. Başlıca kadın cinsiyet organlarının fonksiyonlarının düzenlenmesi, iskelet yapısının sağlam gelişimi, adipoz dokuya etkileyerek vücut yapısının uygun pozisyonlu oluşumunu sağlar. Kardiyovasküler sistem ve merkezi sinir sistemi üzerine olumlu etkileri vardır. Endometriyum ve kolon kanserinde önleyici rol almaktadır. Östrojen düzeyinin düşmesiyle kemik dokusunda azalma, serotonin hormonunda azalmaya sebep olarak depresyonun ortaya çıkmasına, endotel doku üstüne etkisinin azalmasıyla anjiogeneze bozulmalar ortaya çıkmaktadır.

Östrojenin azalması serbest androjen düzeyini artırarak visseral adipoz dokunun artmasına ve insülinin hem yağ hem de kas dokusu üzerine etkisinin azalmasına neden olur. Bunun sonucu bozulmuş açlık glukozu artışına, insülin direnci oluşumuna neden

olmaktadır. Hiperglisemi ve adipoz doku artışı sonucunda oluşan insülin direnci postmenopoz dönemde diyabet görülme riskini artırır. İnsülin direnci görülme prevalansı sağlıklı bireylerde oral glukoz tolerans testi OGTT yapılmasıyla %25, bozulmuş glukoz testindeki bireylerde %59, tip 2 diyabeti olanlarda %88, Vücut kitle indeksi>35 bireylerde %80 olduğu saptanmıştır (141). Tip 2 diyabette insülin direnci görülmesi ilk görülen durumdur. Sonraki aşamada hiperglisemi ortaya çıkmaktadır.

Literatür araştırmamızda genellikle tip 2 diyabet ve menopozun ayrı ayrı ele alınarak endotel disfonksiyonu ve sistemik inflamasyonun değerlendirildiğini gördük. Bu nedenle çalışmamızda menopoz sonrası dönemle birlikte tip 2 diyabetinde olduğu kadınlarda endotel disfonksiyonu ve sistemik inflamasyonu birlikte değerlendirerek aralarındaki ilişkileri saptamaya çalıştık.

Çalışmamızda hem postmenopoz tip 2 diyabetli grup ve hem de premenopoz tip 2 diyabetli grupla non diyabetik grupların karşılaştırılmasında glukoz, HbA1c, insülin direnci düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiğini saptadık (p değerleri sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,01$). Aynı zamanda postmenopoz tip 2 diyabetli grup ile premenopoz non diyabet grubun karşılaştırılmasında glukoz, HbA1c, insülin direnci düzeylerini de anlamlı olarak yüksek bulduk ($p<0,001$). Ayrıca postmenopoz non diyabet grubunda premenopoz non diyabet grubuna göre insülin direnci ve insülin değerlerinin de anlamlı olarak arttığını saptadık ($p<0,05$).

Menopoz sonrası dönemde östrojenin serbest yağ asitlerine ve de kaslara etkisinin azalmasıyla insülin sekresyonu artışına ve de bununla insülin direncine ve böylece diyabete yakalanma riskinde artış olabileceği sonucuna vardık.

Dokuların insülinle olan etkileşimi birbirinden ayrı olduğu için insülin direnci oluşumunda ilk etki kas dokusunda glukozun yıkılarak metabolize olması azalır. Böylece beslenme sonrası hiperglisemi görülür. İnsülin direncinin etkisinin ilerlemesiyle insülin duyarlılığında belirgin azalma ardından karaciğerden glukoz sentezi artışı meydana gelir. Bunun sonucunda açlık düzeyinde ve tüm güne yayılan hiperglisemi görülmektedir (142).

Catalano ve ark.(143) yaptığı çalışmada postmenopozal hastalarda vücut kitle indeksinin artan kan glukoz düzeyi ve insülin direnci ile bağlantılı olarak anlamlı derecede yükseldiği saptanmıştır. Benzer şekilde Laires ve ark.(144) vücut kitle indeksine göre obez ve obez olmayan olarak ayırdığı postmenopoz kadınlarda visseral adipoz doku artışına bağlı olarak obez olan grupta insülin direncini anlamlı olarak yüksek

bulmuşlardır. Viseral yağ dokusunda serbest yağ asitlerin karaciğerden salgılanmasına neden olarak karaciğerin metabolik komplikasyonlarına bağlı karaciğer insülin klirensinde azalmaya neden olduğu ifade edilmiştir. Biz çalışmamızda hem postmenopoz tip2 diyabet ve hem de postmenopoz non diyabet gruplarının vücut kitle indeksinde belirgin artış saptandı. Her iki gruptaki hastaların vücut kitle indeksi ortalamaları 30 kg/m^2 idi ve ortalama değerin üstündeydi. Bu durum insülin direnci ve vücut kitle indeksi arasındaki ilişkiyi gösterdi.

Diyabetin uzun dönem komplikasyonlarını göstermede önemli bir belirteç glikolize hemoglobin olarak bildiğimiz HbA1c'dir. Eritrositin kısa yarı ömrüne rağmen glukoz bağlanması geri dönüşümü olmayan bir reaksiyondur. Son bir aydaki kan glukoz düzeyi HbA1c oluşumuna etkisi %50 oranındadır. Glukoz düzeyindeki ani değişimler ilk iki ayda HbA1c oluşuma daha fazla etkili olmaktadır. Sonraki bir aylık dönemde glukozun HbA1c üzerine etkisi daha azdır (145). HbA1c düzeyinin diyabet hastaları üzerinde morbidite ve mortalite açısından etkisinin önemli olduğu çalışmalar yapılmıştır (146-148).

Gorst ve ark.(149) çalışmalarında HbA1c değerlerinin farklı zamanda ölçümlerindeki düzey değişimlerinden, mikrovasküler, makrovasküler komplikasyonların oluşumu ve de mortalite birlikteliğinde pozitif bir ilişki bulmuşlardır. United Kingdom Prospektif Diabet Çalışmasında (UKPDS) (150) HbA1c'de değerindeki %1.0 oranındaki azalmaya bağlı olarak tip 2 diyabet hastalarında mikrovasküler komplikasyonlarda %25, kalp krizi riskinde %16 düşüş saptanmıştır. Kardiyovasküler hastalıklarda insülin direnci, kan glikoz değeri ve HbA1c değerlerinin önemini belirten çalışmalar mevcuttur (151-153). Goodarzi ve ark.(154) yaptıkları çalışmada postmenopoz tip 2 diyabet hastalarında postmenopoz nondiyabet grubuna göre HbA1c değerlerinde anlamlı farklılık saptamışlardır. Sonuçlarımız diğer araştırmacıların çalışmalarıyla uyum göstermektedir (155-157).

Endotel disfonksiyonu vasküler sistemde kompensatuar mekanizmanın bozulması sonucu oksidatif stresle birlikte aterosklerozunda eşlik ettiği bir durumdur. Buna bağlı birçok molekülün sentezini bozulmaktadır. Bunlardan en önemlilerinden biri biyo yararlanımı hiperglisemi ve serbest yağ asit artışıyla değişen NO'dur (158). NO sinir iletimi, inflamasyon, hücre permeabilitesi, düz kasların konstriksiyonu ve de sekonder haberci fonksiyonu bulunan çoğu hücreden sentezi gerçekleşen parakrin etkili bir moleküldür.

Hiperglisemi ve oksidatif stres artışıyla NO seviyelerinde artışlar ya da azalmalar saptandığı bildirilmiştir (159). Böylece pankreastaki insülin sekresyonunu gerçekleştiren beta hücrelerini etkileyerek kan düzeyi miktarına göre insülin sentezini ve apoptoz mekanizmalarına pozitif veya negatif etkisi olduğu saptanmıştır (159). L-argininden sentezi gerçekleşen NO plazma düzeyi düşük miktarda olduğu durumda L arginin insülin sentezini gerçekleştirir (160). Ancak kan düzeyi yüksek seviyedeki NO insülin sentezi inhibisyonuna, lipid peroksidasyonu uyarılmasına, elektron taşıma zincirinin inhibe olmasına ve de beta hücrelerinde apoptozis yoluyla fonksiyon bozukluğuna sebep olabilir. Bu etkilerin diyabetin komplikasyonlarıyla bağlantılı olabileceği saptanmıştır (159,161,162).

Diyabetik hastalarda NO üretiminin endotel ve makrofajlar dışında pankreas adacık hücreleri, trombositler, mikroglialar, hepatositler, renal mezenşimal hücreleri tarafından da sentezi gerçekleşir (163,164). Diyabetik hastalarda endotelial NO düzeyi ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Adela ve ark.(165) yaptığı çalışmada tip 2 diyabet hastalarında kontrol grubuna göre NO düzeyini artmış olarak saptamışlar ve NO kan düzeyinin hiperglisemi ile doğrudan bağlantılı olduğu sonucuna varmışlardır. Yenisey ve ark.(166) yaptıkları çalışmada 85 diyabet ve 23 kontrol grubunu karşılaştırdığında NO seviyelerinde herhangi bir değişim saptamamışlardır. Krause ve ark.(167) yaptığı çalışmada obez tip 2 diyabet grubunda kontrol grubuna göre NO düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır. Ancak obez olmayan tip 2 diyabet grubunda kontrole göre yüksek bulmuşlardır. Bunun sebebi olarak diyabet dışında faktörlerin etkili olabileceğinin ileri sürmüşlerdir.

Çalışmamızda postmenopoz dönemindeki tip 2 diyabetli kadınlarda kontrol gruplarına göre NO düzeyinde anlamlı bir farklılık saptayamadık. Aynı şekilde menopoz öncesi ve sonrası dönemde de NO düzeyinde herhangi bir farklılık bulamadık. Bu duruma diyabetin komorbidite durumlarından da kaynaklı eşlik eden koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve aterosklerozun etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

ET-1, proinflatuar ve konstriktör etkisi ile endotelden vazoaaktif ajan salınımının inhibisyonuna, insülin direnci oluşumuna, oksidatif stresin artışına ve sistemik inflamasyona sebep olur. ET-1'in kardiyovasküler hastalıklar, inme, diyabet, ateroskleroz gibi hastalıkların oluşumunda etkin olduğu bilinmektedir. Diyabette erken dönemden itibaren ET-1 etkinliğine bağlı olarak endotel disfonksiyonu oluşmasının sonucu nefropati , retinopati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar ortaya

çıkılmaktadır (53). ET-1'in etkin olduğu reseptörler ile vasküler düz kas yapısında hücre artışına, kasların konstriksiyon pozisyon almasına neden olur. Diyabetik hastalarda vasküler dokudaki regülasyonun bozulması ateroskleroz oluşumunu kolaylaştırır. ET-1 artışıyla birlikte prokoagülan ajanların sentezi artar, fibrinolizisin blokajı ve vasküler endotel yapıda apoptoz artışıyla endotel disfonksiyonu gerçekleşir.

Çalışmamızda postmenopoz tip 2 diyabet hastalarında postmenopoz non diyabet hastalarına göre ET-1 düzeylerinde anlamlı artış saptadık ($p < 0,01$). Premenopoz tip 2 diyabet hastalarında da premenopoz non diyabet kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde ET-1 yüksekliği saptadık ($p < 0,01$). Takahashi ve ark.(168) gerçekleştirmiş olduğu 100 diyabetik ve 19 sağlıklı kişi üzerinde yaptığı çalışmada ET-1 düzeyini diyabetik grupta sağlıklı kişilere göre anlamlı yüksek bulmuşlardır. Ferri ve ark.(169) diyabet, insülin direnci ve ET-1 arasındaki ilişkiyi göstermek için yaptıkları çalışmada in vivo ve in vitro ortamda insülin uyarımıyla ET-1 düzeyinin arttığını saptamışlardır.

Wilkes ve ark.(170) sıçanlar üzerindeki deneyinde in vivo olarak uzun süreli ET-1 işlenmesinin insülin sinyal mekanizmasının defektine, glukozun iskelet kasına taşınmasında bozulmalara böylece artmış ET-1 seviyelerinin patolojik etkilerle insülin direncine neden olduğu bildirilmiştir. Takeda ve ark.(171) deneysel olarak oluşturdukları diyabetik sıçanlarda diyabetik olmayan sıçanlara göre ET-1 düzeyinin diyabet yapılmayanlara göre arttığını saptamışlardır. Çalışmamız bu çalışmalarla uyumluluk göstermektedir. Oysa Veglio ve ark.(172) çalışmasında tip 2 diyabet hastalarında, hipertansiyonu olan veya olmayan gruplar arası karşılaştırmada ET-1 seviyesinde anlamlı değişiklik görmemişlerdir.

Literatürde az sayıda da olsa ET-1 düzeylerinin diyabet hastalarında azaldığını saptayan çalışmalarda mevcuttur (173). Wang ve ark. (174) tarafından yapılan çalışmada ET-1 düzeyi diyabet hastalarında belirgin şekilde düşük bulunmuştur.

Çalışmamıza göre ET-1 seviyesiyle diyabet, insülin direnci, vücut kitle indeksi aralarında bağlantının olduğu görülmektedir.

Endotel disfonksiyon sonucu gelişen oksidatif stres ile reaktif oksijen türleri diyabetin gelişimi ve komplikasyonlarıyla birlikte sitokinlerinde bu dönemdeki artışına neden olur. Diyabette meydana gelen düşük dereceli inflamasyonlar ile sitokinlerin yakından ilişkili olduğunu gösteren yeni çalışmalar vardır. Oksidatif stresin artışıyla birlikte monosit ve makrofajlardan fazla düzeyde sitokin sentezi gerçekleşir ve insülin direnci gelişimine neden olur (175).

Sitokinler, bağışıklık sistemimizde görevli olan hücrel proteinlerin sentezini gerçekleştirirler. Sitokinlerin büyük kısmı lökositlerden salgılanır. Lökositlere etki ettikleri nedeniyle interlökin olarak adlandırılırlar. Akut bir infeksiyon durumunda organizmanın immün cevap oluşturması ve akut faz belirteçlerin salgılanması hem anti-hem de pro-inflamatuar olan IL-6 ve de diğer antinflatuarlar ile organize edilmektedir.

Düşük dereceli inflamasyon sırasında dolaşımda düzeyleri artan sitokinler metabolik hastalıkları tanımlamada önemli belirteç olarak ifade edilebilirler. IL-6 inflamasyondan immün sistem uyarımı ve de doku hasarına kadar olan pleiotropik etkileriyle insülin direnciyle ilişkili bir sitokindir (176). Adipoz dokudan ve hepatositlerden insülin sinyalizasyonu üzerine direk etkisi bulunmaktadır (177,178).

Çalışmamızda postmenopozal tip 2 diyabet grup ile nondiyabet grup arasında diyabeti olan bireylerde IL-6 düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık ($p<0.05$). Ayrıca premenopoz dönemdeki tip 2 diyabet ve nondiyabet hastalar arasındaki karşılaştırmada da tip 2 diyabeti olan hastaların IL-6 seviyeleri yüksekti ($p<0,05$).

Pradhan ve ark.(179) çalışmalarında IL-6'nın, diyabet ve aterogenezin patofizyolojisinde kan düzeyinin arttığını ve inflamasyon mediatörü olduğunu göstermişlerdir. Bastard ve ark.(180) gerçekleştirdikleri çalışmada diyabeti olan ve de diyabeti olmayan obezite gruplarıyla obezitesi ve diyabeti olmayan sağlıklı kontrol grupları karşılaştırılmış, obeziteye bağlı olarak artan adipoz dokuyla ilişkili olarak IL-6 sentezinin arttığı bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada IL-6'nın kan insülin seviyesi ve glukoz tolerans bozuklukları ile bağlantılı olduğu saptanmıştır. Kern ve ark.(181) çalışmalarında kan IL-6 seviyesinin vücut kitle indeksi artmasına bağlı olarak arttığını ortaya koymuşlardır. Recanens ve ark.(182) artan vücut kitle indeksi ile inflamatuvar belirteçleri karşılaştırmışlar ve adipoz dokuda üretilen IL-6'nın hiperinsülinemi, artmış kan lipid değerleri, kardiyovasküler sistem hastalıkları ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Lobner ve ark.(183) ateroskleroz ile diyabetin patofizyolojisinde düşük derecede inflamasyon oluştuğunu ve glukoz metabolizma bozukluklarının bu inflamasyonla birliktelik oluşturduğunu saptamışlardır. Cioffi ve ark.(184) postmenopoz dönemdeki kadınlarda IL-6 seviyesinin enfeksiyon, stres veya travma olmaksızın yükselebileceğini, yaşa bağlı olarak osteoporoz veya klinik hastalıklar ile ilgili artış meydana gelebileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu bilgiler ışığında bulgularımız literatürle uyumluluk göstermektedir. Postmenopoz döneme geçiş ile inflamasyona yatkınlığın arttığını ve de adipoz doku artışıyla birlikte IL-6 artışı olabileceğini düşünmekteyiz.

Tip 2 diyabetin patogenezinde artan proinflamatuvar sitokinlerden bir diğeri de TNF- α 'dır. İmmün yanıtta, inflamasyonda ve hematopoez düzenlenmesinde etkin olarak görev alır. Kanseri, lenfoma ile birlikte metabolik sendrom, obezitede lipid ve glukoz metabolizması üzerine düzenleyici görevi bulunmaktadır. Ayrıca insülin reseptörlerinde serin fosforilasyonu aktivasyonu ile reseptör düzeyinde inhibisyon geliştirilmesiyle insülin direncine yol açabilmektedir (104). Adipoz dokuyla etkileşimi sonucu obezite ve insülin duyarlılığı ile birlikteliğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (185,186).

Sadece tip 2 diyabet veya sadece postmenopoz gruplarını inceleyen bir çok çalışmada TNF- α değerinin arttığı gösterilmiştir (188-191). Mascarenhas-Melo ve ark.(155) yaptığı çalışmada diyabetik vakalarda postmenopoz grupta premenopoza gruba göre artan TNF- α değerleri bulmuşlardır. Farklı bir çalışmada ise postmenopozlu kadınlarda premenopoz kadınlara göre TNF- α değerinde anlamlı bir artış bulamamışlardır (192)

Kim ve ark.(193) yaptığı çalışmada ise postmenopoz kadınlarda IL-6 düzeylerinde artış olmasıyla birlikte TNF- α değerlerinde herhangi bir anlamlılık bulamamışlardır. IL-6'nın dolaşımdaki düzeylerinin özellikle artan yaşla ilişkili olarak postmenopoz kadınlarda arttığını TNF- α nın sistemik düzeylerine göre IL-6 nın kronik düşük dereceli inflamatuvar aktiviteyi daha iyi ifade eden bir belirteç olabileceğini saptamışlardır.

Cioffi ve ark.(184) postmenopoz kadınlarda premenopoz gruba göre IL-6 düzeyinin anlamlı derece arttığını ve TNF- α nın azaldığını bulmuşlardır. IL-6 düzeyinin menopoz sonrası dönemde seks steroidlerindeki düşüşe ve ileri yaşa bağlı olarak artabileceğini ve TNF- α düzeylerindeki azalmayı ise bu hasta grubunda herhangi bir kronik rahatsızlığın olmamasına bağlamışlardır.

Kamada ve ark.(194)'nın yaptıkları çalışmada postmenopoz kadınlarda premenopoza göre TNF- α değerleri anlamlı derece yüksek bulunmuştur. IL-6 da herhangi bir anlam saptanmamıştır. Farklı vakalarda yapılan çalışmalarda TNF- α ve IL-6 düzeyleri ile ilgili değişik sonuçlar görülmektedir. Çalışmamızda postmenopoz dönemdeki tip 2 diyabetik kadınlarla menopoz öncesi tip 2 diyabeti olan grup karşılaştırması yaptığımızda TNF- α değerlerinde anlamlı bir farklılık bulamadık. Aynı şekilde postmenopoz dönemdeki tip 2 diyabetik kadınlarla nondiyabetik grup karşılaştırmasında IL-6 düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptarken TNF- α düzeylerinde anlamlılık bulamadık. IL-6 nın diyabetin inflamatuvar etkisinin göstergesi olarak yüksek olabileceğini ancak TNF-

α da anlam bulamamızı ise hasta gruplarımızda kronik hastalıkların bulunmaması ve TNF- α 'nın IL-6 ya göre inflamasyonda etkisinin daha az olduğunu düşünebiliriz.

Sistemik inflamatuvar bir hastalık olan diyabette diğer önemli biyobelirteç CRP'dir. Kardiyovasküler rahatsızlıklar sırasında seviyesinin arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (195-197). Çalışmamızla ilişkili tip 2 diyabet hastalar üzerinde CRP literatür araştırmamızda; Rathcke ve ark.(3) gerçekleştirdikleri çalışmada tip 2 diyabet hastalarında CRP seviyesi anlamlı derece yüksek bulunmuştur. Fogelstrand ve ark.(198) yaptığı çalışmada tip 2 diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı olan kadınlarda proinflamatuvar süreçte rol alan CRP nin kontrol grubuna göre değerleri yüksek saptanmıştır.

Catalan ve ark.(199)'nın gerçekleştirdiği çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda CRP düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur. Kadın Hastalıkları Çalışmasında(200) 4 yıl boyunca takip edilen kadınlarda CRP seviyesi yüksek olanların diyabete yakalanma riski CRP değeri düşük kadınlara oranla 4 kat fazla bulunmuştur. Hong ve ark.(201) yaptığı çalışmada post menopoz kadınlarda premenopoz kadınlara göre CRP değeri değişmemiştir. Çeviker ve ark.(189) yaptığı tip 2 diyabet hastalarıyla yapılan çalışmada kontrol grubuna göre CRP değerlerinde anlamlılık saptanmamıştır.

Mascarenhas-Melo ve ark.(155) gerçekleştirdikleri çalışmada postmenopoz tip 2 diyabet grubunda premenopoz tip 2 diyabet grubuna göre CRP düzeylerinde azalma saptamışlardır.

Çalışmamızda yapılan çalışmaların aksine CRP değerinde herhangi bir anlamlılık bulamadık. CRP'nin salgılanmasındaki metabolik mekanizmaları etkileyebilecek farklı faktörlerin olabileceğini düşünmekteyiz.

Son yıllarda YKL-40 düzeyi özellikle kanser, romatizmal hastalıklar, böbrek rahatsızlıkları, koroner hastalıklar, diyabet gibi birçok vakada inflamatuvar belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Biz de çalışmamızda yeni bir belirteç olan YKL-40 proteinini menopoz sonrası dönemdeki diyabetin kadınlarda sistemik inflamasyon etkisini değerlendirmek üzere kullanılıp kullanılmayacağını araştırmak istedik. YKL-40 in vitro olarak makrofaj, nötrofil, vasküler sistemin düz kas hücrelerinin farklılaşma dönemi, fibroblast benzeri sinoviyal hücreler, in vivo olarak da inflamasyon dokularındaki makrofaj, inflamasyona uğramış sinoviya hücreleri, ateroskleroz oluşumu sırasındaki damarın düz kas yapılarından sentezi gerçekleşmektedir (112). Monositlerin makrofajlara değişimini uyarır (118). YKL-40 sentez düzeyinin inflamasyonun varlığını ve derecesini

gösterdiği ve aynı zamanda hasarlı dokuda iyileşme sürecindeki anjiyogenezde ve de fibrozis ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (116).

Rathcke ve ark.(3) gerçekleştirdikleri çalışmada tip 2 diyabet hastalarında YKL-40 düzeyinin anlamlı olarak yükseldiği ve YKL 40 sentezindeki artışın aterosklerozun temel patogeneziyle kardiyovasküler hastalıklarda ve diyabette önemli bir inflamatuar belirteç olabileceği düşünmüşler. Nielsen ve ark.(202) tip 2 diyabet hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada plazma YKL-40 değerlerini sağlıklı kontrol bireylere göre yüksek bulmuşlar. Plazma seviyesinin adipoz dokudaki makrofaj infiltrasyon kaynaklı olabileceğini inceleyen çalışmada YKL-40 sentezinin düz kas hücreleri, endotel gibi birçok etkene bağlı olarak adipoz doku dışından da kaynaklanabileceğini ayrıca tip 2 diyabet için belirteç olarak kullanabileceğini söylemişlerdir.

El-Mesallamy ve ark.(203)'nın yaptığı çalışmada postmenopoz tip 2 diyabeti olan kadınlarda kontrol grubuna göre YKL-40 düzeyinde anlamlı fark bulunmuştur. Diyabetin düşük dereceli enflamasyon etkisi ve endotel disfonksiyonunun YKL-40'ın artmasına neden olabileceği söylenmiştir.

Aktulay ve ark.(204) gerçekleştirdiği çalışmada gebelikte görülen gestasyonel diyabet vakalarında YKL-40 düzeyinin GDM'si bulunan grupta kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Kaya ve ark.(205) diabetik retinopatisi bulunan diyabet hastalarında kontrol grubuna göre serum örneklerinde YKL-40 değerlerini anlamlı derece yüksek bulmuşlar ve diyabette mikrovasküler komplikasyonların oluşmasında YKL-40 proteininin önemli rol alabileceği ifade etmişlerdir.

YKL-40 artışının tip 2 diyabet patofizyolojizinde hiperglisemi ve insülin direnci ile ilişkili olduğu ve diyabetin erken döneminde endotel disfonksiyonun komplikasyonlarında önlem alınabilmesi için uygun bir parametre olarak ele alınabileceğini belirtilmiştir (189,203,205,206).

Lee ve ark.(207) 75 diyabet hastası ve 22 kontrol bireyleri ile yaptığı çalışmada plazma ve idrar YKL-40 değerleri incelenmiştir. Plazma YKL-40 düzeyinin albüminüri ile ilişkili olarak doğru orantılı arttığı, idrar YKL-40 seviyesinde makroalbüminüri hastalarında arttığını saptanmıştır. Bu da tübül hasarına bağlı geri alımda azalma veya nefropatik olarak inflamatuar mekanizmanın artmasıyla idrar atılımının artması olarak değerlendirilmiştir. Jin ve ark.(208) yaptığı koroner arter hastalığı olan 116 hasta ve 82

sağlıklı birey ile yapılan çalışmada YKL-40 düzeyleri koroner arter hastalığı bulunan grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Thomsen ve ark.(209) yakınlarında tip 2 diyabeti bulunan ama kendilerinde diyabet bulunmayan 324 kişi ile yaptıkları çalışmada YKL-40 düzeyinin obeziteyle ilişkili inflamasyona bağlı olarak arttığı ancak insülin direnci ile bağlantılı olmadığı ve diyabet insidansında etkin olmadığı söylemişlerdir.

Persson ve ark.(210) 290 tip 2 diyabet hastası ile gerçekleştirdikleri çalışmada serum YKL-40 düzeyinin albüminüri ile orantılı arttığını bulmuştur. Uzun dönem bu hastaların takiplerinde YKL-40 seviyesi yüksek olanlarında kardiyovasküler sistem mortalite insidansında artış saptanmıştır.

Diğer bir çalışmada Tatar ve ark.(211)'nın yaptığı çalışmada böbrek nakli yapılan hastalarda proteinüri ve greftin disfonksiyonu ile YKL-40 düzeyi arasında bağlantı olabileceği bulunmuştur. Koçyiğit ve ark.(212) gerçekleştirdiği çalışmada proteinürisi olan hastalarda YKL-40 seviyesinin anlamlı derece yükseldiği ayrıca 3 kategoride incelenen proteinüri seviyesine bağlı olarak YKL-40 düzeyi yüksek bulunmuştur.

Hücre yapılanmasında etkin olan ve ekstraselüler matriksden sentezi gerçekleştiren YKL-40 düzeyi inflamasyonla birlikte immün sistemin aktivasyonu ile artış gösterebilir. Johansen ve ark.(213) yaptıkları çalışma ile sarkoidozlu hastalarda fibroblast ve damar endoteli üzerine YKL-40 etkisini incelemişler, çalışmada sarkoidoz ve fibrozis hastalarında YKL-40'ın önemli bir gösterge olabileceğini ifade etmişlerdir.

YKL-40 inflamatuvar bir belirteç olarak kardiyovasküler hastalıklarda endotel disfonksiyon ve ateroskleroz birlikteliğinde artabilir (214). Kucur ve ark.(9) koroner arter hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada vasküler plak oluşumu seviyesi ile YKL-40 arasında bağlantı olduğunu saptamışlardır. Diğer bir çalışmada Batinic ve ark.(215) YKL-40 seviyesini aterosklerozun yaygınlığı ve de plak oluşumu gerçekleştiren vasküler bölgeye bağlı olarak artan seviyelerde tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda tip 2 diyabeti olan postmenopoz ve tip 2 diyabeti olan premenopoz grupları ile diyabeti olmayan gruplar karşılaştırıldığında inflamatuvar biyobelirteç olarak YKL-40 düzeyini diyabeti olan gruplarda anlamlı olarak yüksek saptadık (Sırasıyla $p<0,01$, $p<0,05$). YKL-40'ın diyabetin düşük dereceli inflamasyon etkisiyle etiyopatogenezinde, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroza bağlı olarak yükseldiğini söyleyebiliriz. Ayrıca premenopoz tip 2 diyabet grubuna göre postmenopoz tip 2 diyabet grubunda YKL-40 düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulduk ($p<0,05$). Postmenopoz tip 2

diyabet grubunda östrojenin etkinliğinin azalması sonrası ve diyabetin bu azalmanın üstüne ilaveten vasküler sistem üzerine inflamatuvar etki oluşturması premenopoz tip 2 diyabet grubuna göre postmenopoz tip2 diyabet grubunda YKL-40 sekresyonunun anlamlı olarak arttığını göstermektedir. Nondiyabet postmenopoz ve premenopoz gruplar arasında ise anlamlı bir farklılık göremedik.

Tip 2 diyabette görülen insülin direncinin önemli etkisi lipid metabolizma bozukluklarıdır. Adipoz doku kaynaklı serbest yağ asitlerin karaciğere sekresyon düzeyi insülin direnciyle artmaktadır. LDL düzeyi genel olarak artarak hipertrigliseremi görülmektedir. Çalışmamızda postmenopoz tip 2 diyabeti ile postmenopoz nondiyabet gruplar arasındaki karşılaştırmada total kolesterol, trigilserid düzeylerinin postemenopoz tip 2 diyabet grubunda anlamlı olarak yükseldiğini saptadık ($p<0,05$). Postmenopoz tip 2 diyabet hastalarında premenopoz tip 2 diyabet hastalarına göre total kolesterol, LDL değerleri anlamlı yüksek bulduk ($p<0,05$). Hastalarımızın çoğunluğunda genel popülasyona göre vücut kitle indeksine bağlı olarak lipid değerleri ortalama üstündeydi ancak gruplar arası karşılaştırma yaptığımızda anlamlılık saptamadık.

Mascarenhas-Melo ve ark.(155) çalışmalarında postmenopozlu kadınlarda premenopozlu kadınlara göre LDL değerini anlamlı derece yüksek ve HDL değerlerini anlamlı derece düşük bulmuşlardır. Hong ve ark.(201) yaptığı çalışmada postmenopoz kadınlarda premenopoz kadınlara göre LDL, total kolesterol değerlerinde artış saptamışlardır.

Goodarzi ve ark.(216) çalışmalarında diyabetik postmenopoz kadınlarda kontrol grubuna göre total kolesterol, LDL, trigilserid değerlerinde anlamlı derecede artış, HDL de ise düşüş saptanmıştır. Zago ve ark.(217) yaptığı çalışmada postmenopozlu kadınlarda LDL, total kolesterol, trigliserid değerlerinde premenopoz kadınlara göre anlamlı derece artış, HDL değerinde anlamlı derecede azalma bulmuşlardır.

Kim ve ark.(218) yaptığı çalışmada postmenopoz kadınlarda total kolesterol ve LDL değerlerinde, premenopoz kadınlara göre yüksek derece anlamlı olarak artış bulunmuştur.HDL değerlerinde herhangi bir anlamlılık bulunmamıştır. Çalışmamızın sonuçları postmenopoz dönemindeki hastalarla yapılan çalışmalarla uyumluluk içindedir. Bu dönemdeki hormonal değişim ve diyabetin inflamasyon etkisi lipid parametrelerinde artışa neden olduğunu göstermektedir.

SONUÇ: Menopoz sonrası tip 2 diyabeti olan kadınlarda değerlendirmesini yaptığımız endotel fonksiyonlarını gösteren parametrelerden biri olan ET-1 düzeyinin artması ayrıca inflamasyon parametrelerinden YKL-40 ve IL-6 düzeylerinde artış saptamamız bu hastalarda endotel disfonksiyonunu ve inflamasyonu göstermektedir.

Menopoz öncesi diyabete yatkın kişilerde bu parametreler takip edilerek belirli seviyelerde tutulmalıdır. Bu hastalarda rutin laboratuvar tetkikleri ile birlikte endotel fonksiyonları ve inflamasyon parametreleri ve özellikle yeni bir belirteç olarak YKL-40 ın değerlendirilmesi gerektiği düşüncesindeyiz. Postmenopoz dönemdeki tip 2 diyabetin kronik inflamasyon etkisini daha erken dönemde saptamak hastanın ileriki dönemde mikrovasküler komplikasyonlara yakalanma riskini azaltarak daha sağlıklı ve kaliteli bir yaşam şansı sunulabilir. Vaka sayısını arttırarak ve diğer inflamatuvar parametreleri ve endotel fonksiyon belirteçlerini birlikte değerlendirmek üzere daha ileri çalışmalar yapmayı hedefliyoruz.

6. KAYNAKLAR

1. De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric oxide decreases cytokine induced endothelial activation: nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 1995; **96(1)**: 60-68.
2. Li Hi, Forsterman U. Nitric oxide in pathogenesis of vascular disease. *J Pathol* 2000 ; **190(3)** :244-254.
3. Rathcke CN, Vestergaard H: YKL-40, a new inflammatory marker with relation to insulin resistance and with a role in endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Inflamm Res* 2006; **55**:221–227.
4. Wagner OF, Christ G, Wojta J, et al Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *J Biol Chem* 1992; **267**:160.
5. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E, Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000; **101**:2149-2153.
6. Rathcke CN, Vestergaard H YKL-40-an emerging biomarker in cardiovascular disease and diabetes. *Cardiovasc.Diabetol* 2009 ; **8** : 61.
7. Kim HY , Lee BW,Song YM,Kim WJ, Chang HJ, Choi DH,Yu HT, Kang E, Cha BS, Lee HC.Potential association between coronary artery disease and the inflammatory biomarker YKL-40 in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology* 2012 ; **11** :84.
8. Wang Y, Ripa RS, Johansen JS, Gabrielsen A, Steinbruchel DA, Friis T, et al. YKL-40 a new biomarker in patients with acute coronary syndrome or stable coronary artery disease. *Scand.Cardiovasc.J.* 2008 **42**: 295–302.
9. Kucur M, Isman FK, Karadag B, Vural VA, Tavsanoğlu S. Serum YKL-40 levels in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2007; **18**:391-6.
10. Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*, 2019 Erişim: 22.10.2019

11. American Diyabetes Association. Diagnosis and classification of Diyabetes mellitus. *Diyabetes Care* 2007 Jan; **30 (1)**:42-7.
12. Kaplan Ö, Oral Antidiyabetik İlaç Kullanan Tip 2 Diyabetli Hastalarda Bireysel Kan Şekeri Takibinin Metabolik Kontrole Etkisi, , *Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi* , Gaziantep 2009.
13. Watkins PJ, Drury PL, Howell SL: *Diabetes and its management* 5th ed. Blackwell Co; 1993.
14. Özata M, Yöner A. 2006, *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet*, 1. baskı, İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık; 2006
15. Gren A, Hirsch NC, et al. The changing world demography of type 2 Diyabetes. *Diyabetes Metab Res Rev.* 2003; **19**: 3-7.
16. IDF Diabetes Atlas. 8th edition : <http://www.diabetesatlas.org>. Erişim : 15.08.2019
17. Türkdıab insülin direnci çalıştay sonuç raporu 2017 Erişim: 20.09.2019
18. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay R, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, Lang DA: Latent autoimmune Diyabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diyabet Med* 1994 ,**11**:299-303.
19. Cantor AB, Krischer JP, Cuthbertson DD, Schatz DA, Riley WJ, Malone J, Schwartz S, Quattrin T, Maclaren NK: Age and family relationship accentuate the risk of IDDM in relatives of patients with insulin dependent Diyabetes. *J. Clin Endocrinol Metab* 1995 ; **80** :3739-3743.
20. Kleine B, Rossmanith WG. Hormones and the Endocrine System_ Textbook of Endocrinology-Springer International Publishing 2016.
21. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non—insulin-dependent onset of disease. *Diabetes.* 1993; **42(2)**:359-62.
22. Tsiavou, A., Hatziağelaki, E., Chaidaroglou, A., Manginas, A., Koniavitou, K., Degiannis, D., & Raptis, S. A. TNF- α , TGF- β 1, IL-10, IL-6, gene polymorphisms in

latent autoimmune diabetes of adults (LADA) and type 2 diabetes mellitus. *Journal of clinical immunology* 2004; **24(6)** : 591-599.

23. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinçay N, et al. (Eds). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 10.Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Yayınları; 2018 s:24

24. Koloğlu, S. Diabetes Mellitus. Temel ve Klinik Endokrinoloji 2. Baskı, ed. S. Koloğlu. Nobel Medical Network 1996 ; Ankara: 368-385.

25. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care. 2017;11–24.

26. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinçay N, et al. (Eds). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 9.Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Yayınları Ankara, BAYT Matbaacılık 2017.

27. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1997; **20(7)** :1183-97.

28. Oğuz A. Gestasyonel diyabet. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2016; **11(1)** :26-29.

29. Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, Maldonado M. Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus. Endocrine reviews. 2008; **29(3)** :292-302.

30. Beers MH, Berkow R. The Merck Manual Of Diagnosis and Therapy. 17.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2002, s. 165-85.

31. Prof.Dr. Arif ALTINTAŞ, PANKREAS Yapısı-Görevleri ve Pankreas Hastalıkları Fizyopatolojisi, Ankara üniversitesi <https://docplayer.biz.tr/15968137-Pankreas-yapisi-gorevleri-ve-pankreas-hastaliklari-fizyopatolojisi-prof-dr-arif-altintas.html>

32. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol*. 2019;**234**:8152–8161.

33. David GG, Shoback D. Greenspan's Lange Temel ve Klinik Endokrinoloji, 8. Baskı, İstanbul, Güneş Tıp Kitabevleri 2009; s:660-667.
34. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; **37** :1595-607.
35. Yenigün M., Her Yönüyle Diabetes Mellitus, 2. Baskı, İstanbul, Tayf Ofset 2001; s:165.
36. Reaven GM, Hollonbeck CB, Chen Y-DI. Relationship between glucose tolerance insulin secretion and insulin action in non obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *Diabetologia* 1989; **32** :52-9.
37. Gürlek A. İnsülin direncinde genetik faktörler. Ed: Çorakçı A, Klinik Endokrinoloji, Meta Basım, İzmir, 2001 ; s: 49-53.
38. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. International Textbook of Diabetes Mellitus. Ed: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H. John. Wiley & Sons Ltd, Chichester, 1997. pp. 635-89.
39. Yki-Jarvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetologia* 1995; **38** :1378-88.
40. World Health Organization. Research on the Menopause in the 1990s. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_866.pdf. 10 Mayıs 2014.
41. Taşkın L. *Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği*, XI. Baskı, Ankara, Sistem Ofset Matbaacılık, 2012:571-580.
42. Ertüngealp E, Seyisoğlu H. *Menopoz ve Osteoporoz*. İstanbul, Menopoz ve Osteoporoz Derneği Yayınları 2000; s: 24-31.
43. Yücel M. *Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği*, Ankara, Palme Yayınları Özkan Matbaacılık 2005; s :29-31.
44. Nelson HD, Haney E, Humphrey L, Miller J, Nedrow N, Nicolaidis C, Vesco K, Walker M, Bougatsos C, Nygren P. Management of Menopause-Related. *Evid Rep Technol Assess* 2005; **120**:1-6.

45. Kanıt L. Menopoz Fizyolojisi. İçinde: Öztekin K (editör). *Menopoz*. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi 2012; s :29-35.
46. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2019; s:169
47. Nelson HD, Haney E, Humphrey L, Miller J, Nedrow N, Nicolaidis C, Vesco K, Walker M, Bougatsos C, Nygren P. Management of Menopause-Related. *Evid Rep Technol Assess* 2005; **120**:1-6.
48. Büyüktuncer Z. Postmenopoz Dönemdeki Kadınların Fitoöstrojen içeriği Yüksek Diyetle Beslenmelerinin Menapoz Semptomlarına Etkisinin incelenmesi, *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Bilim Uzmanlığı Tezi*, Ankara 2003.
49. Kharbouch BS, Şahin HN. Menopozal dönemlerdeki yaşam kalitesinin belirlenmesi. *İ Ü F N Hem Dergisi*, 2007, **15 (59)**: 82-90.
50. Taskın L. Dogum ve Kadın Sağlığı Hemsireliği. Sistem Ofset Matbaacılık, Ankara, 2003.
51. Menopause Problems. <http://www.menopause.online.com/intl.asp>
52. Timuralp B. Menopoz ve kardiyovasküler sistem. Editör: Hassa H. Klinikte menopoz “değerlendirme ve yönetim”. Gestet Basım Tanıtım Hizmetleri ve Tic LTD ŞTİ Organon Yayınları 1996; s: 13-25.
53. Önder RÖ, Barutcuoğlu B. ,Endotel. 2. Baskı. İstanbul: Levent Ofset Basım A.Ş. 2007; S:47-9.
54. Soyer L. Koroner Arter hastalarında Aerobik Egzersizin Endotel Fonksiyonlarına olan etkilerinin Değerlendirilmesi *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi*; 2009.
55. Kharbanda RK, Deanfield JE: Functions of the healthy endothelium. *CoronArtery Dis* 2001; **12(6)** :485-491.
56. Yaylalı T. Endotel disfonksiyonu. *Pamukkale Tıp Dergisi*. 2011; **4(3)** :152-157.

57. Katusic ZS. Superoxide anion and endothelial regulation of arterial tone. *Free Radic Biol Med*, 1996;**20(3)** :443-448.
58. Siflinger-Birboim A. Regulation of endothelial permeability by second messengers. *New Horiz*, 1996; **4(1)** :87-98.
59. Bombeli T, Mueller M, Haerberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost*, 1997; **77(3)** :408-423.
60. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in Humans. *J. Am Coll Cardiol*. 1999; **34** :631-638.
61. Ross R. Atherosclerosis; an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; **340**:115–126.
62. Prof Dr. Ali OTO, Diyabet ve Koroner Arter Hastalığı:Gelişen Dünyanın Korkunç İlişkisi, Kardiyovasküler Tıp e-Dergisi, Erişim : 27.11.2007.
63. Esper RJ, Nordoby RA, Vilarino JO, Paragano A, Cacharron JL, Macharado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal . *Cardiovasc Diabetol* 2006;**5**: 44.
64. Yenigün M. Her Yönüyle Kardiyovasküler Diyabet. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2010; s 457-458.
65. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; **288**:373–376.
66. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988; **332**:411– 415.
67. Schmetterer L, Wolzt M. Ocular blood flow and associated functional deviations in diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 1999; **42(4)** :387-405.
68. Baynash AG, Hosoda K, Giaid A, Richardson JA, Emoto N, Hammer RE, et al. Interaction of endothelin-3 with endothelin-B receptor is essential for development of epidermal melanocytes and enteric neurons. *Cell*. 1994;**79(7)** :1277-85.

69. Clouthier DE, Hosoda K, Richardson JA, Williams SC, Yanagisawa H, Kuwaki T, et al. Cranial and cardiac neural crest defects in endothelin-A receptor-deficient mice. *Development*. 1998 ;**125**(5):813-24.
70. Kayaalp O, Endotelin, Akılcı Tedavi Yonunden Tıbbi Farmakoloji. 13. Baskı, İstanbul: Guneş Tıp Kitabevi; 2012. s. 130-135.
71. Sakurai T, Yanagisawa M, Takuwa Y, Miyazaki H, Kimura S, Goto K, Masaki T. Cloning of a cDNA encoding a non-isopeptideselective subtype of the endothelin receptor. *Nature*. 1990;**348**:732-735.
72. Endoh M, Fujita S, Yang HT, Talukder MA, Maruya J, Norota I. Endothelin: receptor subtypes, signal transduction, regulation of Ca²⁺ transients and contractility in rabbit ventricular myocardium. *Life Sci*. 1998;**62**:1485-1489.
73. Seo B, Omear BS, Siebenmann R, Von Segersen L, Luscher TF. Both ET-Ave ET-B receptors mediate contraction to endothelin-1 in human blood vessel. *Circulation* 1994;**89**:1203-1208.
74. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res*. 2004;**61**:227-237.
- 75 John P, Alexey S, Felix B. New perspectives on endothelin-1 in atherosclerosis and diabetes mellitus. *Life Sci*. 2012;**91**:507-516.
76. Jansson PA. Endothelial dysfunction in insulin resistance and type 2 diabetes. *J Intern Med*. 2007;**262**:173-183.
77. <http://www.scripps.edu/marletta/research/research2.html> Erişim 11.08.2014.
78. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;**288**(89):373-6.
79. Broderick JP, Brott T, Tomsick T. Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1993 ; **12** :188- 91.
80. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*. 1993;**329**:2002-12.

81. Erkan, O. D. E., & Müslümanoğlu, A. Y. Nitrik oksid sentaz ve genetik polimorfizmleri. *Anroloji Kasım* 2004:s: 277.
82. Guyton ve Hall tıbbi Fizyoloji 2013.
83. Richard K. Nitric oxide synthases. *The Biochemist* 1994;**16**:3-6.
84. Kroncke KD, Fehsel K, Kolb-Bachofen V. Inducible nitric oxide synthase and its product nitric oxide, a small molecule with complex biological activities. *Biol Chem Hoppe Seyler*. 1995 ;**376**:327-43.
85. Atochin DN, Huang PL. Endothelial nitric oxide synthase transgenic models of endothelia dysfunction. *Pflugers Arch*. 2010 ; **460(6)** : 965–974.
86. Decker, J.M., *Cytokines*.
<http://microvet.arizona.edu/Courses/MIC419/Tutorials/cytokines.html>. 2003.
87. Abbas A. K., Lichtman A. H., Pober J. S., Cellular and Molecular Immunology, Elsevier Saunders pub. *Cytokines* 2005; **5(1)** :243- 275.
88. Borish L, Steinke JW. ,Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2003; **111(3)** : 460-475.
89. Goran K, Robertson AK, Shoderberg-Naucher C.,Inflammation and atherosclerosis. *Ann Rev Pathol Mech Dis* 2006 ; **1** :297-329.
90. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2001; **21(12)**:1876-1890.
91. Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. Cellular and Molecular Immunology Philadelphia: WB Saunders Company. 1994 ; s:240-61.
92. Hansson GK. Cell-mediated immunity in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997 ; **8(5)** :301-311.
93. Mehta JL, Saldeen TGP, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; **31(6)**:1217-1225.

94. Yudkin JS, Juhan-Vague I, Haw E, et al. Low-grade inflammation may play a role in the etiology of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease; The HIFMECH Study. *Metabolism* 2004 ; **53(7)** : 852-857.
95. Frostergard J, Ulfgren AK, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of proinflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999 ; **145(1)**:33-43.
96. Poddar R, Sivasubramanian N, Di Bello PM, et al. Homocysteine induces expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human aortic endothelial cells: implications for vascular disease. *Circulation* 2001; **103(22)** :2717-2723.
97. Stary HC, Chandler A, Dinsmore R, et. al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; **92(5)**:1355-1361.
98. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol* 1997; **80(2)** :111-161.
99. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases. *Am j Med Sci* 1983 ;**105**: 487-511.
100. Fiers W. Tumors necrosis factor. Characterization at the molecular, cellular and in vivo level. *FEBS Lett* 1991; **285**: 199-212.
101. Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double edged sword. *Nature Reviews Immunology* 2003 ; **3** : 745-756.
102. Wolchok JD, Vilcek J. There is more to hemorrhagic necrosis than tumor necrosis. *J Natl Cancer Inst* 1991 ; **83**: 807-809.
103. Driss HT, and Naismith JH. TNF α and TNF receptor superfamily : structure-function relationship(s). *Microscopy Res Tech* 2000; **50**: 184-195.
102. Ghosh S, Karin M. , Missing pieces in the NF-kappaB puzzle, *Cell* 2002; **109** : 81-96.

104. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 **91**:4854-4858.
105. Corda S, Laplace C, Vicaut E, Duranteau J. ;Rapid reactive oxygen species production by mitochondria in endothelial cells exposed to tumor necrosis factor-alpha is mediated by ceramide. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001 ;**24(6)** :762-8.
106. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: Risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004; **44** ; 6-11.
107. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated c-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003; **108** :1930- 1932.
108. Ridker PM. Clinical application of c-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; **107** :363-369.
109. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that Creactive protein decreases e-NOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; **106** :1439-1441.
110. Johansen JS, Williamson MK, Rice JS, Price PA. Identification of proteins secreted by human osteoblastic cells in culture. *J Bone Miner Res*. 1992;**7** :501-512.
111. Hakala BE, White C, Reck lies AD. Human cartilage gp-39, a major secretory product of articular chondrocytes and synovial cells, is a mammalian member of a chitinase protein family. *J Biol Chem*. 1993; **268** :25803-25810.
112. Hauschka PV, Mann KG, Price P, Termine JD, Report of the Ad Hoc Committee on Nomenclature and Standards for Bone Proteins and Growth Factors, *J Bone Miner Res* 1986 ; **1**:485-486.
113. Fusetti F, Pijning T, Kalk KH, Bos E, Dijkstra BW, Crystal structure and carbohydrate-binding properties of the human cartilage glycoprotein-39, *J Biol Chem* 2003; **278** :37753-37760.

114. Renkema GH, Boot RG, Au FL, Donker-Koopman WE, Strijland A, Muijsers AO Hrebicek M, Aerts JM. Chitotriosidase, a chitinase, and the 39-kDa human Cartilage glycoprotein, a chitin-binding lectin, are homologues of family 18 glycosyl hydrolases secreted by human macrophages. *Eur J Biochem* 1998 ; **251**:504-509.
115. Johansen JS, Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer. *Dan Med Bull* 2006 ; **53**:172- 209.
116. <http://allergynotes.blogspot.com/2012/08/chitinase-3-like-1-protein-YKL-40.html>, 2013.
117. Stepp, M.A., et al., Defects in keratinocyte activation during wound healing in the syndecan-1-deficient mouse. *Journal of cell science* 2002; **115(23)** : 4517-4531.
118. Johansen JS, Hoyer PE, Larsen LA, Price PA, Mollgard K, YKL-40 protein expression in the early developing human musculoskeletal system, *J Histochem Cytochem* 2007 ; **55** :1213-1228.
119. Kelleher, T.B., et al., Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *Journal of hepatology* 2005; **43(1)**:78-84.
120. Millis A, Hoyle M, Reich E, Mann D. Isolation and characterization of a Mr= 38,000 protein from differentiating smooth muscle cells. *Journal of Biological Chemistry* 1985; **260(6)** :3754-61.
121. Malinda KM, Ponce L, Kleinman HK, Shackelton LM, Millis AJ. Gp38k, a protein synthesized by vascular smooth muscle cells, stimulates directional migration of human umbilical vein endothelial cells. *Experimental cell research*. 1999; **250(1)** :168-73.
122. Recklies AD, White C, Ling H, The chitinase 3-like protein human cartilage glycoprotein 39(HC-gp39) stimulates proliferation of human connective- tissue cell and activates both extracellular signal-regulated kinase- and protein kinase B mediated signalling pathways, *Biochem J* 2002 ; **365** :119-126.
123. Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA. Harper's illustrated biochemistry 30th edition. 2015.

124. <https://docplayer.biz.tr/889736-Lipitler-yapi-ve-fonksiyonlari.html>

Erişim:20.10.2019.

125. Richard S, Prabha S. Cholesterol treatment guidelines update. *Am Fam Physician* 2002; **65**: 871-880.

126. Stipanuk M, Caudill, M. Biochemical, physiological and molecular aspects of human nutrition. 3th ed. New York, ABD: Elsevier; 2013.

127. Kapourchali FR, Surendiran G, Goulet A, Moghadasian MH. The role of dietary cholesterol in lipoprotein metabolism and related metabolic abnormalities: a minireview. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016; **56(14)** :2408-2415.

128. Cohen DE, Fisher EA. Lipoprotein metabolism, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2013; **33(4)** :380-388.

129. Ohashi R, Mu H, Wang X, Yao Q, Chen C. Reverse cholesterol transport and cholesterol efflux in atherosclerosis. *QJM*. 2005; **98(12)** :845-856.

130. Young SG, Zechner R. Biochemistry and pathophysiology of intravascular and intracellular lipolysis. *Genes Dev*. 2013; **27(5)** :459-484.

131. Parish S, Offer A, Clarke R, Hopewell JC, Hill MR, Otvos JD, ve ark. Lipids and lipoproteins and risk of different vascular events in the MRC/BHF Heart Protection Study. *Circulation*. 2012; **125(20)** :2469-2478.

132 Fisher EA, Feig JE, Hewing B, Hazen SL, Smith JD. High-density lipoprotein function, dysfunction, and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; **32(12)** :2813-2820.

133. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2013; **29(2)** :151-167.

134. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism - Clinical and Experimental*. 2014; **63(12)** :1469-1479.

135. Krauss RM. Lipids and Lipoproteins in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2004; **27(6)** :1496-1504.

136. Morgantini C, Natali A, Boldrini B, Diabetes SI. Anti-inflammatory and antioxidant properties of HDLs are impaired in type 2 diabetes. *Am Diabetes Assoc* 2011; **60(10)** : 2617–2623.
137. Ginsberg H.N., MacCallum P.R. The obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: Part I. Increased cardiovascular disease risk and the importance of atherogenic dyslipidemia in persons with the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *J Cardiometab Syndr*. 2009; **4(2)**:113–9
138. Altuntas Y., et al., Comparison of various simple insulin sensitivity and β -cell function indices in lean hyperandrogenemic and normoandrogenemic young hirsute women. *Fertility and sterility* 2003. **80(1)** : 133-142.
139. Keskin M., et al., Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; **115(4)** :500-503.
140. Pitsavos C, Tampourlou M, Panagiotakos DB, Skoumas Y, Chrysoshoou C, Nomikos T, et al. Association Between Low-Grade Systemic Inflammation and Type 2 Diabetes Mellitus Among Men and Women from the ATTICA Study. *The review of diabetic studies : RDS*. 2007; **4(2)** :98-104.
141. Beckman JA, Ubbey P, Creager MA. Diabetes mellitus, metabolic syndrome and atherosclerotic vascular disease. *Braunwald's Heart disease* 7 th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders 2005; 1035-46.
141. Seokjae Park, Krishna Chaitanya Sadanala, Eun-Kyoung Kim A Metabolomic Approach to Understanding the Metabolic Link between Obesity and Diabetes. *Metabolomics Studies of Obesity and Diabetes* 2015 ; **38(7)**: 587–596.
142. Işıldak M, Güven G, Gürlek A., Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004 ;**35** :96-99.
143. Catalano D, Trovato GM, Spadaro D, Martines GF, Garufi G, Tonzuso A, Grasso D, Sciacchitano SG. Insulin resistance in postmenopausal women: concurrent effects of hormone replacement therapy and coffee. *Climacteric* 2008;**11(5)** :373-82.

144. Laires M J, Moreira H, Monteiro C P, et al. Magnesium, insulin resistance and body composition in healthy postmenopausal women. *J Am Coll Nutr* 2004; **23**: 510–513.
145. Burtis, Carl A., Edward R. Ashwood, and David E. Bruns. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book. Elsevier Health Sciences, *Carbohydrates* 2012.;**25** :881.
146. Schisano B, Tripathi G, McGee K, McTernan PG, Ceriello A. Glucose oscillations, more than constant high glucose, induce p53 activation and a metabolic memory in human endothelial cells. *Diabetologia* 2011; **54(5)** :1219–26.
147. Currie CJ, Peters JR, Tynan A. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; **375**:481–9.
148. Skriver MV, Stovring H, Kristensen JK. Short-term impact of HbA1c on morbidity and allcause mortality in people with type 2 diabetes: a Danish population-based observational study. *Diabetologia* 2012; **55**:2361–70.
149. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, Buchan I, Kontopantelis E, Myint PK, Heatlie G, Loke Y, Rutter MK, Mamas MA. Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care* 2015; **38(12)** :2354-69.
150. Grodstein F , Sampfer MJ , Golditz GA , vd. Menopoz sonrası hormon replasman tedavisi ve mortalite . *N Engl J Med* 1997 ; **336**: 1769 – 1775.
151. Furberg AS, Veierod MB, Wilsgaard T, Bernstein L, Thune I. Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2004; **96** :1152–60.
152. Bruning PF, Bonfrer JM, van Noord PA, Hart AA, de Jong-Bakker M, Nooijen WJ. Insulin resistance and breast-cancer risk. *Int J Cancer* 1992; **52** :511–16.
153. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003; **289** :1799–804.

154. Goodarzi MT, Babaahmadi-Rezaei H , Kadkhodaei-Eliaderani M, Haddadinezhad S. Relationship of Serum Adiponectin With Blood Lipids, HbA1c, and hs-CRP in Type II Diabetic Postmenopausal Women. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2007; **21**:197–200.
155. Mascarenhas-Melo F, Marado D, Palavra F, Sereno J, Coelho A, Pinto R, Teixeira-Lemos E, Teixeira F, Reis F.: Diabetes abrogates sex differences and aggravates cardiometabolic risk in postmenopausal women, *Cardiovascular Diabetology* 2013, **12**:61, doi:10.1186/1475-2840-12-61.
156. Blank SE, Johnson EC, Weeks DK, Wysham CH. Circulating dendritic cell number and intracellular TNF- α production in women with type 2 diabetes, *Acta Diabetol* 2012 ; **49** :25–32.
157. Otsuki M, Kasayama S, Morita S, Asanuma N, Saito H, Mukai M , Koga M. Menopause but not age, is an independent risk factor for fasting plasma glucose levels in nondiabetic women. *Menopause* 2007 ; **14** : 404-407.
158. Monroy ML. Fernández-Mejía C. Oxidative Stress in Diabetes Mellitus and the Role Of Vitamins with Antioxidant Actions. *Oxidative Stress and Chronic Degenerative Diseases - A Role for Antioxidants* 2013; **9** : 209-231.
159. Kurohane Kaneko Y, Ishikawa T. Dual role of nitric oxide in pancreatic betacells, *J. Pharmacol. Sci.* 2013 ; 123(**4**) : 295-300.
160. Smukler SR, Tang L, Wheeler MB. Salapatek AM, Exogenous nitric oxide and endogenous glucose-stimulated beta-cell nitric oxide augment insulin release. *Diabetes* 2002 ;**51** :3450-3460.
161. Eizirik DL, Flodstrom M, Karlén AE, Welsh N. The harmony of the spheres: inducible nitric oxide synthase and related genes in pancreatic beta cells, *Diabetologia* 1996; **39** : 875-890.
162. Chan NN, Vallance P, Colhoun HM. Nitric oxide and vascular responses in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2000;**43**(**2**) :137-147.

163. Werner-Felmayer G, Werner ER, Fuchs D, Hausen A. On multiple forms of NO synthase and their occurrence in human cells. *Research in immunology* 1991; **142(7)** :555-561.
164. Merrill JE, Ignarro LJ, Sherman MP, Melinek J, Lane TE. Microglial cell cytotoxicity of oligodendrocytes is mediated through nitric oxide. *The Journal of Immunology* 1993;**151(4)** :2132-2141.
165. Adela R, Nethi SK, Bagul PK, Barui AK, Mattapally S, Kuncha M. Hyperglycaemia enhances nitric oxide production in diabetes: a study from South Indian patients, *PLoS One* 2015; **10 (4)**.
166. Yenisey Ç, Öge A, Serter M, Bolaman Z. Serum interleukin-1 (IL-1Beta) and nitric oxide (NO) levels in Diabetes Mellitus, *Medical Journal of Ege University* 2001; **11(1)** :1-5.
167. Krause M, Rodrigues-Krause J, O'Hagan C, De Vito G, Boreham C, Susta D. Differential nitric oxide levels in the blood and skeletal muscle of type 2 diabetic subjects may be consequence of adiposity: a preliminary study. *Metab. Clin. Exp.* 2012 ; **61 (11)** : 1528-1537.
168. Takahashi K, Ghatgei MA, Lam HC, O'Halloran DJ, Bloom R. Elevated plasma endothelin in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990 ; **33(5)** :306-10.
169. Ferri C, Pittoni V, Piccoli A, Laurenti O, Cassone MR, Bellini C, Properzi G, Valesini G, De Mattia G, Santucci A.: Insulin stimulates endothelin-1 secretion from human endothelial cells and modulates its circulating levels in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; **80(3)** :829-35.
170. Wilkes JJ, Hevener A, Olefsky J.: Chronic endothelin-1 treatment leads to insulin resistance in vivo. *Diabetes* 2003 ; **52(8)** :1904-9.
171. Takeda Y, Miyamori I, Yoneda T, Takeda R.: Production of endothelin-1 from the mesenteric arteries of streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci.* 1991; **48(26)** :2553-6.
172. Veglio F, Bertello P, Pinna G, et al: Plasma endothelin in essential hypertension and diabetes mellitus. *J Hum Hypertens* 1993 ; **7**:321-325.

173. Fernandez-Cruz A, Martin P, Fernandez L, et al: Plasma endothelin is increased in young essential hypertensives but not in elderly essential or diabetic hypertensives. *J Hypertens Suppl* 11:S146-S147, 1993.
174. Wang M, Sui J, Wang S, Wang X. Correlations of carotid intima-media thickness with endothelial function and atherosclerosis degree in patients with type 2 diabetes mellitus *Clin Hemorheol Microcirc.* 2019 ; **72(4)** : 431-39.
175. Ateş İ. Tip 2 diyabet hastalığı komplikasyonlarının gelişiminde rol oynayan sitokin gen polimorfizmlerinin araştırılması. Proje Raporu, Ankara Üniversitesi, Ankara 2015.
176. Papanicolaou DA, Wilder RL , Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* .1998 ; **128** : 127-137.
177. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- α , overexpressed in human fat cells from insulinresistant subjects. *J Biol Chem* 2003; **278** :45777–84.
178. Fain JN, Madan AK, Hiler MI, et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, adipocyte from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue of obese humans. *Endocrinology* 2004; **145** :2273-2282.
179. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, et all. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001 ;**286(18)**: 327-34.
180. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, et all. Elevated levels of interleukin-6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85** : 3338-3342.
181. Kern PA, Subramanian R, Chunling LI, Linda W, Gouri R. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001 ; **280(5)** : 745-751.
182. Recasens M, Ricart W, Fernandez-Real JM. Obesity and inflammation. *Med Univ Navara* 2004 ; **48(2)** : 49-54.
183. Lobner K, Fuchtenbusch M. Inflammation and diabetes. *MMW Fortschr Med.* 2004 ; **146 (35)** :32-3, 35-6.

184. Cioffi M, Esposito K, Vietri MT. Cytokine pattern in postmenopause. *Maturitas* 2002; **41 (3)**:187-192.
185. Hotamisligil GS. The role of TNF-alpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 1999 ; **245** :621-625.
186. Hotamisligil GS, Amer P, Atkinson RL, Spiegelman BM. Differential regulation of the p80 tumor necrosis factor receptor in human obesity and insulin resistance. *Diabetes* 1997 ; **46** :451-455.
187. Mirza S, Hossain M, Mathews C. Type 2-diabetes is associated with elevated levels of TNF-alpha, IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican Americans: a cross-sectional study. *Cytokine* 2012 ; **57(1)** : 136–142.
188. July M, Faiz S, Yaqub A, Santhanam p, Douglas J, Stanek R, Gress T, Olajide O, Driscoll H, Santanam N. Role of adipokines and inflammatory markers in postmenopausal hypertension. *Minerva Endocrinol.* 2018 ; **43(2)** :101-108.
189. Çeviker T, Sametoglu F, Aksoy F, Özdemir AT, Tuhral C, Aral H, Güvenen G. Tip II Diyabete Bağlı Komplikasyonlarda TNF a ve CRP'nin İnflamatuvar Belirteç Olarak Değerlendirilmesi, *Istanbul Tıp Dergisi* 2008; **1** :58-60.
190. Blank S, Johnson EC, Weeks DK, Wysham CH. Circulating dendritic cell number and intracellular TNF-a production in women with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2012 ; **49 (1)** :25–32.
191. Taleb-Belkadi O, Chaib H, Zemour L, Fatah A, Chafi B, Mekki K. Lipid profile, inflammation, and oxidative status in peri- and postmenopausal women. *Gynecological Endocrinology* 2016 ; **32(12)** : 982-985.
- 192 Filipa M-M, Jose S, Edite T-L, Sandra R., Petronila R-P, Ethan C., Frederico T., Flávio R., Markers of Increased Cardiovascular Risk in Postmenopausal Women: Focus on Oxidized-LDL and HDL Subpopulations, *Disease Markers* 2013 ; **35(2)** : 85–96.
193. Kim OY, Chae JS, Paik JK, Seo HS, Jang Y, Cavaillon JM, Lee JH. Effects of aging and menopause on serum interleukin-6 levels and peripheral blood mononuclear cell cytokine production in healthy nonobese women. *American Aging Association* 2011 . *AGE* 2012 ; **34** :415–425.

194. Kamada M, Irahara M, Maegawa M, Ohmoto Y, Takeji T, Yasui T, Aono T. Postmenopausal changes in serum cytokine levels and hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; **184** :309-14.
195. Jialal, I., Devaraj, S. Inflammation and atherosclerosis: the value of the high-sensitivity C-reactive protein assay as a risk marker. *Am J Clin Pathol.* 2001 ; **116** :108-115.
196. Ridker P.M., Haughey P. Prospective studies of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular disease. *J Invest Med.* 1998 ; **46** :391-395.
197. Tracy, R. Inflammation in cardiovascular disease: cart, horse, or both? *Circulation.* 1998 ; **97**:2000-2002.
198. Fogelstrand L, Hulthe J, Hultén LM, Wiklund O, Fagerberg B. Monocytic expression of CD14 and CD18, circulating adhesion molecules and inflammatory markers in women with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2004; **47**: 1948–52.
199. Catalan V, Gomez-Ambrosi J, Rodríguez A, Ramírez B, Rotellar F, Valentí V, et al. Increased circulating and visceral adipose tissue expression levels of YKL-40 in obesity-associated type 2 diabetes are related to inflammation: impact of conventional weight loss and gastric bypass. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011 ; **96(1)** :200-9.
200. Seltzer HS, Allen EW, Herron AL, Brennan MT. Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1967 ; **46** 323-335.
201. Hong SC, Yoo SW, Cho GJ, Kim T, Hur JY, Park YK, Lee KW, Kim SH. Correlation between estrogens and serum adipocytokines in premenopausal and postmenopausal women. *The North American Menopause Society* 2007 ; **14(5)** : 835-840.
202. Nielsen AR, Erikstrup C, Johansen JS, Fischer CP, Plomgaard P, Krogh-Madsen R, Taudorf S, Lindegaard B, Pedersen BK. Plasma YKL-40: a BMI-independent marker of type 2 diabetes. *Diabetes* 2008 ; **57 (11)** : 3078-3082.

203. El-Mesallamy HO, Mostafa AM, Amin AI, Demerdash E. The interplay of YKL-40 and leptin in type 2 diabetic obese patients : *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011 ; **93(3)** : 113-116.
204. Aktulay A, Engin-Ustun Y, Ozkan MS, Erkaya S, Kara M, Kaymak O, ve ark. Gestational diabetes mellitus seems to be associated with inflammation. *Acta Clin Croat*. 2015 ; **54(4)** :475-8.
205. Kaya M, Kaya D, Idiman E, Kocak N, Ozturk T, Ayhan Z, Altun Z, Kaynak S. A Novel Biomarker in Diabetic Macular Edema with Serous Retinal Detachment: Serum Chitinase-3-Like Protein 1 . *Ophthalmologica* 2019; **241** :90–97.
206. Rekha Kumari D. , Farid Babu M. , Balu Mahendran K., Human Cartilage Glycoprotein 39 (YKL-40): A View in type 2 Diabetes Mellitus . *IJPSR* 2015; Vol. **6(11)** : 4852-4856.
207. Lee JH, Kim SS, Kim IJ, Song SH, Kim YK, Kim JI, ve ark. Clinical implication of plasma and urine YKL-40, as a proinflammatory biomarker, on early stage of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2012; **26(4)**:308-12.
208. Jin Y, Cao JN, Wang CX, Feng QT, Ye XH, Xu X, *et al*. High serum YKL- 40 level positively correlates with coronary artery disease. *Biomark Med* 2017; **11** :133- 9.
209. Thomsen, SB. Associations of the inflammatory marker YKL-40 with measures of obesity and dyslipidaemia in individuals at high risk of type 2 diabetes. *PloS one* 2015. **10(7)** : p. e0133672.
210. Persson F, Rathcke CN, Gall MA, Parving HH, Vestergaard H, Rossing P. High YKL-40 levels predict mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice* 2012 ; **96(1)** :84-9.
211. Tatar E, Gungor O, Celtik A, Sisman AR, Yaprak M, Asci G, ve ark. Correlation between serum YKL-40 (chitinase-3-like protein 1) level and proteinuria in renal transplant recipients. *Ann Transplant* 2013; **18** :95-100.
212. Kocyigit I, Gungor O, Dogan E, Karadavut S, Karakukcu C, Eroglu E, ve ark. The serum YKL-40 level is associated with vascular injury and predicts proteinuria in

nephrotic syndrome patients. *Journal of Atherosclerosis and thrombosis* 2015; **22(3)** :257-64.

213. Johansen JS, Milman N, Hansen M, Garbarsch C, Price PA, Graudal N. Increased serum YKL-40 in patients with pulmonary sarcoidosis—a potential marker of disease activity? *Respiratory medicine* 2005; **99(4)** :396-402. 62.

214. Michelsen AE, Rathcke CN, Skjelland M, Holm S, Ranheim T, Krohg-sørensen K, et al. Increased YKL-40 expression in patients with carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010 ; **211** : 589-95.

215. Batinic K, Höbaus C, Grujicic M, Steffan A, Jelic F, Lorant D, et al. YKL-40 is elevated in patients with peripheral arterial disease and diabetes or pre-diabetes. *Atherosclerosis* 2012 ; **222** :557-63.

216. Goodarzi MT, Babaahmadi-Rezaei H, Kadkhodaei-Eliaderani M, Haddadinezhad S. Relationship of Serum Adiponectin With Blood Lipids, HbA1c, and hs-CRP in Type II Diabetic Postmenopausal Women. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2007 ; **21** :197–200.

217. Zago V, Sanguinetti S, Brites F, Berg G, Verona J, Basilio F, Wikinski R, Schreier L. Impaired high density lipoprotein antioxidant activity in healthy postmenopausal women, *Atherosclerosis* 2004 ; **177**: 203–210.

218. Kim OY, Jey Sook Chae , Jean Kyung Paik , Hee Sun Seo , Yangsoo Jang , Jean-Marc Cavaillon , Jong Ho Lee ; Effects of aging and menopause on serum interleukin-6 levels and peripheral blood mononuclear cell cytokine production in healthy nonobese women. *American Aging Association* 2011 ; **34** : 415–425.

ETİK KURUL KARARI

Tarih ve Sayı: 12/09/2017-332891



T.C.
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :83045809-604.01.02-
Konu :Arşt.Gör.Dr.Yavuz Abbak'ın
etik kurul kararı A-21

BİYOFİZİK ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

Anabilim Dalınız öğretim üyesi Prof.Dr.Ş.Selmin TOPLAN'nın danışmanlığında Araş.Gör.Dr.Yavuz ABBAK'ın yürütücülüğünde Uzm.Dr. Hilal Çam ABBAK'ın yardımcılığında "Menepoz Sonrası Dönemdeki Tip2 Diyabetli Kadınlarda Endotel Fonksiyonları ve İnflamatuvar Belirteçlerin Karşılaştırılması" başlıklı Doktora Tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri 05 Eylül 2017 tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; Öğretim Üyesi Yetiştirme (ÖYP) Programı desteği alınması koşuluyla etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalı
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Başkan

e-İmzalı
Prof. Dr. Emine Gülderen ŞAHİN
Bölüm Başkanı

NOT: Yönetmelik gereği Sonuç Raporunun Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna iletilmesi gerekmektedir.

EK :
1 dosya elden teslim edilecektir.

Doğrulamak için: <http://194.27.128.66/envision.Sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BE6P8MDJ4>

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL

Tel : 0 (212) 414 30 00 21107- 21108 Faks : 0 (212) 632 00 33

e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr | Elektronik Ağ : www.istanbul.edu.tr

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Güler SOYDANER Dahili : 22300

İNTİHAL RAPORUNUN İLK SAYFASI

MENOPOZ SONRASI TİP 2 DİYABETLİ KADINLARDA ENDOTEL FONKSİYONLARI VE İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

ORIJINALLIK RAPORU

% 11	% 6	% 2	% 10
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
2	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	Submitted to Giresun Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
4	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 1
5	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	% 1
6	Submitted to Ordu Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
7	Submitted to Haliç Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
8	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	YAVUZ	Soyadı	ABBAK
Doğ.Yeri	ÇİNE	Doğ.Tar.	29.03.1989
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	31081048094
Email	yavuzabbak@gmail.com	Tel	055549007047

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Lisans	Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	2012

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Araştırma Görevlisi	İ.Ü-C.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	2013-
2.	Pratisyen Hekim	Kars Merkez Acil Servis	2012-2013

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	Orta	Orta	65	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	90		
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi
SPSS	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri ESERLER

A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

Abbak Y., Sarıbal D., Çam-Abbak H., Bahtiyar N., Toplan S. , ‘The effect of menopause status on lipid profile and oxidative stress in women’. Annals of medical Research 2019 ; 26 (8) : 1513-7.

Kayar A., Ateş Alkan F., Bayrakal A., Abbak Y. Or M.E., Barutçu Ü.B., ‘Trace element levels in Kıvırcık sheep suffering from alopecia’, XXII International Vongress of Mediterranean Federation for Health and Production of Ruminants , Sassari , ITALYA, 17-20 Haziran 2015 , ss 311-311

B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler:

Abbak Y., Sarıbal D., Bahtiyar N., Çam-Abbak H., Alp-Kılıç M., Toplan Ş.S., ‘ Lipid Profile and antioxidative stress in premenopausal and postmenopausal women’, 30 th Annual Biophsiyics Congress (International), MUĞLA, TÜRKİYE, 10-13 Ekim 2018, pp.53-53

Sarıbal D., Abbak Y., Bahtiyar N., Çam-Abbak H., Öztürk H., Toplan Ş.S., ‘ Status trace elements and antioxidants in premenopausal and postmenopausal women’, 30 th Annual Biophsiyics Congress (International), MUĞLA, TÜRKİYE, 10-13 Ekim 2018, pp.55-55

C. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

Kayar A., Ateş Alkan F., Bayrakal A., Abbak Y. Or M.E., Barutçu Ü.B., ‘Yapağı Dökülmesi Hastalığı Olan Koyunlarda Eser Element Düzeyleri’, Gaziosmanpaşa Tıp Fakültesi 26. Ulusal Biyofizik Kongresi, TOKAT, TÜRKİYE, 9-12 Eylül 2014, cilt 6, ss.63-63

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Kitap okumak

Seyahat etmek

Dergi incelemek