

**T. C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**METABOLİK SENDROM
İLE
GASTROÖZOFAGİAL REFLÜ HASTALIĞI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Gülhan ÖZKANLI

Bilim Uzmanlığı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Altay ÇELEBİ
Ana Bilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ahmet YILMAZ

2012

TEŞEKKÜR

Bu eğitim sürecinde hep yanımızda olan, bize yol gösteren ve bizleri baba şefkati ile kucaqlayan bilgi ve tecrübesiyle dahiliyenin babası olarak gördüğümüz Ana Bilim Başkanımız Prof. Dr. Ahmet ULMAZ'a,

Tez denem bu çalışmada önderliği ve desteğiyle yanımızda olan dahiliyemizin en engin, en hoşgörülü ve en anlayışlı hocası tez hocam Doç. Dr. Altay ÇELEBİ'ye,

5 yıllık eğitim sürecinde yanımızda olan dahiliyenin tüm hocaların,

Tez çalışmamın istatistiksel analiz yapan gastroenteroloji yan dal asistanı Uz. Dr. Uğur KORKMAZ'a,

Ve endoskopi ünitemizin tüm persolenine

SONSUZ TEŞEKKÜRLER.....

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. GÖR Oluşmasına Yol Açan Sebepler.....	4
2.1.2.1. Alt Özefagus Sfinkteri	4
2.1.2.2. Diafram ve Hiatus Hernisi.....	5
2.1.2.3. Özefageal Klirens	5
2.1.2.4. Mukoza Direnci	6
2.1.2.5. Mide Boşalım Hızı.....	6
2.1.2.6. Reflü Materyalinin Toksisitesi	6
2.1.3. Klinik	7
2.1.3.1. Özefageal Semptomlar	7
2.1.3.2. Özefageal Komplikasyonlar	8
2.1.3.2.1. Striktür	8
2.1.3.2.2. Barrett metaplazisi.....	8
2.1.3.2.3. Özefagus Kanseri.....	8
2.1.3.3. Ekstraözefageal Semptomlar ve Komplikasyonlar.....	9
2.1.4. GÖRH tanısı	9
2.1.4.1. Endoskopi.....	10
2.1.4.2. 24 Saatlik Özefageal pH İzlemi.....	11
2.1.4.2.1. Amerikan Gastroentoloji Derneği'nin Belirlediği 24 Saatlik pH İzlem Endikasyonları	11
2.1.4.3. Baryumlu Özefagus Pasaj Grafisi.....	11
2.1.4.4. Özofageal Manometri.....	12
2.1.4.5. Özefageal İmpedans.....	12
2.1.4.6. Asit Perfüzyon Testi (Bernstein Testi).....	12
2.1.4.7. Ampirik Proton Pompa İnhibitörü (PPI) Testi.....	12
2.1.4.8. Gastroözefageal Sintigrafi.....	12

2.1.4.9. Histoloji.....	13
2.2 METABOLİK SENDROM.....	14
2.2.1 Tarihsel Gelişim.....	14
2.2.2 Metabolik Sendromun Klinik Yansımaları	15
2.2.3 Metabolik Sendromun Labaratuvar Bulguları.....	15
2.2.4 Metabolik Sendromun Epidemiyolojisi.....	15
2.2.5 Metabolik Sendromun Patogenezi.....	16
2.2.6 Metabolik Sendromun Bileşenleri.....	17
2.2.6.1 İnsülin Direnci.....	17
2.2.6.2 Diyabetes Mellütüs.....	18
2.2.6.3 Hipertansiyon.....	19
2.2.6.4 Dislipidemi.....	19
2.2.6.5 Obezite (ve bel çevresi).....	20
2.2.6.5.1 Yağ Hücresi Salgı Ürünleri.....	23
2.2.6.5.1.1 Adiponektin.....	23
2.2.6.5.1.2 Leptin.....	23
2.2.6.5.1.3 Resistin.....	24
2.2.6.5.1.4 IL-6.....	24
2.2.6.5.1.5 TNF α	24
2.2.6.5.1.6 Adipsin.....	24
2.2.6.6 Koroner Arter Hastalığı.....	25
2.2.6.7 Non-alkolik Karaciğer Yağlanması.....	25
2.2.6.8 Polikistik Over Sendromu.....	25
2.2.6.9 Subklinik inflamasyon.....	25
2.2.6.10 Endotel Disfonksiyonu.....	25
2.2.6.11 Hiperkoagülabilité.....	26

2.2.7 Metabolik Sendromun Tanı Kriterleri.....	26
2.2.8 Metabolik Sendromun Tedavisi.....	28
3. MATERYAL VE YÖNTEMİ.....	30
3.1 ARAŞTIRMA EVRENİNİN SEÇİMİ.....	30
3.2 BİREYLERİN BELİRLENMESİ.....	31
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	31
4.BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	42
7. ÖZET.....	43
8.ABSTRACT.....	44
9. KAYNAKLAR.....	45

SİMGE VE KISALTMALAR

AÖS	: Alt Özefagus Sfinkteri
ASP	: Asilation Stimulating Protein
CD	: Cluster Of Differantation
EEL	: Erozyon ve/veya Eksüdatif Lezyon
EGF	: Epidermal Growth Factor
ERH	: Eroziv Reflü Hastalığı
GABA- β	: Gamma-Aminobütirik Asit-beta
GÖR	: Gastroözefageal Reflü
GÖRH	: Gastroözefageal Reflü Hastalığı
GÖR-p	: Patolojik gastroözefageal reflü
GÖR-pd	: Patolojik distal gastroözefageal reflü
GÖR-pp	: Patolojik proksimal gastroözefageal reflü
GÖS	: Gastroözefageal sintigrafi

H2RA : H2 Reseptör Antagonisti
HCL :Hidroklorik Asit
HDL :Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HGD : High Grade Dysplasia
HOMA : İnsülin Direncini Ölçen Formül
Hp : Helicobacter Pylori
Ig : İmmunoglobulin
IL : İnterlökin
IL-1ra : İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti
IL-6 : İnterlökin -6
LA : Los Angeles
LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LGD : Low Grade Dysplasia
MetS :Metabolik Sendrom
MIF : Makrofaj İnhibitör Faktör
NERH : Non-eroziv Reflü Hastalığı
PAI-1 : Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PGI 2 :Prostaglandin I iki
PGI 2 α :Prostaglandin I İki α
PGF α : Prostaglanfin F α
PPI : Proton Pompa İnhibitörü
PPAR γ : Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör
REM : Rapid Eye Movement
TG : Trigliserid
TGF β : Transforming Büyüme Faktörü
TLESR : Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxation

TNF α : Tumor Nekrotizan Faktör α

VİP : Vazoaktif İntestinal Peptit

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

TABLÖLER

Tablo 1: GÖRH ile ilişkili sendromlar.....	3
Tablo 2: GÖRH semptomları ve sıklığı	7
Tablo 3: GER ile ilişkili ekstraözefageal semptom ve komplikasyonlar.....	9
Tablo 4: Gastroözefageal reflü tanısında kullanılan testler.....	10
Tablo 5: Özefajitin değerlendirilmesi'nde kullanılan Los Angeles sınıflaması.....	10
Tablo 6: Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği -MetS klavuzu 2009 İnsülin Direnci	18
Tablo 7: Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği -MetS klavuzu 2009 Diyabet mellitus	19
Tablo8: Yağ Hücrelerinde Salınan Ürünler Ve Fonksiyonlar.....	21
Tablo 9: Yağ Hücresine Lipolitik ve Lipojenik Etkide Bulunan Maddeler.....	22
Tablo 10: Çeşitli Organizasyonların Metabolik Sendrom Kriterleri.....	27
Tablo 11: Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği -MetS klavuzu 2009 Tedavi Klavuz.....	29
Tablo 12: Reflü Hastaları ile Kontrol Gurubu Arasında Yaş ve CinsiyetKarşılaştırılması	32
Tablo 13: Reflü Hastaları ve Kontrol Gurubunda VKİ,Bel Çevresi ve Laboratuar Parametrelerinin Karşılaştırılması	33
Tablo 14: Kontrol Gurubu ile Hasta Gurubu Arasındaki Diyabet, Hipertansiyon, İnsülin Direnci,Yüksel Bel Çevresi, Metabolik Sendrom Var Olup Olmadığının Karşılaştırılması	33

Tablo 15: Kontrol-NERH- Özofajitli Hasta Gurublarının Yaş ve Cinsiyet Dağılımının Karşılaştırılması	34
Tablo 16: Kontrol Gurubu- NERH- Özofajitli Hasta Gurublarında VKİ, Bel Çevresi, Laboratuar Parametrelerinin Karşılaştırılması	35
Tablo 17: Kontrol Gurubu- NERH- Özofajitli Hasta Gurublarının Karşılaştırılması	36
Tablo 18: NERH –Özofajitli Gurublar Arasında Hipertansiyon ve Bel Çevresinin Karşılaştırılması.....	36
Tablo 19: Kontrol Gurubu ile Özofajit Gurubu arasında Hipertansiyon ve Bel Çevresi Karşılaştırılması.....	36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastroözefageal Reflü Hastalığı (GÖRH) ve küresel epidemi olarak kabul edilen Metabolik Sendrom sıklığı giderek artan önemli sağlık problemlerindendir. Gastroözefageal Reflü Hastalığı (GÖRH) , midenin salgısının özofagus içine reflüsü sonucu, mide sekresyonunun içerdiği asit ve pepsinin özofagusta yol açtığı histopatolojik tahribat (reflü özofajiti) ve/veya meydana gelen semptomların (başlıca pirozis = heartburn) oluşturduğu klinik tablo olarak tanımlanır. Gastroözefageal reflü hastalığının etiyolojisi multifaktörieldir. GÖRH de reflüye yol açan mekanizmalar:

- ❖ Geçici alt özefagus sfinkteri relaksasyonları.
- ❖ Hipotansif alt özefagus sfinkteri,
- ❖ Özefagusun asit klirensinin bozulması.
- ❖ Hiatus hernisi.

Özefagustan asidin temizlenmesi-uzaklaştırılması ise (özefagusun asit klirensi):

- ❖ özefagusun peristaltik kontraksiyonları yoluyla
- ❖ asidi nötralize eden tükürük salgısı ile olur.

Metabolik sendrom (MetS) son yüzyılda gittikçe önem kazanmış olup, gelişmiş ülkelerde kardiovasküler mortalite ve morbiditede önemli rol oynayan faktörlerden biri olmuştur. Genetik ve çevresel faktörler sonucu meydana geldiği düşünülen MetS'un fizyopatolojisinin temelini insülin direnci ve yağ dokusu bozuklukları oluşturmaktadır. MetS'un karakteristik özellikleri abdominal obezite, kan basıncı yükselmesi, glukoz intoleransı ve aterosjenik dislipidemi olarak tanımlanmıştır. MetS ayrıca protrombotik ve proinflamatuvar bir süreç olarak ifade edilmiştir.

GÖRH sık görülen Gastrointestinal Sistem hastalıklardandır. Son 20-25 yılda erişkin yaş toplumunda gastroözofagial reflü semptomları olan hastaların oranı artmıştır (GÖRH sıklığı ülkemizde ve batı toplumlarında %20'ler civarında bildirilmektedir (1,2)). MetS'un bileşeni olan obez hastalarda yüksek prevelansta bulunur (1-3). Obezite prevelansı Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yayınlanan prevelans çalışmasında erişkin nüfusun yaklaşık 1/3 'ü obez olarak bildirilmiştir (4). Türkiyede yapılan TURDEP-II çalışmasının sonuçlarına göre Türk erişkin nüfusunun 2/3'ü aşırı kilolu ve obezdir. 12 yıl önce yapılan TURDEP-I e göre obezite %44 artmıştır. Metabolik Sendrom(MetS) ile GÖRH arasındaki ilişki konusunda yapılan bir çalışma

yoktur. MetS un bileşeni olan obezite ve GÖRH arasındaki ilişki konusunda yapılan çalışmalar mevcuttur. ABD’de yapılmış bir meta analizde GÖRH varlığı ile vücut kitle indeksi (VKİ) arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (5). MetS’un bileşeni olan obezitenin gastroözofagial reflü hastalığının komplikasyonları (Barret’s özofagusu ve özofagusun adenokanseri gibi) ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (6-10). Obesitenin GÖRH semptomlarını artırdığı yönünde yayınlar mevcuttur (11,12).

Gastrointestinal Sistemin sık görülen hastalığı olan GÖRH’ün ve kıtalar arası epidemi olarak kabul edilen MetS’un erişkin toplumlarda sıklıklarının giderek artması göz önüne alındığında GÖRH ve MetS arasında ilişki olup olmadığını araştırmak ve GÖRH’ün MetS’un bir parçası olup olmadığını belirlemek için bu çalışmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI

2006 Montreal sınıflamasına göre GÖRH, mide içeriğinin özefagusa doğru yer değiştirmesi nedeniyle gelişen, sıkıntı verici yakınma ve/veya komplikasyonların görüldüğü klinik durumdur (15). Yaşam kalitesini olumsuz etkileyecek şekilde haftada iki ya da daha fazla günde retrosternal yanma veya endoskopide mukozal kayıp (erozyon veya ülser) Gastroözefageal Reflü Hastalığı (GÖRH) olarak kabul edilir. Özefagusta endoskopik ve/veya histopatolojik yöntemlerle saptanabilen bir hasarlanmanın varlığı ise 'reflü özefajit' olarak adlandırılır. Özefagusta mukozal hasar olmaksızın haftada iki gün veya daha fazla reflü semptomları olan GÖRH ise 'noneroziv reflü hastalığı' (NERH) olarak adlandırılır (13).

Tablo 1. Montreal sınıflamasına göre GÖRH ile ilişkili sendromlar (15)

A) Özefageal sendromlar	B) Özefagus dışı sendromlar
1) Semptomatik sendromlar	1) İlişkili olan
Tipik reflü sendromu	Reflü öksürük sendromu
Reflü ilişkili göğüs ağrısı	Reflü larenjit sendromu
2) Özefagus zedelenmesiyle birlikte	Reflü asthma sendromu
Reflü özefajit	Reflü dental erozyon sendromu
Reflü darlığı	2) İlişkili olduğu ileri sürülen
Barrett özefagus	Farenjit
Özefagus adenokarsinomu	Sinüzit
	İdiyopatik pulmoner fibrozis
	Tekrarlayıcı otitis media

2.1.1. Epidemiyoloji

GÖRH oldukça sık görülen bir hastalık olmasına rağmen (toplumun yaklaşık %20'si) hastaların çoğu basit diyet değişiklikleriyle veya antiasitlerle sağladıkları geçici semptomatik rahatlama nedeniyle hekime müracaat etmezler. Bu nedenle klasik kitaplarda GÖRH'nın toplumdaki yeri bir buzdağına benzetilmiştir. Hekime müracaat eden vakaların tüm hastaların ancak %10-15'ini oluşturduğu

düşünülmektedir. Kronik ve sık nükseden vakalar genellikle gastroenterologlar tarafından görülürken daha az semptomatik olan vakalar genellikle 1.basamak tedavi kurumlarında izlenmektedir. GÖRH'nin en tipik bulgusu olan retrosternal yanma hissinin (heartburn) toplumdaki sıklığı oldukça yüksektir.

Haftada en azından bir kez pirozis ve/veya asit regürjitasyon prevalansı batıda %10- 20 iken Asya'da %5'tir (18). Güney Amerika'da yapılan çalışmalarda haftada en az bir kez pirozis ve/veya asit regürjitasyonu %20 bulunmuştur (18). Haftada en azından bir kez pirozis ve/veya asit regürjitasyon prevalansı İngiltere'de %18 (19), İtalya'da %7,7 ve %6,6 (20), Çin'de ise %4,8 bulunmuştur (21). Ülkemizde, Mungan ve arkadaşları tarafından dört şehirde 585 kişide yapılan bir anket çalışmasında erişkinlerin %3,1'inde sürekli, %22,6'sında sık ($\geq 1/\text{gün}$), %43,6'sında seyrek ($< 1/\text{gün}$) reflü semptomu (pirozis veya regurgitasyon) saptanmıştır (22). Ege bölgesinde Bor ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada haftalık pirozis %10, regürjitasyon %15,6, GÖRH ise %20 bulunmuştur (23,24).

2.1.2. GÖR Oluşmasına Yol Açan Sebepler

Patolojik gastroözefageal reflünün oluşması için reflüye karşı koruyucu ve reflüyü kolaylaştırıcı mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması gerektiği üzerinde durulmaktadır. Özefagusa kaçan mide içeriğindeki en zararlı madde, mide asididir. Ancak asitle birlikte safra ve pankreas enzimlerinin de bulunması özefagustaki hasarlanmanın şiddetini artırmaktadır. Aksine; salgılanan tükürük, içerdiği bikarbonat ve büyüme faktörleri nedeniyle özefagus mukozasını reflünün zararlı etkisinden koruyucu etkiye sahiptir. Özefagus mukozasının aside duyarlılığı her insanda farklıdır. Aynı şiddette aside maruz kalma sonrasında özefagusta oluşan hasarlanmanın derecesi ve semptomların şiddeti de değişik olmaktadır (25,27).

2.1.2.1. Alt Özefagus Sfinkteri

GÖR'yu önlemede en önemli bariyer alt özefagus sfinkteridir (AÖS). AÖS normal insanlarda 15-40 mmHg arasında değişebilen bir istirahat basıncına sahiptir. AÖS basıncı 10 mmHg nin altında olması halinde reflü sıklığı artarken basıncın 5mmHg altına düşmesi hemen her zaman gastroözefageal reflü ile birlikte (28). Yutkunma

ile birlikte gıdaların özefagusdan mideye geçişini sağlamak amacıyla AÖS basıncı düşer ve 3-6 saniye kadar düşük kaldıktan sonra tekrar istirahat basıncına ulaşır. AÖS basıncı nörojenik, miyojenik ve hümorale mekanizmaların kontrolü altındadır. Yağlı yiyecekler, sigara ve bazı ilaçlar (kalsiyum kanal blokerleri, beta adrenerjik blokerler, nitratlar ve antikolinerjikler) AÖS basıncını düşürürler. AÖS basıncı diurnal bir ritim gösterir, uyku sırasında yüksek, yemek sonrasında düşüktür. Fizyolojik reflü gün içinde ve özellikle postprandial periyotta olurken noktörsal reflü görülmez. GÖR hastalarının %60-70'inde noktörsal reflü bulunur. Fizyolojik reflü; gün içinde saatte 1-4 kez (ortalama 50-60 kez / 24 saat) olur ve AÖS'nin geçici gevşemeleri olarak adlandırılır (TLESR). TLESR oluşumunu tetikleyen mekanizma tam olarak bilinmemekte birlikte, kardianın gerilmesi ile uyarılan mekanoreseptörlerin ve kolesistokinin, NO, VIP gibi nonadrenerjik ve nonkolinerjik mediatörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda GABA- β reseptörlerinin alt özefagus sfinkterinin gevşemesinde önemli rol oynadığı ve bir GABA agonisti olan baklofenin postprandial TLESR ve reflü atak sayısını ve özefagusun aside maruz kalma süresini %40 oranında azalttığı gösterilmiştir (26-27).

2.1.2.2. Diafram ve Hiatus Hernisi

Sağ diyafragma krusu AÖS'nin üst yarısını bir halka şeklinde çevreleyerek adeta bir eksternal sfinkter gibi rol oynar. Kayan tipte (*sliding*) hiatal herni varlığında diyafragmanın bu fonksiyonu kaybolur. Ayrıca özefagusun mide ile oblik bir eksende birleşmesi (His açısı), özefagus ve midenin birleşme bölgesindeki mukozal kıvrımlar, AÖS uzunluğu ve özefagusun karın içi basınca maruz kalan intraabdominal segmentinin uzunluğu alt özefagus sfinkterine katkıda bulunan diğer mekanik faktörlerdir. Yapılan çalışmalarda hiatus hernisi olanlarda distal özefagusta peristaltik aktivitenin zayıfladığı, asit klirensinin azaldığı ve TLESR sıklığının arttığı gösterilmiştir.

2.1.2.3. Özefageal Klirens

GÖRH'da mukozal hasarlanmanın şiddeti, reflü materyalinin içeriğine ve mukoza ile temas süresine bağlıdır. Özefageal klirens mekanizmaları özefagus mukozasının reflü materyaline maruz kalma süresinin kısılmasını sağlar. Sağlıklı bir

insanda bir reflü atağından sonra özefagusa kaçan reflü materyalinin klirensi 3-5 dakikada tamamlanır. Özefagusun primer ve sekonder peristaltizmi, tükürük, submukozal glandlardan salgılanan bikarbonattan zengin sekresyonlar ve yer çekimi özefageal klirensi sağlayan başlıca mekanizmalardır(25, 27, 28, 30).

2.1.2.4. Mukoza Direnci

Özefagus mukozası hem yapısal hem de fonksiyonel özellikleriyle reflünün oluşturacağı hasarlanmaya karşı direnç gösterir. Direnç mekanizmaları preepitelyal, epitelyal ve postepitelyal olmak üzere üç grupta incelenebilir. Epitel yüzeyindeki mukus-bikarbonat-su tabakası, hücre membranı ve hücreler arasındaki sıkı bileşkeler (zonula okludens-zonula adherens) preepitelial savunma mekanizmaları olup H^+ iyonlarının intersellüler aralığa difüzyonuna engel olarak etki gösterirler. Hücre içi ve hücre dışındaki tampon sistemleri (proteinler, HCO_3 , PO_4-3 , karbonik anhidraz enzimi) ve H^+ iyonunun hücre dışına atılmasını sağlayan iyon değiştirici sistemler (bazolateral membran Na^+/H^+ ve Na^+ 'a bağımlı Cl^-/HCO_3 pompası) ve epitelin rejenerasyonu gibi özellikler epitelyal savunma sistemleridir. Oksijen, HCO_3 ve diğer maddelerin mukozaya ulaşmasını ve H^+ , CO_2 ve diğer metabolik artıkların mukozadan uzaklaştırılmasını sağlayan mukoza kan akımı ise postepitelyal savunma sistemini oluşturur (25, 26, 29).

2.1.2.5. Mide Boşalım Hızı

Gecikmiş mide boşalımı nedeniyle artan gastrik volüm TLESR sıklığını ve gastreözefageal basınç farkını artırarak GÖR'ü artırabilir.

2.1.2.6. Reflü Materyalinin Toksisitesi

Özefagusa kaçan mide içeriğinde hidroklorik asittir (HCL), pepsin, konjuge ve nonkonjuge safra tuzları ve tripsin gibi pankreatik enzimler bulunur ancak bunlar içinde en önemlisi ve en zararlı olanı HCL'tir. Özefajitin şiddeti özefagusun aside maruz kalma süresi ile doğrudan ilişkilidir.

Normalde safra tuzlarının mide suyundaki konsantrasyonu 0.05-0.5 mM/L arasında değişebilen ve toksik olmayan seviyelerdedir. Özefagus mukozası için

sitotoksik olan seviyeler 5 mM/L ve üzeridir. Toksik olmayan dozlardaki safra tuzları, asidik pH'da özefagus epiteli içinde birikerek sitotoksik konsantrasyona ulaşabilirler.

2.1.3. Klinik

GÖRH semptomları çok sayıda ve çeşitlidir. GÖRH'ün semptomları ve komplikasyonları özefageal ve ekstraözefageal olmak üzere iki grupta incelenebilir (32).

2.1.3.1. Özefageal Semptomlar

Klasik özefageal semptomlar ve görülme sıklıkları Tablo 2'de gösterilmiştir (13, 14, 33)

Tablo 2. GÖRH semptomları ve sıklığı

SEMTOM	SIKLIĞI (%)
Pirozis	68
Regürjitasyon	60
Disfaji	30
Odinofaji	10
Geğirti	49

En sık görülen yakınmalar pirozis, regürjitasyon ve disfajidir. Pirozis sıklıkla yemekten 1-2 saat sonra epigastriumdan başlayıp, retrosternal bölge ve boğaza doğru yayılan öne eğilmekle veya sırt üstü yatmakla artan yanma hissidir. Regürjitasyon, çaba sarfetmeksizin, bulantı, öğürme veya karın kaslarında kasılma olmaksızın, asidik mide içeriği ve birlikte az miktarda gıdanın farinkse ulaşmasıdır. Bazı hastalar pirozisle birlikte ağızlarının tuzlu ve berrak bir sekresyonla dolduğundan şikayetçi olabilirler. 'Waterbrash' olarak adlandırılan bu durumun özefagusa asit reflüsü sırasında refleks olarak tükürük sekresyonunun artmasından ileri geldiği kabul edilmektedir. Yutma güçlüğü, uzun süren pirozis varlığında, reflü özefajit ve ilaçlara bağlı özefajiti olan hastalarda görülebilir ve proton pompa inhibitörleri (PPI)' ne iyi

yanıt verir. Odinofaji nadiren görülür, eğer varsa özefagus ülserlerinin varlığını düşündürür. GÖRH'da göğüs ağrısı anjina pektoris taklit edebilir. Anjina pektoris tipinde ağrı tanımlayan hastaların %25-30 kadarında göğüs ağrısını açıklayacak bir sebep bulunamaz ve bu hastaların yarısına yakın bir kısmında ağrıdan GÖR veya özefagusun motor fonksiyon bozukluğu sorumludur (34,35). Bulantı nadiren görülür, varsa diğer nedenlerin de araştırılması gereklidir (13,14). Semptomların şiddeti ile özefagusta oluşan mukozal hasar varlığı ve şiddeti arasında korelasyon yoktur (36).

2.1.3.2. Özefageal Komplikasyonlar

2.1.3.2.1. Striktür

Gastrik içeriğin özefagusa doğru devamlı yer değiştirmesi mukozal hücre tabakasında bozulmaya, hasara ve erozyonlara neden olarak ülserasyon, kanama ve striktür ile sonuçlanabilir (38). Ciddi reflü özefajiti olanların %10'unda özefageal striktür bulunur (14). Genellikle kardiyoözefageal bileşkede veya özefagusun 1/3 alt kısmında oluşur. Peptik striktürün başlıca belirtisi progresif karakterde olan disfajidir ancak dar bölgede özefagusun çapı 12 mm'nin altına inmedikçe semptom vermez. Özefagus pasaj grafisi ve endoskopi ile tanı koyulur.

2.1.3.2.2. Barrett metaplazisi

GÖRH olanların bir kısmında özefageal mukozada goblet hücreleri içeren intestinal metaplazili kolumnar epitel gelişir (38,39). Bu duruma Barrett özefagus denilmektedir ve özefageal adenokarsinom için risk faktörü olduğu varsayılmaktadır (14,40,41).

2.1.3.2.3. Özefagus Kanseri

Görülme sıklığı coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermekle birlikte 1-6/100.000 civarındadır. Yapılan çalışmalar GÖRH varlığında özefagus adeno kanserinin görülme sıklığının bir miktar arttığını göstermekteyse de bu artış orta ve hafif şiddetteki reflü vakalarında fazla belirgin değildir. Barrett epitelinden

adenokansere dönüşüm intestinal metaplazidisplazi ve insitu kanser evrelerini takiben gelişir.

2.1.3.3. Ekstraözefageal Semptomlar ve Komplikasyonlar

En yaygın ekstraözefageal semptomlar, göğüs ağrısı (%14,5), kronik öksürük (%13), laringeal bozukluklar (%10,4), astım (%4,8)'dır (48).

Ekstraözefageal semptom ve komplikasyonlar Tablo 3'de verilmiştir (49).

Tablo 3. GER ile ilişkili ekstraözefageal semptom ve komplikasyonlar

Pulmoner	Otolaringolojik	Diğer
KOAH	Ses kısıklığı	Göğüs ağrısı
Astım	Vokal kord ülserasyonu	Dental erozyon
Öksürük	Larenjit	Uyku bozukluğu
Tekrarlayıcı pnömoni	Sinüzit	Ağız kokusu
Akciğer absesi	Otalji	
Kronik bronşit	Otitis media	
Uyku apne		

2.1.4. GÖRH tanısı

GÖRH tanısı klinik bir tanıdır. Dikkatli bir anamnezle pirozis ve regürjitasyon, tek başına GÖR tanısı ve tedaviye başlamak için yeterlidir (45). Tanı, başlanan tedavi ile doğrulanabileceği gibi objektif testlerle de ortaya konulabilir. Tanısal testler atipik semptomları olan, yakınmaları tedaviye yanıt vermeyen, belirti ve bulguları doku hasarını (örneğin disfaji, odinofaji, hematemez, anemi, kilo kaybı, gizli kan pozitifliği) gösteren hastalarda kullanılmalıdır (13,15,51,53)

Tablo 4: Gastroözefageal reflü tanısında kullanılan testler (38, 52, 53).

1. Reflüyü gösteren:	24 saatlik pH monitorizasyonu
	Gastroözefageal sintigrafi
	Baryumlu özefagografi
	İntraluminal impedans ölçümü
2. Semptomları değerlendiren:	Yüksek doz PPI testi
	pH metrenin semptomlarla korelasyonu
	Bernstein testi
3. GER in patogeneze yönelik:	Özefageal manometri
	Sintigrafi
4. Özefagus hasarını belirleyen:	Özefageal biyopsi
	Endoskopi
	Baryumlu özefagografi

22.1.4.1. Endoskopi

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve biyopsisi reflüye bağlı mukozal hasarın varlığını göstermek için en sık kullanılan yöntemdir (37, 52). Endoskopik özefajit varlığının GÖRH için sensitivitesi %60, spesifitesi %90-95'tir (54). Endoskopide saptanan özefajit şiddetinin derecelendirilmesinde kullanılmak üzere çeşitli evreleme sistemleri geliştirilmiştir (43). Günümüzde yaygın olarak kullanılan LA sınıflamasıdır.(52,54).

Tablo 5. Özefajitin değerlendirilmesi'nde kullanılan *Los Angeles* sınıflaması

5mm'den kısa ve mukozal kıvrım üzerinde sınırlanan bir veya daha fazla sayıda lineer erozyon varlığı LA-A
5mm' den uzun ve mukozal kıvrım üzerinde sınırlanan bir veya daha fazla sayıda lineer erozyon varlığı LA-B
Mukozal kıvrımlar arasında uzanan veya özefagus lümeninin %75'inden azını kaplayan erozyonların varlığı LA-C
Özefagus lümeninin %75'inden fazlasını kaplayan ve çevreleyen erozyonların varlığında LA-D

2.1.4.2. 24 Saatlik Özefageal pH İzlemi

24 saatlik özefageal pH izlemi patolojik reflüyü saptamak için spesifik ve sensitif bir metoddur(51, 52, 55). İşlem taşınabilir bir dijital kaydediciye bağlı kateterin ucuna monte edilmiş pH probu ile yapılır. pH probu alt özefageal sfinkterin 5cm üzerinden nazal olarak yerleştirilmekte ve asite duyarlı sensörlerle özefagusun değişik seviyelerindeki pH'yı ölçerek kaydetmektedir (55, 56). Normal bir insanda 24 saatlik sürede özefagus içinde pH, 4'ün altında geçen toplam sürenin 60 dk'nın altında olması (24 saatlik toplam sürenin %4'den azı) ve 5 dk'dan uzun süren reflü epizodunun bulunmaması gerekir (43).

2.1.4.2.1. Amerikan Gastroentoloji Derneği'nin Belirlediği 24 Saatlik pH İzlem Endikasyonları (57)

- ❖ Antireflü cerrahi planlanan, endoskopisi normal olan hastalarda özefagusa patolojik reflünün varlığını göstermek,
- ❖ Antireflü cerrahi yapıldıktan sonra anormal reflünün devam ettiğinden şüphelenilen hastalar,
- ❖ Endoskopisi normal olan veya reflü semptomları PPI tedavisine yanıt vermeyen hastalar,
- ❖ Non-kardiyak göğüs ağrısı olan hastalarda reflü olup olmadığını saptamak,
- ❖ GÖRH'e bağlı olduğundan şüphelenilen otolarenkolojik semptomları olan hastaların değerlendirilmesinde
- ❖ Erişkin yaşta başlayan, reflüyle ilişkili olduğundan şüphelenilen non-allerjik astımlı hastalarda eş zamanlı GÖR'ün gösterilmesinde kullanılmaktadır.

2.1.4.3. Baryumlu Özefagus Pasaj Grafisi

Baryumlu özefagogram ucuz, kolay ve non-invazivdir. Çift kontrastlı grafler mukozal hasarlanmanın gösterilmesinde daha duyarlıdır, ancak GÖRH'nin ciddi bir komplikasyonu olan Barrett özefagusunu gösteremez. Baryumlu Özofagus grafisi disfajili hastalarda özellikle kullanılabilir.

2.1.4.4. Özofageal Manometri

Komplike olmayan GÖRH’de kullanılmaz, bu tetkik antireflü cerrahi planlanan hastalarda ve seçilecek antireflü cerrahi tipinin belirlenmesinde önemlidir (53,54).

2.1.4.5. Özofageal İmpedans

İmpedans monitorizasyonu sırasında özefagusda proksimalden distale veya distalden proksimale doğru olan bütün hareketler, özefagus içindeki muhtevanın cinsi (katı veya sıvı gıda veya hava yutulması gibi) ve pH’sı ölçülebildiğinden reflünün cinsi (asit veya alkalen), yönü ve reflü– semptom ilişkisi hakkında daha doğru ve ayrıntılı bilgi edinilmektedir. Bu testin kullanılmaya başlamasıyla asit supresif tedaviye dirençli reflü hastalarının ancak %20 sinde semptomların asit reflüsü atakları ile ilişkili olduğu, %40’ında asit olmayan reflü ile ilişkili olduğu, %40’ında da reflü veya semptom-reflü ilişkisi bulunmadığı gösterilmiştir (57,48).

2.1.4.6. Asit Perfüzyon Testi (*Bernstein* Testi)

Nazal yoldan orta özefagusa dakikada 1ml hızla HCl verilir ve bulguların ortaya çıkıp çıkmadığı değerlendirilir. Asit perfüzyonu ile ağrı oluşması ve daha sonra bu ağrının serum fizyolojik perfüzyonu ile kaybolması testin pozitif olduğunu gösterir.

2.1.4.7. Ampirik Proton Pompa İnhibitörü (PPI) Testi

GÖRH tanısında ampirik yüksek doz PPI testi oldukça avantajlıdır. Semptomlar genelde 7-14 gün içinde günde 2 doz (2x1) PPI tedavisine cevap verir ve tedavi kesildiğinde tekrar başlar. Sensitivitesi %78, spesifitesi %86 bulunmuştur (13,51,60).

2.1.4.8. Gastroözefageal Sintigrafi

Gastroözefageal sintigrafi (GÖS) son yıllarda açıklanamayan solunum yakınmaları olan hastalarda GÖR’ün değerlendirilmesinde etkili olduğu gösterilen noninvaziv bir testtir. (60, 61).

2.1.4.9. Histoloji

Histopatolojik incelemenin GÖRH tanısında değeri oldukça sınırlıdır (31, 62). Pirozis yakınması olan GÖRH hastalarının yaklaşık % 50-60' ında özefagus mukozası normal görünümündedir. Reflü özefajitinin en erken histolojik bulgusu özefagus epitelinde intersellüler aralıkların genişlemesidir ve ancak elektron mikroskobu ile tesbit edilebilir.



2.2. METABOLİK SENDROM

Küresel bir epidemi olarak kabul edilen Metabolik Sendrom, ortak genetik ve çevresel ortamlarda gelişen, abdominal obezite, aterojenik dislipidemi, glukoz intoleransı ve kan basıncı yüksekliği gibi kardiyometabolik risk faktörlerinin bir arada bulunmasıyla karakterize bir tablodur. (63)

2.2.1. Tarihsel Gelişim

- ❖ 1923'te metabolik sendrom fenotipi ilk defa İsveçli hekim Eskil Kylin tarafından bazı bireylerde hipertansiyon-hiperglisemi-hiperürisemi kümelenmesinin fark edilmesiyle tarif edilmiştir (64).
- ❖ 1988'de Reaven kardiyometabolik risk faktörlerinin insülin direnci ile olan birlikteliğinin önemini vurgulamış ve ilk defa 'sendrom X' terimini kullanmıştır (68)

İlerleyen süreçte abdominal obezitenin sendromun anahtar komponentlerinden biri olduğu kabul edilmiş ve sendrom;

- ❖ Dismetabolik sendrom X
- ❖ İnsülin Rezistans Sendromu
- ❖ Metabolik sendrom X, gibi isimlerle anılmıştır.
- ❖ 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sendrom için tek bir isimlendirmenin daha uygun olacağını vurgulamış ve bu risk faktörlerinin kümelenmesinin 'metabolik sendrom' olarak isimlendirilmesini önermiştir (68).

Genetik ve çevresel faktörler sonucu meydana geldiği düşünülen metabolik sendromun fizyopatolojisinin temelini insülin direnci ve yağ dokusu bozuklukları oluşturmaktadır. Metabolik sendromun karakteristik özellikleri abdominal obezite, kan basıncı yükselmesi, glukoz intoleransı ve aterojenik dislipidemi olarak tanımlanmıştır. Metabolik sendrom ayrıca protrombotik ve proinflamatuvar bir süreç olarak ifade edilmiştir. Metabolik sendromu oluşturan beş ana komponent dışında temelinde insülin direncinin yattığı düşünülen bir çok klinik tablo da bu sendromun klinik yansımaları olarak kabul edilmektedir (70).

2.2.2. Metabolik sendromun klinik yansımaları:

- ❖ -Dislipidemi
- ❖ -Esansiyel hipertansiyon
- ❖ -Hiperkoagülabilité
- ❖ -Visseral obezite
- ❖ -Hiperürisemi
- ❖ -Osteoporoz
- ❖ -Yağlı karaciğer sendromu
- ❖ -Polikistik over sendromu
- ❖ -Uyku apnesi
- ❖ -Gastroözofageal reflü
- ❖ -Kolelitiasis
- ❖ -Astma
- ❖ -Depresyon (71)

2.2.3. Laboratuvar bulguları:

- ❖ -Hiperglisemi
- ❖ -Hipertrigliseridemi
- ❖ -HDL düşüklüğü
- ❖ -Hepatik transaminaz yüksekliği
- ❖ -Hiper ürisemi
- ❖ -Mikroalbüminüri
- ❖ -CRP ve PAİ-1 (Plazminojen aktivatörü inhibitörü-1) (71)

2.2.4. Epidemiyoloji:

Metabolik sendrom ABD’de popülasyonun %24’ünü etkilemektedir. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) kriterlerine göre ABD’de 47 milyon bireyde metabolik sendrom mevcuttur (72). Bu bireylerin %44’ünde 50 ve üstü yaş grubundandır (73). Metabolik sendrom normal glukoz toleransı olan erkeklerin %15’inde, 19 kadınların %10’unda, bozulmuş açlık glukoz toleransı olan erkeklerin %64’ünde, kadınların %42’sinde, tip2 diyabeti olan erkeklerin %84’ünde,

kadınların da %78'inderastlanmaktadır (74). Türkiye'de yapılan TEKHARF çalışmasında NCEP kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığı 1990 yılında %24.4,2000 yılında ise %36.2 bulundu (75). 1997-1998 tarihlerinde TURDEP-I çalışması yapılmıştır. TURDEP-I'in tekrarlayıcı olan TURDEP-II ocak 2010-haziran 2010 tarihleri arasında yapılmıştır.

TURDEP II : Ocak-haziran 2010 tarihleri arasında 15 il 540 merkezde yapılan çalışmaya 20 yaş ve üzerinde 26499 kişi katılmış ve çalışma %92 katılım oranı ile bitirilmiştir. TURDEP-I (1997-1998) den itibaren geçen 12 yıllık süreçte erişkin nüfusumuzun yaş ortalaması 4 yıl artmıştır. Ortalama kadın ve erkek boyu 1'er cm artmış; kadınlarda kilo 6 kg , bel çevresi 6 cm, kalça çevresi 7 cm artmış; erkeklerde kilo 8 kg, bel çevresi 7 cm, kalça çevresi 2 cm artmıştır.

Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının % 13,7 'ye ulaştığı görülmüştür. Kentsel ve kırsal diyabet sıklığı arasında çok anlamlı bir fark kalmamıştır. Bilinen diyabet ve yeni diyabet oranları yakındır (%45 ve %55). Diyabet sıklığı erkeklerde kadınlara göre hafifçe daha düşük bulunmuş kadın ve erkek arasında çok anlamlı fark görülmemiştir. Erkeklerde açlıkta gizli diyabet, kadınlarda toklukta gizli diyabet oranı daha fazladır. Kentsel ve kırsal prediyabet arasında anlamlı fark kalmamıştır. Obezite sıklığı %32 bulunmuştur. Erkeklerde kilo fazlalığının kadınlarda obezitenin yaygın olduğu, genel olarak erişkin yaşlardaki Türk toplumunun 2/3'ü fazla kilolu veya obezdir. Hipertansiyon oranı %30'civarında olup kentsel-kırsal ve erkek-kadın farkı kaybolmuştur. Sonuç olarak Türkiye'de 12 yılda diyabet %90, obezite %44 artmıştır.

2.2.5. Patogenezi:

- ❖ Metabolik sendrom patogeneziinde şu faktörler sorumlu tutulmaktadırlar:
- ❖ Genetik faktörler
- ❖ İnsülin direnci
- ❖ Obezite
- ❖ Hipertansiyon
- ❖ Dislipidemi
- ❖ Vasküler anormallikler
- ❖ İnflamasyon
- ❖ Hiperandrojenizm

- ❖ Ürik asit
- ❖ Vitamin D eksikliği

Bu faktörlerin bir kısmının direkt olarak, bir kısmının ise insülin direncine neden olarak metabolik sendrom patogenezinde rol oynadıkları düşünülmektedir (76).

2.2.6.METABOLİK SENDROM BİLEŞENLERİ:

2.2.6.1. İnsülin Direnci:

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturmaması durumudur. Ya da insülinin metabolik etkilerine karşı direnç durumu olarak da adlandırılır. İnsülinin metabolik etkileri, endojen olarak üretilen glukozun baskılanması , periferik glukoz tutulumunun (ağırlıklı olarak kaslarda) ve glukoneogenezin uyarılması ve de yağ dokusundaki lipolizin baskılanması.

Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin arcılığı ile olan glukoz uptake'i azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normallere göre 1.5-2 kat yüksek bir seviye oluşur. (77)

Aşağıdaki Tablo-6 da Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin insülin direnci kriterleri verilmiştir.

Tablo: 6 Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği -MetS klavuzu- 2009

- Endojen veya ekzojen insuline karşı biyolojik yanıtsızlıktır. Genetik faktörler, fetal malnutrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi insülin direncine neden olur.
- Sağlıklı popülasyonda % 25, bozulmuş glukoz toleransında % 60 ve tip 2 DM'si olanlarda % 60-75 oranında insülin direnci görülür.
- Bu direnç, ö glisemiye sağlayabilmek için hiperinsülinemiyle karşılanmaya çalışılır.
- İnsülin direnci genelde hiperinsülinemiyle birlikte, fakat her zaman hiperglisemiyle birlikte seyretmez. Hiperglisemi, insülin direncinin ileri evresidir.
- Altın standart tanı yöntemi, öglisemik insülin klemp testidir. Pahalı ve zahmetli bir test olup, klinik pratikte kullanılmaz.
- Klinik pratikte en sık kullanılan yöntem HOMA formülüdür. Normal bireylerde HOMA değeri 2.7'den düşük olarak bildirilmektedir, 2.7'nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır.

[HOMA: açlık insülini (μ u/ml) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405]

2.2.6.2. Diyabetes mellitus:

Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin tanı klavuzu Tablo 7 de verilmiştir.

Tablo: 7 Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği – D.Mellitus kılavuzu-2009

- Her ne kadar tüm tip 2 diyabetiklerde insülin direnci olmasa da, aşikar DM veya bozulmuş glukoz toleransı varlığı metabolik sendromun tanı kriterlerinin ilk basamağını karşılar, ayrıca insülin direncinin olması aranmaz.
- Diabetes mellitus tanı kriterleri:
 - A. Açlık plazma glukoz değerlerine göre;
 - Açlık plazma glukozu <100 mg/dl = normal
 - Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl = bozulmuş açlık glukozu (BAG)
 - Açlık plazma glukozu $\geq$ 126 mg/dl = diabetes mellitus
 - B. OGTT değerlerine göre;
 - 2. saat plazma glukozu <140 mg/dl = normal
 - 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl = bozulmuş glukoz toleransı (BGT)
 - 2. saat plazma glukozu $\geq$ 200 mg/dl = diabetes mellitus
- Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde aşikar diabetes mellitus gelişme riski artmıştır ve bu hastalar “pre-diyabet” olarak tanımlanmaktadır.
- Tokluk hiperglisemisi, bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

2.2.6.3. Hipertansiyon:

Esansiyel hipertansiyonlu hastaların %25’de insülin direnci bulunmaktadır (94). İnsülin böbrek üzerine etkisini özellikle çıkan henle kulpunun kalın kolunda ve distal kıvrımlı tübüle bağlanarak göstermektedir (95). İnsülinin santral sempatik aktiviteyi arttırıp, böbrekten su ve tuz tutulumunu uyarmasıyla beklenen hipertansif etkisi, normal fizyolojik koşullar altında oluşturduğu periferik vazodilatasyona bağlı hipotansif etkisiyle dengelenmiştir. İnsulin direnci varlığında, periferik vazodilatör etkisine de direnç geliştiği için dengelenememiş vazopressor etkisiyle hipertansiyon oluşturduğu düşünülmektedir.

2.2.6.4. Dislipidemi:

Metabolik sendrom’da trigliserid (150 mg/dl) ve küçük-yoğun LDL yüksek, HDL-kolesterol (kadında 50 mg/dl, erkekte $\geq$ 40 mg/dl) düşük iken, LDL-kolesterol genellikle artmamıştır. Hipertrigliseridemi ve HDL düşüklüğü kardiyovasküler hastalık riskini arttırır.

2.2.6.5. Obezite (ve bel çevresi):

Artmış bel çevresi metabolik sendrom tanısında kullanılmaktadır (100,101). Abdominal obezlerde genellikle insülin direnci oluşmaktadır. Abdominal obezlerde insülin direnci ile metabolik sendrom arasındaki ilişki, alt obeziteye kıyasla daha güçlü bir korelasyon göstermektedir (101). Kalıtsal olarak insülin direnci olan Güney Asyalı kişilerde hafif veya orta derecede total obezite metabolik sendrom gelişmesine yetmektedir (102). Ayrıca insülin direnci olmayan kişilerde belirgin abdominal obezite oluşursa metabolik sendrom gelişebilmektedir. Bu bulgular vücuttaki yağ dağılımının özellikle abdominal bölgede olmasıyla, metabolik sendrom etyolojisinde önemli rol oynadığı fikrini desteklemektedir (103).

Obezlerde yağ hücresi lipoproteinlipaz aktivitesi, obez olmayanlara göre çok yüksektir. Bu nedenle yağ asitlerinin trigliserit şeklinde depolanması artmıştır(107,116). Yağ hücresinin 3 ana görevi vardır:

1. Metabolizma fazlası enerjiyi, trigliseritlere çevirerek depolamak
2. İhtiyaç durumunda depo trigliseritleri yağ asidine dönüştürerek kana vermek
3. Sinirsel ve hormonal yolla metabolik kontrolü sağlamak

Yağ hücrelerinden enerjinin, salgıladığı hormon ve sitokinlerinin dolaşıma geçişi hormonsal sinyallerle kontrol edilir. Yağ hücresine insülin, adrenalin, noradrenalin ve kortizol gibi maddeler etki ederek onun fonksiyonunu düzenlerler(117,119). Yağ hücresinden salgılanan leptinin keşfiyle yağ hücresinin sinir sistemini etkilediği de saptanmıştır (108,110,122). Çünkü leptin reseptörü, en çok besin alımının kontrolü ile ilgili merkezlerde (hipotalamusta) bulunmuştur(107,108,116). Yağ dokusu bir endokrin organ olarak da görev yapmaktadır. Yağ hücresinden leptin den başka, resistin, tümör nekrosis faktör-alfa (TNF α), Adiponektin, Adipsin, Interlökin-6 (IL-6), Plazminojen aktivatör protein-1 (PAI-1), Transforming büyüme faktörü-beta (TGF β), Anjiotensinojen, Asilation-stimulating protein (ASP), İnsülin benzeri büyüme faktörü(IGF-I), Prostoglangin-I $_2$ (PGI $_2$), Prostoglandin-F $_2$ alfa (PGF $_2\alpha$) gibi çok sayıda protein salgılandığı saptanmıştır. Yağ hücresine etki eden hormonlar ve salgılanan ürünler tablo 8 de verilmiştir.

Tablo-8:Yağ hücresine etki eden hormonlar ve salgılanan ürünler (104,105,106,109,115,117,118,121,123,124) .

Yağ hücresinden salgılanan ürünler ve fonksiyonları	
Leptin	Enerji homeostozisini düzenler ve vücut yağ dokusu hakkında hipotalamusa bilgi verir.
Resistin	İnsülin direnci ve periferik doku insülin hassasiyeti ile ilgili olabilir.
TNF β	İnsülin reseptör sinyaline karışır ve obezlerde insülin direnci gelişimine neden olur.
Adiponektin	Ailevi hiperlipidemi patogeneğinde yer alır ve insülin direnci ile ilişkilidir.
Adipsin	Yağ dokusu metabolizmasından sorumludur.
IL-6	Vücut savunmasında ve glukoz, yağ metabolizmasında yer alır.
PAI-1	Fibrinolitik sistemin en önemli inhibitörüdür.
TGF β	Proliferasyon,diferansiasyon ve apoptosis gibi biyolojik cevapları düzenler.
Anjiotensinojen	Kan basıncı ve elektrolit homeostasisinde düzenleyici rol alan anjiotensin-II nin öncü maddesidir.
ASP	Trigliserit sentez hızını artırır .
IGF-I	Hücrelerde proliferasyonu stimüle eder ve büyüme hormonunun etkisine aracılık eder.
PGI ₂ ve PGI ₂ α	İnflamasyon, pıhtılaşma, ovulasyon, menstruasyon ve asit sekresyonu gibi düzenleyici fonksiyonlarda yer alır.
MIF	İnflamasyon öncesi süreçlerde ve immünitenin düzenlenmesinde yer alır.

Yağ hücresinden salgılanan TNF α , resistin, adiponektin; PPAR γ 'nın transkripsiyonel olarak kontrolü altındadır ve beslenme ile obezite arasındaki ilişkiyi düzenler. Yağ hücresi ile karaciğer hücrelerinde, glukoz ve yağ asitlerinden trigliserit sentezi (lipogenez) ve depolanması insülin tarafından stimüle edilir. İnsülin yağ hücresinde yağ hücre membran lipoprotein lipaz aktivitesini ve hücre içine yağ asidi girişini artırır. Yağ hücresinde trigliseritlerin yıkımı (lipoliz) adrenalin ve noradrenalinin hormon duyarlı lipaz enzimini aktive etmesiyle olur. Böylece yağ asitlerinin dolaşıma geçmesi sağlanır. Egzersizde ve stres halinde plazma serbest yağ asidi miktarı 5-8 kat artar. Yağ asitlerinin kana geçmesini uyaran ve sağlayan diğer maddeler arasında büyüme hormonu, kortizol, tiroksinde sayılabilir. Yağ hücresine lipolitik ve lipojenik etkide bulunan maddeler tablo 9 da verilmiştir.

Tablo-: 9 Yağ hücresine lipolitik ve lipojenik etkide bulunan maddeler (111,112)

Yağ Hücresinde	
Lipolizi stimüle edenler	Lipogenezi stimüle edenler
Leptin	İnsülin
GH	Adipsin
ACTH	Glukagon
β 1, β 2 β 3 adrenerjik uyarıcılar	IGF-I ve II
TSH	Anjiotensin II
Tiroksin	α 2 adrenerjik uyarıcılar
Nikotinik ajanlar	Kortizol

Yağ dokusu ve salgıladığı maddeler ile ilgili genel bilgilere bir bakacak olursak;

- ❖ Yağ dokusu bir endokrin organ gibi sitokin üretimi ile sempatik sistem stimulanı olarak çalışır.
- ❖ Yağ dokusunda leptin, TNF α ve IL-6 üretimi noradrenalin ve adrenalin tarafından düzenlenir.
- ❖ Leptin, adiponektin ve resistin sadece yağ dokusundan salgılanır.
- ❖ Yağ hücresinden salgılanan TNF α ve IL-6 lenfositlerdende salgılanır.
- ❖ Yağ hücresinden salgılanan TNF α , IL-6, leptin fonksiyonel ve yapısal benzerlikler gösterirler:
 - ❖ 1.Reseptörleri benzer olup hücre içi JAK/STAT yolagını kullanır.
 - ❖ 2.Büyüme faktörü özelliğindedir.
 - ❖ 3,Plazmada belirli bir kan seviyesi oluşturlar.
- ❖ Obezlerde leptin, resistin, TNF α ve IL-6 plazma düzeyleri artarken adiponektinin azalmaktadır.
- ❖ Resistin, TNF α hücrelerde glukoza karşı toleransı bozarken leptin ve adiponektin hipoglisemi oluşturmaktadırlar.
- ❖ Leptin, IL-6, TNF α , ASP, IGF-1, PG, Aguti protein gibi yağ hücresinden salgılanan maddelerin yağ hücresi membranında da reseptörleri vardır. (104,105,107)

2.2.6.5.1. Yağ Hücresi Salgı Ürünleri:

2.2.6.5.1.1. Adiponektin:

Adipoz doku tarafından sentezlenen 247 aminoasitten oluşan ve 30 kDa büyüklüğünde olan adiponektin, diğer isimleriyle; GBP28, adipoQ, ACRP30 kollagen VIII ve kompleman C1 benzeri bir plazma proteindir. Koroner arter hastalığında plazma adiponektin düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca erkek bireylerde, kan basıncı yüksek olduğunda, obezite ve tip II diabetes mellitus gibi kardiyovasküler hastalığa ilişkin bazı risk faktörleri ile de ilişkili bulunmuştur(131,132,138,144). Klinik Çalışmalar; Plazma adiponektin düzeylerinin yalnızca obez hastalar arasında değil (131), aynı zamanda tip 2 diabetes mellitus (137) ve koroner arter hastalığı (133) gibi sıklıkla obezite ile ilişkili olan bazı hastalıklarda da azaldığı gösterilmiştir. plazma adiponektin konsantrasyonlarının; plazma glukozu, insülin ve trigliserid düzeyleri ve vücut kütle indeksi ile negatif; plazmadaki HDL kolesterol düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir(137).

2.2.6.5.1.2. Leptin

Leptin; yağ hücresinden salgılanan ve negatif feedback mekanizma ile hipotalamusa etki ederek besin alımını baskılayan ve enerji harcanmasını arttıran hormondur.

Leptinin fizyolojik etkileri: (104,105,107,109,1117,126,127,129)

- ❖ 1.İstah ve vucut ağırlığının düzenlenmesi(hipotalamusa etkiyle)
- ❖ 2.Değişik hücreleri, sitokin gibi, Ob-Rb aracılığı ile stimüle ederek proliferasyon, farklılaşma, canlılık, fagositozu arttırır.
- ❖ 3.Kan basıncı homeostazisinde NO salgılanmasını baskılar, ayrıca sempatik aktiviteyi arttırarak etkin olur.
- ❖ 4.Hipotalamo-Hipofiz-Gonadal aks da üreme için enerji depolamaya aracılık eder.
- ❖ 5.Anjiogenezi stimüle eder,yara iyilesmesini uyarır hematopoez ve immün sistemi modüle eder.
- ❖ 6. Yüksek dozlarda renal tübüler hücrelerde diürez ve natriürezi arttırır.

2.2.6.5.1.3. Resistin:

Resistin yağ hücresinde bol miktarda bulunan ve salgılanan hormon olup, obezite ve tip II diyabet ile bağlantılıdır. (106,117,118,120). Resistin negatif feedback mekanizma ile periferik etki ederek vücut yağ kitlesini düzenliyor olabilir (106).

2.2.6.5.1.4. IL-6:

Yağ hücresinden salgılanan insülin duyarlılığını etkileyen sitokinlerdendir. IL-6 bir çok immun hücre (fibroblast, lökositler, endokrin hücreler, miyositler, endotel hücreler) tarafından üretildiği gibi yağ hücresinden de diğer hücrelere oranla daha fazla üretilir. IL_6 yağ hücre fonksiyonlarını otokrin ve parakrin olarak düzenler (115,126). Viseral yağ hücresinden salgılanan IL-6 portal yolla karaciğere ulaşarak hepatik trigliserid oluşumunu ve sekresyonunu, prokoagulan madde sentezini artırır. Hipertrigliseridemiye neden olmaktadır. Viseral yağ dokusu deri altı yağ dokusuna oranla 2-3 kat daha fazla IL-6 üretir (107). Plazmada vücut yağ kitlesiyle orantılı şekilde bulunur.

2.2.6.5.1.5. TNF α :

İlk kez makrofajlardan salgılandığı saptanan, immun mekanizmaları ayarlayan TNF α yağ hücresinden de salgılanan bir sitokindir (107,128). TNF α hedef dokuların insülin'e olan duyarlılığına etki eder (104,115,117,129). Dolasındaki kısmının en büyük kaynağı yağ dokusudur. Viseral yağ dokusunda üretimi deri altı yağ dokusuna göre 67 kat daha azdır. Obezlerde kilo kaybıyla miktarı azalır. Yağ hücre kültürlerinde insülin'in etkisini bloke ettiği görülür (107,109,120).

2.2.6.5.1.6. Adipsin

Yağ hücresinden salgılanan serin özellikli, insan da kompleman faktör-D olarak bilinen bir sitokin proteindir. Yağ dokusu metabolizması ve kompleman yolları arasındaki ilişkiyi sağlar (104,107).

2.2.6.6. Koroner Arter Hastalığı:

Metabolik sendrom erken oluşan ateroskleroz için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendromlu hastalarda KAH riski 3 kat artmıştır.

Kardiyovasküler mortalite metabolik sendromlu hastalarda %12 iken, metabolik sendromu olmayanlarda bu oran %2.2 dir.

2.2.6.7. Non-alkolik Karaciğer Yağlanması:

İnsulin direnci karaciğerde basit yağ birikiminden (hepatosteatoz), transaminaz yüksekliği (steatohepatit), hatta siroza kadar uzanabilen bir seyir izler. Obezlerin % 75’inde hepatosteatoz, % 20’inde steatohepatit, % 2’sinde siroz gözlenir (146).

2.2.6.8. Polikistik Over Sendromu:

İnsulin direnci ile ortaya çıkan kronik anovulasyon ve hiperandrogenizmle karakterizedir. % 40 olguda bozulmuş glukoz toleransı veya aşikar DM görülür (147,148). Erken yaşlarda kardiyovasküler hastalık görülme riski artmıştır (149,150).

2.2.6.9. Subklinik İnflamasyon

MetS’un düşük dereceli sistemik bir inflamatuvar süreç olduğuna ve immün sistemin aktivasyonuna dair ipuçları bulunmaktadır. Akut faz proteinlerinin sentezleri IL- 6 ve TNF - α gibi sitokinlerin uyarısı altında gerçekleşir. C-reaktif protein düzeyleri, abdominal obezite, trigliserid yüksekliği, HDL-düşüklüğü ve kan glukozu gibi metabolik sendrom bileşenleriyle korelasyon gösterir. Bu akut faz cevabının, zeminde varolan bir subklinik inflamasyonu yansıttığı ve bu sürecin progresif olarak DM ve ateroskleroz gelişiminden, hatta plak rüptüründen sorumlu olduğu düşünülmektedir (151,152).

2.2.6.10. Endotel Disfonksiyonu:

Vasküler endotel, normal koşullar altında birbirini dengeleyen vazodilatör (nitrik oksit) ve vazokonstriktör (anjiyotensin II) faktörler salan aktif endokrin bir organdır. Vasküler endotelin bu iki fonksiyonu arasındaki dengenin kaybı endotel disfonksiyonu olarak tanımlanır (156). Metabolik sendromun klinik belirtileri ortaya çıkmadan önceki dönemlerde endotel disfonksiyon geliştiği gösterilmiştir (153). Endotel disfonksiyonunun tayini için en sık başvuru noninvazif yöntem, brakiyal arter de akıma bağlı dilatasyonun doppler US ile ölçümüdür.

2.2.6.11. Hiperkoagülabilité:

İnsülin direnci; plazminojen aktivator inhibitör-1, koagulan sistem bileşenleri (faktör-VII, faktör-VIII ve von-Willebrand faktör) ve fibrinojen düzeylerini yükselterek makrovasküler hastalık riskini artırır (153,154).

2.2.7. METABOLİK SENDROM TANI KRİTERLERİ:

Çeşitli organizasyonlar metabolik sendromu klinik pratige sokmak için, sendromun tanısı yönünde basit kriterleri formülize ettiler(Tablo 10)

Tablo:10: Farklı kurumların Metabolik Dendrom tanı kriterleri:

	WHO (1998)	EGIR (1999)	ATPIII (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)
Kullanılan Terim	Metabolik Sendrom	İnsülin Direnci Sendromu	Metabolik Sendrom	İnsülin Direnci Sendromu	Metabolik Sendrom
Zorunlu Kriter	Glukoz intoleransı, DM ve/veya insülin direnci	İnsülin direnci Veya hiperinsülinemi		Özel risk faktörlerinden En az biri	Santral obezite (etnik-spesifik cutoff değerleri)
Ek Faktörler	Aşağıdaki 6 faktörden 2 veya daha fazlası	Aşağıdaki 4 faktörden 2'si	Aşağıdaki 5 faktörden 3 veya daha fazlası	Aşağıdaki faktörlerden 2 veya daha fazlası	Aşağıdaki 4 faktörden herhangi 2'si
Vücut Ağırlığı	Abdominal obezite Bel/kalça oranı: >0.9 erkek >0.85 kadın Ve/veya BMI>30kg/m ²	Santral obezite: Bel çevresi ≥94cm erkek ≥80cm kadın	Abdominal obezite Bel çevresi >102cm erkek >88cm kadın		
Lipid	Yüksek TG (≥150mg/dl) ve/veya düşük HDL: (<35mg/dl erkek, <39mg/dl kadın)	Dislipidemi: TG>177mg/dl HDL <40mg/dl Veya Dislipidemi için tedavi alması	Yüksek TG ≥150mg/dl veya yüksek TG için tedavi alması düşük HDL:<40mg/dl erkek, <50mg/dl kadın veya düşük HDL için tedavi alması	TG >150mg/dl, HDL:<40mg/dl erkek <50mg/dl kadın	Yüksek TG ≥150mg/dl veya yüksek TG için tedavi alması düşük HDL:<40mg/dl erkek, <50mg/dl kadın veya düşük HDL için tedavi alması
Kan Basıncı	Yüksek KB: SKB≥160mmHg DKB≥90mmHg, Daha sonra ≥140/90mmHg olarak modifiye edildi.	Yüksek KB: SKB≥140mmHg DKB≥90mmHg Veya hipertansiyon için tedavi alması.	Yüksek KB: SKB≥135mmHg DKB≥85mmHg Veya hipertansiyon için tedavi alması.	Yüksek KB: SKB>130mmHg DKB>85mmHg	Yüksek KB: SKB≥135mmHg DKB≥85mmHg Veya hipertansiyon için tedavi alması
Glukoz	Zorunlu kritere bakınız	Hiperглиsemi: Açlık plazma glukozu: ≥110mg/dl, no-diyabetik	Yüksek açlık glukozu: ≥110mg/dl Veya yüksek glukoz için	Plazma glukozu: Açlık plazma glukozu: 110-125mg/dl OGTT(75gr) 2.saat: 140-200mg/dl	Yüksek açlık glukozu: ≥100mg/dl Veya eski tip 2 DM tanısı
Diğer	Mikroalbuminüri				

2.2.8. TEDAVİ:

❖ Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin Metabolik Sendrom Klavuzundaki Tedavi Önerisi:

Metabolik sendrom tedavi hedefleri; insülin direncine neden olan risk faktorlerinin yaşam şekli değişiklikleri ile kontrol altına alınması ve gerekli koşullarda klinik hedeflere ulaşmak amacıyla ilaç tedavisinin başlanmasıdır. Yaşam tarzı değişikliği dışında, metabolik sendromu tedavi edebilecek tek bir ajan söz konusu değildir. En uygun tedavi yöntemi, kilo kaybının temini ve düzenli egzersiz için yaşam şekli değişikliğinin sağlanması, sağlıklı beslenme ve sigaranın kesilmesidir.



Tablo: 11 Türkiye Edokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin Metabolik Sendrom Klavuzundaki Tedavi Önerisi

Kilo kaybı	• %5-10'luk kilo kaybı bile metabolik sendromun tüm bileşenlerini kontrol altına alabilir. • %7'lik kilo kaybı ile birlikte düzenli fizik aktivite 4 yıl içinde Tip 2 DM gelişme riski %50 azaltmaktadır. • Total kalonin % 10'undan azı poliansatüre, % 20'sinden azı ise monoansatüre yağlardan oluşmalıdır. Karbohidratlar total kalonin %50-60'ını, proteinler ise %15'ini oluşturmaktadır. Diyet 20-30 gram kadar lif içermelidir. • Diyet önerilerine uyum için davranış tedavisi ve uzun süreli takip gerekir.
Fizik aktivite	• Düzenli fizik aktivite insülin direncini düzelterek glukoz, lipid ve kan basıncı kontrolünü sağlar ve kardiyovasküler fonksiyonları düzeltir. • Kilo alımının engellenmesi için düzenli olarak hergün 45-60 dakika fizik aktivite yapılmalıdır. Kardiyovasküler risk azalması için ise günde 10000 adım atılması önerilmektedir
İnsülin direnci	• Metformin insülin direncini düzeltir. Anti-hiperghisemik etkilerine ek olarak iştahı azalttığı için kilo kaybı sağlar. Serum lipidleri üzerinde olumlu etkileri vardır. Değişik dokularda kanser gelişimini azaltmaktadır. • Glitazonlar ise PPAR-g reseptörlerinin aktivasyonunu sağlayarak insülin direncini düzeltirler. Lipidler üzerinde olumlu etkileri vardır. Subkutan yağ dokusunda artış oluşturmaya karşın visseral yağ dokusunda artış yapmazlar. Ödem ve kilo alma gibi yan etkileri vardır. Kalp yetmezliğinde kullanılmamalıdır. Koroner arter hastalığı ve osteoporozu olanlar dikkatle izlenmelidir. • DM olmayan metabolik sendromlu hastalarda metformin ve glitazonların kullanımı için ülkemizde henüz onay yoktur.
Tip 2 diabetes mellitus	• Metabolik sendromlu hastalarda diabetes mellitusün tedavisinde ilk seçilecek ilaçlar insülin direncini azaltanlar olmalıdır. Hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamaması durumunda diğer ilaçlarla kombinasyon tedavilerine geçilebilir. • Metformin ve akarboz hariç tip 2 DM tedavisinde kullanılan ilaçların kilo alımına neden olabileceği unutulmamalıdır.
Dislipidemi	• Fibratlar serum trigliseridlerini azaltıp, HDL'yi yükselterek kardiyovasküler risk faktörlerini kontrol ederler. • Aşkar DM ve KAH varlığında statinler hedef LDL düzeyine ulaşmada etkilidirler. • HDL düşüklüğünü kontrol etmede sigara kesilmesi ve düzenli egzersiz en etkili yöntemdir
Obezite	• Yaşam tarzı değişikliği ile ilk 3-6 ayda %5-10 kilo kaybı sağlanamazsa sibutramin ve/veya orlistat kullanılabilir. • Morbid obez olgularda cerrahi tedavi uygulanabilir.
Hipertansiyon	• Diyetle tuz kısıtlanmalıdır. • ACE inhibitörleri ve anjiotensin II reseptör antagonistleri insülin sensitivitesini artırdıkları ve Tip 2 DM gelişimini önlediklerinin yanı sıra kardiyoprotektif ve renoprotektif etkileri nedeniyle metabolik sendromda kullanılırlar. • Kalsiyum kanal blokerleri ve alfa-blokerler metabolik sendromun diğer bileşenleri üzerinde olumsuz etki göstermeden hipertansiyonu kontrol ederler. • Tiazid diüretiklerin dislipidemik ve hiperghisemik yan etkileri, beta-blokerlerin ise kilo alımına neden olmaları ve HDL düşüklüğüne yol açmaları tedavide göz önünde bulundurulmalıdır.
Antiinflatuar tedavi	• Aşkar tip 2 DM veya koroner arter hastalığı gelişmiş tüm bireylerin asetilsalisilat (75-150 mg/gün) kullanması önerilmektedir.

Gastrointestinal Sistemin sık görülen hastalığı olan GÖRH'ün ve kılalar arası epidemi olarak kabul edilen MetS'un erişkin toplumlarda sıklıklarının giderek artması göz önüne alındığında GÖRH ve MetS' arasında ilişki olup olmadığını araştırmak ve GÖRH'ün MetS'un bir parçası olup olmadığını belirlemek için bu çalışmayı planladık.

3. MATERYAL VE YÖNTEM:

Bu çalışma retrospektif bir çalışmadır. Ekim 2006- şubat 2011 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Gastroenteroloji Bölümü reflü polikliniğine reflü semptomları ile başvuran ve gastroözofagial reflü tanısı konulan hastalar alındı. Bu hastalarda metabolik sendrom kriterleri araştırıldı. Bu hastalarda 8-10 saat açlıktan sonra kanda glukoz, insülin ($\mu\text{m/ml}$), c-peptid($\mu\text{m/ml}$), HbA1c (%), total kolesterol (mg/dl), LDL (mg/dl), HDL (mg/dl), Trigliserid (mg/dl) düzeylerine bakıldı. Poliklinik şartlarında hastaların boyu (metre), kilosu (kg), bel çevresi (cm) ölçüldü. VKİ (vücut kitle indeksi) kilogram olarak ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle elde edildi (kg/m^2). İnsülin direnci hesaplanırken klinik pratikte en çok kullanılan HOMA formülü kullanıldı [HOMA: Açlık insülin ($\mu\text{u/ml}$) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405 ve $2,7 > \text{insülin direnci}$ var demektir]. Amerikan Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III-2011) metabolik sendrom tanımlanması kullanıldı. Abdominal obezitede ATP III'de yer alan bel çevresi $>102\text{cm}$ erkek, $>88\text{cm}$ kadın yerine 2009 yılında Türk Endokrinoloji Derneğinin MetS kriteri olarak belirlediği Avrupa standartları (kadın $>80\text{cm}$, erkek $>94\text{cm}$) alındı. Hipertrigliseridemi için $\geq 150\text{mg/dl}$ veya tedavi alması, düşük HDL için ($<40\text{mg/dl}$ erkek, $<50\text{mg/dl}$ kadın), yüksek kan basıncı için (SKB: $\geq 130\text{mmHg}$, DKB $\geq 85\text{mmHg}$), yüksek açlık glukozu olarak (AKŞ ≥ 110 veya tedavi alması) olarak değerlendirildi.

3.1. ARAŞTIRMA EVRENİNİN SEÇİMİ:

Ekim 2006- şubat 2011 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Gastroenteroloji Bölümü reflü polikliniğine reflü semptomları ile başvuran ve gastroskopileri olan ve bunlara göre gastroözofagial reflü hastalığı tanısı konulan proton pompa inhibitörü kullanmayan hastalar alınmıştır. Kontrol grubu ise Ocak 2012- haziran 2012 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Gastroenteroloji polikliniğine dispeptik yakınmalarla başvuran, reflü semptomları olmayan, üst GİS endoskopisi yapılmış ve hiatal hernisi olmayan hastalar arasından alınmıştır.

3.2. BİREYLERİN BELİRLENMESİ:

18 yaş üstü erişkin hastalar alınmıştır. Gastrointestinal cerrahi geçirenler, gebeler ve malignitesi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLERİN BELİRLENMESİ

Reflü ve kontrol gurubu için elde edilen veriler SPSS 13.0 analiz edildi. Sürekli değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov Smirnov kullanılarak test edildi. Reflü hasta gurubu ile kontrol gurubu arasındaki karşılaştırmalarda dağılımı normal olan sürekli değişkenler için simple t testi, her iki gruptaki kategorik veriler Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Reflü hastaları eroziv (özofajitli) ve noneroziv (NERH) reflü hastaları olmak üzere ikiye ayrıldı. Kontrol gurubu ile normal dağılımlı sürekli değişkenler One-Wy ANOVA testi, dağılımı normal olmayan sürekli değişkenler için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonucunda anlamlı bulunan veriler için Mann-Whitney U testi ile ikişerli karşılaştırmalar yapılarak Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Üç gruptaki kategorik veriler Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Anlamlı çıkan veriler için Fisher Exact testi kullanılarak yapılan ikişerli karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulandı. $P<0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR:

4.1. REFLÜSÜ OLAN HASTA GRUBU İLE KONTROL GRUBUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Gastroesophageal reflü hastalığı tanısı konulan yaş ortalaması 45,6 olan 75 reflü hastası ile yaş ortalaması 39,63 olan 41 kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. (tablo:12)

Tablo: 12 Reflü hastaları ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet karşılaştırılması

	KONTROL(n:41)	REFLÜ(n:75)	P değeri
Yaş (yıl)	39,63	45,65	0,6*
Cinsiyet (erkek /kadın)	17(%41,5)/24 (%58,5)	36(%48 / 39 (%52)	0,499**

*:Kruskal Wallis Testi

** :Ki-kare Testi

Her iki grupta (reflü-kontrol) VKİ (vücut kitle indeksi), bel çevresi ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında reflü hastalarında kontrol grubuna göre VKİ, bel çevresinin daha fazla olduğu, TKL veTG düzeylerinin kontrol grubuna göre reflü hastalarında anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. (tablo: 13)

Tablo:13 Reflü hastaları ve kontrol grubunda VKİ, bel çevresi ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

	KONTROL(n:41)	REFLÜ (n:75)	P değeri
VKI (kg/m²)	26,9±6,1	27,9±4,4	0,040*
Bel çevresi (cm)	94,6±13,1	98,0±9,2	0,001*
LDL (mg/dl)	114±36	127±38	0,719*
TKL(mg/dl)	178 (102-288)	201(124-356)	0,015**
HDL (mg/dl)	44,5 (27-78)	46,5 (25-82)	0,156**
TG(mg/dl)	115(50-372)	138(37-369)	0,017**
AKŞ (mg/dl)	93 (69-134)	95(78-119)	0,058**
HOMA	1,96 (0,45-7,31)	2,36 (0,41-7,82)	0,59**

*: Independent Sample T Testi

** : Mann-Whitney U Testi

VKİ: vücut kitle indeksi, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, TKL: total kolesterol, TG: trigliserid, AKŞ: açlık kan şekeri, HOMA: insülin direncini hesaplanan formül.

Reflü hastaları ve kontrol grubunda diyabet, hipertansiyon, yüksek bel çevresi, metabolik sendrom olup olmamasına göre yapılan karşılaştırmada reflü hastalarında hipertansiyon ve yüksek bel çevresi daha sık olduğu saptandı. (tablo: 14)

Tablo: 14 kontrol grubu ile hasta grubu arasındaki diyabet, hipertansiyon, insülin direnci,yüksel bel çevresi, metabolik sendrom var olup olmadığının karşılaştırılması.

	KONTROL (n:41)	HASTA (n:75)	P değeri*
Diyabet (var/yok)	2-49 (%4,9-%95,1)	9-65 (%12,2-%87,8)	0,203
Hipertansiyon(var/yok)	1 (%2.4) -40(%97,6)	13(%17.6)-62(%82,4)	0,017
İnsülin direnci(var/yok)	10/30 (%25-%75)	19-48 (%28,4-%71,6)	0,705
Artmış Bel çevresi(var/yok)	26-15 (%63,4-%36,6)	64-11 (%85,3-%14,7)	0,007
Metabolik sendrom(var/yok)	10-31 (%24,4-75,6)	20-55 (%26,7-%73,39)	0,789

*Ki-kare Testi

4.1. KONTROL GRUBU İLE NERH (NON ERZİV REFLÜ HASTALIĞI) ve EROZİV REFLÜ HASTALIĞI (ÖZOFAJİTLİ) OLAN GRUPLAR ARASINDA KARŞILAŞTIRMA

Reflü hastaları kendi içerisinde NERH (noneroziv reflü hastalığı) ve eroziv reflü hastalığı (özofajitli) olarak 2 gruba ayrılıp kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 3 grup arasında yaş ve cinsiyet açısından fark izlenmedi. (tablo:15)

Tablo:15 kontrol-NERH- özofajitli hasta gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımının karşılaştırılması.

	KONTROL(n:57)	NERH (n:18)	ÖZOFAJİT(n:41)	P değeri
Yaş (yıl)	41 (23-87)	44 (24-58)	43 (22-60)	0,166*
Cinsiyet (E/ K)	17(%42)/24(%58)	5(%28)/13(%72)	31(%54)/26(%46)	0,113**

*:Kruskal Wallis Testi

** :Ki-kare Testi

Yine 3 grupta VKİ (vücut kitle indeksi), bel çevresi ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında; VKİ (vücut kitle indeksi), bel çevresi için anlamlı fark izlenmedi. Laboratuvar parametrelerinden 3 grup arasında TG, TKL anlamlı fark izlendi. Anlamlı fark izlenen TG, TKL hangi gruplar arasında fark olduğunu tespit etmek için Mann-Whitney U Testi kullanılarak ikişerli karşılaştırmalar yapıldı. Bonferoni düzeltmesi ile TKL de sadece kontrol grubu ile özofajitli hastalar arasında sınırda anlamlı fark izlendi (p=0,018). TG de bonferoni düzeltmesi ile sadece kontrol gurubu ile özofajitli hastalar arasında anlamlı fark izlendi (p=0,012). (tablo: 16)

Tablo: 16 kontrol grubu- NERH- özofajitli hasta gruplarında VKİ, bel çevresi, laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n:41)	NERH (n:18)	Özefagit (n:57)	P değeri
VKI(kg/m ²)	26,95±6,14	27,47±4,9	28,11±4,25	0,535+
BEL ÇEVRESİ(cm)	94,6±13,1	97,4±9,8	98,2±9,1	0,252+
LDL(mg/dl)	115±36	129±44	126±36	0,233+
TKL(mg/dl)	178 (102-288)	204 (125-356)	200 (124-332)	0,049*++
TG(mg/dl)	115 (50-372)	132 (45-307)	140 (37-369)	0,048**++
HDL(mg/dl)	44,5 (27-78)	47,6 (27-82)	46,2 (25-33)	0.295++
AKŞ(mg/dl)	93 (69-134)	95 (79-119)	95 (78-117)	0,166++
HOMA	1,96 (0,45-7,31)	2,39 (0,9-7,8)	2,35 (0,4-7,2)	0,165++

+ :Independent Sample T Testi

++: Mann-Whitney U Testi

Kruskal-Wallis Testi

*:Mann-Whitney U testi ile yapılan Bonferoni düzeltmesi ile sadece kontrol grubu ile özofagit arasında (p:0,018) sınırdaki bir anlamlılık izlendi.

**: Mann-Whitney U testi ile yapılan Bonferoni düzeltmesi ile sadece kontrol grubu ile özofajit arasında (p:0,012) anlamlı fark izlendi

(VKİ: vücut kitle indeksi, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, TKL: total kolesterol, TG: trigliserid, AKŞ: açlık kan şekeri, HOMA: insülin direnci hesaplanan formül.)

Diyabet, hipertansiyon, insülin direnci, yüksek bel çevresi, metabolik sendrom açısından 3 gurubta yapılan karşılaştırmada hipertansiyon ve yüksek bel çevresi açısından anlamlı fark saptandı (tablo:17). Farkın hangi gruplar arasında olduğunu tespiti açısından ikişerli karşılaştırmalar yapıldı. Bonferroni düzeltmesi ile hipertansiyonun NERH li(non eroziv reflü hastalığı) hasta gurubunda kontrol gurubuna göre daha anlamlı olduğu izlendi (p=0,002). (tablo: 18) Bonferroni düzeltmesi ile artmış bel çevresi eroziv reflü hasta (özofajit) grubunda kontrol gurubuna göre anlamlı olarak farklı izlendi (p=0,009). (tablo: 19)

Tablo: 17 kontrol grubu- NERH- özofajitli hasta gruplarının karşılaştırılması.

	KONTROL (n:41)	NERH (n:18)	ÖZEFAJİT (n:57)	P değeri
Diyabet (var/yok)	2-39 (%4,9-%95,1)	3-15(%16,7-%83,3)	6-50 (%10,7-%89,3)	0,337
Hipertansiyon(var/yok)	1-40 (%2,4-%97,6)	6-12(%33,3-%66,7)	7-49 (%12,5-%87,5)	0,004*
İnsülin direnci(var/yok)	10-30 (%25-%75)	5-10(%33,3-%66,7)	14-38 (%22,8-%77,2)	0,825
Metabolik sendromu (var/yok)	10-31 (%24,4-%75,6)	7-11(%38,9-%61,1)	13-44(%22,8-%77,2)	0,383
Artmış Bel çevresi (var/yok)	26-15 (%63,4-%36,6)	15-3(%83,3-%16,7)	49-8(%86-14)	0,025

Ki-kare Testi

*:Fisher Exact Testi ile ikişerli karşılaştırmalar yapılarak Bonferroni düzeltmesi ile yapılan analizde NERH li hastalarda kontrol ve özofajitli hasta grubuna göre hipertansiyon sıklığı daha yüksek olduğu bulundu (p=0,002).

Tablo: 18 NERH –özofajitli gruplar arasında hipertansiyon ve bel çevresinin karşılaştırılması.

	NERH (n:18)	Özofajit (n:57)	P değeri
Hipertansiyon (var/yok)	6-12 (%33,3-%66,7)	7-49 (%12,5-%87,5)	0,043
Bel çevresi (var/yok)	15-3 (%83,3-%16,7)	49-8 (%86-%14)	0,783

Ki-kare Testi

Tablo:19 kontrol grubu ile özofajit grubu arasında hipertansiyon ve bel çevresi karşılaştırılması

	Kontrol (n:41)	Özofajit (n:57)	P değeri
Hipertansiyon (var/yok)	1-40 (%2,4-%97,6)	7-49 (%12,5-%87,5)	0,076
Bel çevresi (var/yok)	26-15 (%63,4-%36,6)	49-8 (%86-%14)	0,009

Ki-kare Testi

Tablo:20 kontrol grubu ile NERH grubu arasında hipertansiyon ve bel çevresinin karşılaştırması

	Kontrol (n:41)	NERH (n:18)	P değeri
Hipertansiyon (var/yok)	1-40 (%2,4-%97,6)	6-12 (%33,3-%66,7)	0,002
Bel çevresi (var/yok)	26-15 (%63,4-%36,6)	15-3 (%83,3-%16,7)	0,126

Ki-kare Test



5.TARTIŞMA:

Metabolik sendromun bileşeni olan ve VKİ (vücut kitle indeksi) >30 olarak tanımlanan obezite, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), Avrupa ve Asya'nın birçok bölgesinde epidemik oranlara yükselmiştir. ABD'de 2003-2004 yıllarında yapılan NHANES çalışmasında obezite 20-74 yaş arası erişkinlerde %32.9 a yükselmiştir. Ülkemizde 2010 yılında yapılan TURDEP II çalışmasının sonuçlarına göre Türk erişkin nüfusunun 2/3 ü aşırı kilolu ve obezdir. GÖRH'nın semptom ve komplikasyonlarının yaygınlığı ABD , Batı Avrupa ve İskandinav ülkelerinde artmıştır (168). Görülme sıklığı giderek artan bu iki hastalık arasında ilişki olup olmadığını araştıran bir çok çalışma mevcuttur, fakat sonuçlar çelişkilidir(5-12). Bazı çalışmalarda ilişkili olduğu bildirilirken (5-11), geniş hasta sayısına sahip İsveç çalışmasında ilişki gösterilmemiştir (9).

Obezite ile eroziv reflü hastalığı arasında anlamlı ilişki olduğunu; Chang (1997), Wilson (1999), Ruhl (1999), Furukawa (1999), Labenz (2004), Hample (2005) yaptıkları çalışmalarda göstermiştir (170,173,174,176). Japonya'da yapılmış sadece 1 çalışmada anlamlı ilişki gösterilmemiştir (175). Bizim çalışmamızda reflü hasta gurubunda normal VKİ olan 18, aşırı kilolu 34, obez VKİ ne sahip olan 23 kişi, kontrol gurubunda normal VKİ ne sahip 18, aşırı kilolu 17, obez VKİ ne sahip 12 kişi vardı. Çalışmamızda yapılan karşılaştırmalarda reflü hastalarında kontrol gurubuna göre VKİ'nin daha fazla olduğu görüldü (p=0.04).

Çalışmamızda saptadığımız visseral yağ miktarının artışı gösteren bel çevresi ile eroziv reflü arasında anlamlı ilişki belkide endokrin organ gibi davranan visseral yağ dokusundan salınan sitokinlere bağlanabilir. İntraabdominal obezitenin karın içi basıncı artırarak intragastirik basıncı yükselttiği ve bunun da gastroözofagial reflüyü kolaylaştırabileceği gösterilmiştir (158) . Artan intragastirik basınç, intragastrik ve intratorasik basınç farkını artırarak hiatal herni oluşumuna yol açabilir(159). Obez hastalarda VKİ ile korele olarak yemek sonrası geçici alt özofagus sfinkter gevşemesinin arttığı gösterilmiştir (160).

Hiatal hernisi olmayan obez hastalarda yapılan bir çalışmada yemek sonrası geçici alt özofagus sfinkter gevşemelerinin VKİ ile korele olarak arttığı ve bu hastalardaki

reflü patolojisinde önemli rolünün olduğu bildirilmiştir (161). Bu bulguların tersine; morbid obes hastalarda non obeslere göre alt özofagus sfinkter basıncı ve özofagus kontraksiyon amplitüdlerinin daha yüksek olduğu ve bunun artmış intragastrin basınca karşı kompensatuvar cevap mekanizması olabileceği bildirilmiştir (162).

VKİ nin 3,5 birim artışı yeni reflü semptomlarının görülme riskinin 3 kat arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (163). Yapılan bir metaanaliz çalışmasında obezlerde, normal VKİ olan bireylere göre GÖRH semptomları ve eroziv özofajit riskinde 1,5-2 kat , özofagial adenokarsinom riskinde 2-2,5 kat artış olduğu gösterilmiştir (163).

Çalışmamızda bel çevresi; (intraabdominal obezite göstergesi) NERH grubu ve reflü özofajitli hasta grupları ile kontrol grubu arasında (sırasıyla $p=0,025, p=0.09$) anlamlı olarak anlamlı olarak farklı izlendi. Ama reflünün heriki alt grubu arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,783$) . Bel çevresi artıkça reflü hastalığı ve özellikle eroziv reflü hastalığı sıklığı artmış olarak bulunmuştur (156-157).

Kaiser Permanente, Kuzey Kaliforniya nüfusu içinde bir vaka kontrol çalışmasında barret özofagusu ile abdominal obezite arasında ilişki olduğunu saptamıştır (178). Yine bu çalışmada abdominal obezite artışı ile pH metre ile tespit edilen reflü oranları arasında korelasyon saptanmıştır (179).

Özofagus adenokanseri sıklığı giderek ilgi çekici bir biçimde artmaktadır (169,170,171,172). ABD’de özofagus adenokanseri görülme sıklığı, 1975-2001 yılları arasında 6 kat artmıştır (170). Benzer artışlar İngiltere ve İskandinav ülkelerinde de görülmüştür (172). İki büyük çalışmada da bel çevresinin Barret özofagusu için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (178,179). Yine yapılan bir çalışmada, gastroskopi ile Barret özofagusu tespit edilen 41 hasta ile gastroskopisinde barret özofajiti olmayan 93 kontrol GÖRH grubuna abdominal tomografi (BT) yapılmış. L4-L5 intervertebral disk düzeyinde BT ile hesaplanan visseral yağ dokusu kontrol grubuna göre Barret Özofagusu olanlarda 1,5 kat daha fazlaymış (177). Burada nden visseral yağ dokusunda salınan proinflamatuvar sitokinlerin ($TNF\alpha, IL-6$ gibi) inflamasyonu başlatması ve mukozal erozyon oluşması ilgili olabilir. Antiapoptotik, antiinflamatuvar etkisi olan adiponektinin abdominal

abazitede artıka serum seviyesinin azalması, mukozal erozyon, barret özofajiti maligniteye transformasyona neden olabilir (181,182). Yapılan bir çalışmada gastroskopi ile Barret özofagusu tanısı konulan hastaların serum adiponektin düzeylerine bakılmış. Serum adiponektin düzeyi 10ng/ml düşüklüğünde Barret Özofagu 5 kat artmışdır (183). Bizim çalışmamızda Barret Özofajitli hasta sayısı 4 olduğunda bir karşılaştırma yapamadık.

Çalışmamızda hipertansiyon açısından kontrol grubu ile NERHli hasta grubu arasında ($p=0,002$) ve NERHli hasta grubu ile özofajitli hasta grubu arasında ($p=0,043$) anlamlı fark izlendi. Fakat kontrol grubu ile özofajitli hasta arasında anlamlı fark izlenmedi. ($p=0,076$) Japonyada obez hastalarda yapılan bir çalışmada VKİ düzeltildikten sonra hipertansiyon ve hipergliseminin eroziv özofagit için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir (164-165).

Çalışmamızda reflü hasta gurubu ile kontrol gurubu arasında, diyabet, insülin direnci, açlık kan şekeri, HDL açısından anlamlı fark bulamadı. Metabolik sendrom kriterlerinden dislipidemi ile yapılan bir çalışmada sadece erkek hastalarda HDL düzeyleri ilişkili bulunmuş, HDL düzeyi arttıkça GÖRH ve reflü semptomlarının azaldığı bildirilmiştir (166-167).

Çalışmamızda trigliserid ve total kolesterol; sadece kontrol grubu ile özofajitli hasta grubu arasında anlamlı olarak farklı izlendi. (sırasıyla $p= 0,012$, $p=0,018$).

Metabolik sendromun patogenezinde visseral yağ dokusunun artışı, artış ile salınan proinflamatuvar sitokinler ve adiponektinin azalması, visseral yağ dokusunda insülin direnci oluşumu, yağ dokusunda lipolizin artışı sonucu serum trigliserid artışı oluşur. Belkide hastalarda metabolik sendrom kriterleri tam oluşmadan özofagusun mukozal hasarını tespit ediyor olabiliriz. Hastalık yılı 5-10 yıl arasında olan 5 hastamıza yakın zamanda kontrolünde diyabet ve insülin direnci tanısını koyduk.

Gastroenteroloji kliniğimizde özofagusa asit reflüsünün kantitatif göstergesi olan pH metre ile yapılan çalışmada; VKİ'deki artış ile özofagusa asit reflüsünü gösteren parametreler arasında lineer bir ilişki saptanmazken, hastaları VKİ'ne göre normal ve kilolu+obez diye iki grup halinde değerlendirildiğinde, kilolu-obez grubunda daha fazla özofagusa asit reflüsü olduğu saptanmıştır. Hasta popülasyonu ikiye ayrılarak

yapılan değerlendirmede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmişti. VKİ ile pH metre arasında lineer ilişkinin görülmemiş olması reflü etyopatogenezinin multifaktöryel olmasına ve bu ilişkinin gösterildiği diğer çalışmaların aksine kliniğimizde yapılan çalışmada morbit obez hastaların sayının belirgin olarak az olmasına bağlanmıştır.

Çalışmamızda metabolik sendrom kriterlerini karşılayan reflü hasta gurubunda 20, kontrol gurubunda 10 kişi vardı. Kontrol grubu ile hasta gurubu arasında anlamlı fark izlenmedi. Hasta sayısı artırılırsa daha doğru bir sonuç elde edilebilir. Amerikan Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III-2011) klavuzunda, arterosklerotik kardiyovasküler hastalık için daha yüksek, uzun dönem risk taşıyan ve riskin azaltılması için klinik yaşam tarzı girişimleri yapılması gereken kişilerin ayırd edilmesi gerektiğini vurgulamış ve metabolik sendrom tanımlaması için alternatif klinik kriterler sunulmuştur. Amerikan Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III-2011) te insülin direncinin gösterilmesi gerekmemektedir. Amerikan Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III-2011)'te metabolik risk faktörlerinin gruplanması benimsenmiş, tanı için tek bir faktör değil, bunun yerine üç ile beş faktörün varlığını temel almıştır. Bunlar abdominal obezite, yüksek trigliserid, düşük HDL, yüksek kan basıncı ve yüksek kan glukozudur. Tanı kriterlerinin arasında yer almamakla birlikte, proinflamatuvar ve protrombotik durumda metabolik sendrom başlığı altına almıştır. Amerikan Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III-2011) herhangi bir tek risk faktörünü tanı için zorunlu kabul etmemekle birlikte abdominal obezitenin sendrom için baskın risk faktörü olduğunu benimsemiştir.

Abdominal obezite metabolik sendromda olduğu gibi patogenezi multifaktöryel olan GÖRH ve komplikasyonlarında da belirleyici gözükmektedir.

6. SONUÇ:

VKI'ndeki artış, intraabdominal obezitedeki artış ile GÖRH semptomları, özofagial mukozal hasar ve GÖRH komplikasyonlarındaki artış ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

GÖRH semptomları ile intraabdominal obezite ile ilişkili olduğu mekanizmalar:

- ❖ İntragastrik basınç artışı
- ❖ Gastroözofagial basınç farkı artışı
- ❖ Özofagus motor-duyu bozuklukları
- ❖ Hiatal herni prevalansındaki artış
- ❖ Diğer komorbideteler, sayılabilir.

Metabolik sendrom açısından reflü hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmemesine rağmen, metabolik sendrom kriterlerinden TG ve yüksek bel çevresi eroziv reflü hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak fark izlenmiştir. Reflü hastalığı için bağımsız risk olarak kabul edilen hipertansiyon çalışmamızda non-erozivli hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak fark izlenmiştir.

İnsülin direnci ile reflü hastalığı arasında ilişki bulunmazken Metabolik Sendrom kriterlerinden inraabdominal obezitenin göstergesi olan bel çevresi artıkça eroziv reflü hastalığı riskide artmaktadır.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Erişkin toplumlarda giderek sıklığı artan Gastroözofagial reflü hastalığı ve Metabolik Sendrom arasında ilişki olup olmadığını araştırmak ve gastroözofagial reflü hastalığının Metabolik Sendromun bir parçası olup olmadığını belirlemek için retrospektif olarak bu çalışmayı planladık.

Gereç ve yöntem: Gastroenteroloji kliniğimize reflü semptomları ile başvuran gastroskopisi ve pH metresi yapılarak reflü tanısı konulan proton pompa inhibitörü kullanmayan 75(erkek:36, bayan:39) hasta alındı. Kontrol gurubu olarak tipik reflü şikayetleri olmayan gastroskopisi yapılan 41 hasta (erkek:17, bayan:24) alındı. Ayrıca reflüsü olan hasta gurubu kendi içinde eroziv ve nonerozivli reflü hastalığı olarak ayrıldı. Amerikan Erişkin Tedavi Paneli III metabolik sendrom kriterleri ve bel çevresi Türk Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneğinin kabul ettiği değerleri kullanılarak gurublar arasında karşılaştırmalar yapıldı.

Bulgular : Reflü hastalarında kontrol grubuna göre vücut kitle indeksi ve bel çevresinin daha fazla olduğu, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin kontrol grubuna göre erozivli reflü hastalarında anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Hipertansiyonun non eroziv reflü hasta gurubunda kontrol gurubuna göre daha anlamlı olduğu izlendi. Yüksek bel çevresinin eroziv reflü hasta gurubunda kontrol gurubuna göre anlamlı fark izlendi.

Sonuç: İnsülin direnci ile reflü hastalığı arasında ilişki bulunmazken Metabolik Sendrom kriterlerinden inraabdominal obezitenin göstergesi olan bel çevresi artıkça eroziv reflü hastalığı riskide artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Reflü, Metabolik Senrom, Bel çevresi

ABSTRACT

Introduction and Objective: We retrospectively planned this study in order to explore whether there is a relationship between the gastroesophageal reflux disease which becomes increasingly frequent among adults and the metabolic syndrome, and to determine whether this disease is a part of the metabolic syndrome.

Material and Method: The study is based on 75 patients, including 36 male and 39 female, who appealed to the gastroenterology clinic with reflux symptoms and who were diagnosed with reflux by gastroscopy and pH meter. The control group consists of 41 patients (17 male and 24 female) with no reflux complaints who had gastroscopy. Furthermore, the group of patients with reflux is separated as patients with erosive reflux and patients with nonerosive reflux. The groups are compared in the context of metabolic syndrome measures of American ATP III and the waist circumference criteria of Turkish Endocrinology and Metabolism Association.

Findings: The patients with reflux are determined as having higher Body Mass Index (BMI) and waist circumference compared to the control group. The total cholesterol and triglyceride levels of the patients with erosive reflux is detected significantly high compared to the control group. A hypertensive significance is detected for nonerosive reflux patients compared to the control group. Besides, a significant difference in terms of high waist circumference is examined between the patients with erosive reflux and the control group.

Conclusion: No relationship is detected between insulin resistance and reflux disease. High waist circumference as an indicator of intra-abdominal obesity which is a criteria of metabolic syndrome increases the risk of erosive reflux disease.

Key Words: Reflux, Metabolic Syndrome, Waist Circumference

KAYNAKLAR

1. Locke GR, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-56.
2. Bor S, Mandiracioglu A, Kitapcioglu G, et al. Gastroesophageal reflux in a low-income region in Turkey. *Am J Gastroenterol* 2005;100:744-54.
3. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000. *JAMA* 2002;288:1723–27.
4. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA* 2006;295:1549–55.
5. Corley DA, Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;108:2619–28.
6. El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, et al. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1243–50.
7. Edelstein ZR, Farrow DC, Bronner MP, et al. Central adiposity and risk of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007; 133: 403–11.
8. Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med* 1999; 130: 883–90.
9. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005; 143: 199–211.
10. Nam SY, Choi IJ, Nam BH, et al. Obesity and weight gain as risk factors for erosive esophagitis in men. *Aliment Pharm Ther* 2009; 29:1042-52.
11. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, et al. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54: 710–7.
12. Murray L, Johnston B, Lane A, et al. Relationship between body mass and gastroesophageal reflux symptoms: the Bristol Helicobacter Project. *Int J*

Epidemiol 2003; 32:645–50.

13. Moss SF, Armstrong D, Arnold R, Ferenci P, Fock KM, Holtmann G, et al. GERD 2003: A consensus on the way ahead. *Digestion*. 2003; 67: 111-7.
14. Malfertheiner P, Hallerback B. Clinical manifestations and complications of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Int J Clin Pract* 2005; 59: 346-55.
15. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1900-20.
16. DiMarino AJ, Jr., Cohen S. Clinical relevance of esophageal and gastric pH measurements in patients with gastro-esophageal reflux disease (GERD). *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 27-36.
17. Younes Z, Johnson DA. Diagnostic evaluation in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 809-30.
18. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54: 710-7.
19. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. *Gut* 2003; 52: 1085-9.
20. Valle C, Broglia F, Pistorio A, Tinelli C, Perego M. Prevalence and impact of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1848-52.
21. Hu WH, Wong WM, Lam CL, Lam KF, Hui WM, Lai KC, et al. Anxiety but not depression determines health care-seeking behaviour in Chinese patients with dyspepsia and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 2081-8.
22. Mungan Z, Demir K, Onuk M. Gastroözofagiyal reflü hastalığının ülkemizdeki özellikleri. *Turk J Gastroenterol* 1999; 10: 101-6.
23. Bor S, Mandıracıoğlu A, Kitapçıoğlu G, Caymaz C. Gastroözofagiyal reflü

prevalansı. Turk J Gastroenterol 2000; 11: 30- 78

24. Bor S, Mandiracioglu A, Kitapcioglu G, Caymaz-Bor C, Gilbert RJ. Gastroesophageal reflux disease in a low-income region in Turkey. Am J Gastroenterol 2005; 100:759-65.
25. Long J, Orlando RE, Sleisenger M, Friedman L. Gastrointestinal and liver disease. Saunders, New York 2002; 551-671.
26. Orlando RC. Current understanding of the mechanisms of gastro-oesophageal reflux disease. Drugs 2006; 66: 1-5.
27. Dobrucali A. Özefagus hastalıkları. İç Hastalıkları-Cerrahpaşa Ed: Hamuryudan V, Sonsuz A İstanbul Medikal Yayıncılık 2005; 742-782.
28. Orlando R. Current understanding of the mechanism of gastroesophageal reflux disease. Drugs 2006; 66: 1-5.
29. Orlando R, Dobrucali A. Gastroesophageal reflux disease Feldman M, Orlando RC (Eds): Atlas of esophageal disease. Current Medicine, Philadelphia 2002: 91- 116.
30. Fass R, Wong W. Gastroesophageal reflux disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2005; 157-178.
31. Richter JE, (Ed) BL. Clinical Practice of Gastroenterology. Churchill Livingstone 1999; 2-150.
32. Spechler SJ. Clinical manifestations and esophageal complications of GERD. Am J Med Sci 2003; 326:279-84.
33. Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in strooesophageal reflux disease. Lancet 1990; 27: 205-8.
34. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. Am Rev Respir Dis 1990; 141:640-7.
35. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2003; CD001496.
36. Bor S, Vardar R. Türkiye’de Gastroözofagiyaal reflü sendromu. Adilna Sanovel

yayını İstanbul 2001.

37. Cappell MS. Clinical presentation, diagnosis, and management of gastroesophageal reflux disease. *Med Clin North Am* 2005; 89:2 43-91.
38. Adachi K, Fujishiro H, Katsube T, Yuki M, Ono M, Kawamura A, et al. Predominant nocturnal acid reflux in patients with Los Angeles grade C and D reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1191-6.
39. Zaninotto G, DeMeester TR, Bremner CG, Smyrk TC, Cheng SC. Esophageal function in patients with reflux-induced strictures and its relevance to surgical treatment. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 362-70.
40. Conio M, Filiberti R, Bianchi S, Ferraris R, Marchi S, Ravelli P, et al. Risk factors for Barrett's esophagus: a case-control study. *Int J Cancer* 2002; 97: 225-9.
41. Spechler SJ, Goyal RK. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. *Gastroenterology* 1996; 110:614-21.
42. McNamara D, O'Morain C. Gastro-oesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori*: an intricate relation. *Gut* 1999; 45 Suppl 1:I13-7.
43. Dobrucalı A. Gaströzofagial Reflü Hastalığı ve Teşhis ve Tedavide Karşılaşılan Sorunlar. *Türkiye'de sık karşılaşılan hastalıklar II, Sindirim Sistemi Hastalıkları* 2007; 9-30.
44. Richter J, Esophagus, Brandt L. *Clinical Practice of Gastroenterology* Churchill Livingstone 1999; 2-150.
45. Chang E. *Acid Peptic Disease of the Esophagus*. Kendall publishing company, USA, 2004; 1-23.
46. Falk GW. Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002; 122:1569-91.
47. Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJ, Gossner L, Hoshihara Y, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006; 131:1392-9.
48. Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W, et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal

reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 15;17: 1515-20

49. Malagelada JR. Review article.: supra-oesophageal manifestations of gastrooesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 43-8.
50. Jones R. Gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995; 211: 35-8.
51. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:190-200.
52. Richter JE. Diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci* 2003; 326:300-8.
53. Yamada T, Alpers D, Owyang C, Powell D, Silverstein F, Hasler W, et al. *Gastroenteroloji Lippincott Williams& Wilkins* 2002.
54. Breumelhof R, Nadorp J, Akkermans L, Smout A. Analysis of 24 hour esophageal pressure and pH data in unselected patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 1990; 99: 1257-1264.
55. Madan K, Ahuja V, Gupta SD, Bal C, Kapoor A, Sharma MP. Impact of 24-h esophageal pH monitoring on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease: defining the gold standard. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 30-7.
56. Streets CG, DeMeester TR. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring: why, when, and what to do. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 14-22
57. Shay S, Sifrim D, Tutuian R. Multichannel intraluminal impedance (MII) in the evaluation of patients with persistent GERD symptoms despite PPI: a multicenter study *Gastroenterology* 2003; 124 suppl1 A-537.
58. Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Wallander MA, Johansson S, Graffner H, Dent J. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease diagnosed in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 751-60.
59. Ruigomez A, Rodriguez L, Wallander M. Natural history of gastroesophageal disease diagnosis in general practice *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 761-760.

60. Bestetti A, Carola F, Carnevali-Ricci P, Sambataro G, Tarolo GL. 99mTc-sulfur colloid gastroesophageal scintigraphy with late lung imaging to evaluate patients with posterior laryngitis. *J Nucl Med* 2000; 41: 1597-602.
61. Ravelli AM, Panarotto MB, Verdoni L, Consolati V, Bolognini S. Pulmonary aspiration shown by scintigraphy in gastroesophageal reflux-related respiratory disease. *Chest* 2006; 130:1520-6.
62. Heading R, Castell D. Clinical spectrum and diagnosis of gastroesophageal reflux disease. In: *The Esophagus*. Eds: Castell DO, Richter JE. LW&W company, Philadelphia, 4th edition 2004; pp: 381-388.
63. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005;12:295-300
64. Hpergly-kaemie-Hyperurikaemie syndrom. *Zentralbl Inn Med* 1923;44:105-127
65. Vague J. La differenciation sexuelle, facteur determinant des formes de l'obesite. *Presse Med* 1947;53:339-340
66. Avogaro P, Crepaldi G. Essential hyperlipidemia, obesity and diabetes. *Diabetologia* 1965;1:137
67. Haller H. Epidemiologie und assoziierte risikofaktoren der hyperlipoproteinämie (epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia). *Z Gesamte Inn Med* 1977;32:124-1
68. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication, part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-553.
69. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1988; 18-25
70. Chamber T, Ludwig H, Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:

71. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2008;28:629-636)
72. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the third national health and nutrition examination survey. *Abstract. JAMA*. 2002;287:356-359.
73. Alexander CM, Landsmann PB. NCEP- defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Abstract. Diabetes*. 2003;52:1210-1214.
74. Ginsberg NH, Stahlenhoef AF. Metabolic syndrome: Targeting dyslipidemia to reduce coronary risk. *Cardiovas Risc*. 2003;10:121-128.
75. Altan O. Metabolik Sendrom: Hekimlerimiz için odak. In: Altan Onat, ed. *Türk erişkinlerinde kalb sağlığı. Halkımıza ilişkin temel veri üretiminden evrensel tıbbi katkıya*. İstanbul. Yelken Basım 2005. p. 104-10
76. Arslan M. Metabolik Sendrom: Tanım, patogenezi, tanı kriterleri ve bileşenleri. *Türkiye Klinikleri J. Int. Med Sci* 2006;2(3):1-7.
77. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endokrinol Metab* 1987;64:1169-73
78. Krotkiewski M, Siedell JC, Bjorntorp P. Glucose tolerance and hyperinsulinemia in obese women: role of adipose distribution, muscle fiber characteristics and androgens. *J Intern Med* 1990;228:385-92
79. Garvey WT, Maianu L, Hanccock JA, Golichowski AM, Baron A. Gene expression of Glut 4 in skeletal muscle from insulin-resistant patients with obesity, IGT, GDM and NIDDM. *Diabetes* 1992;41:465-79) Baron AD. Hemodynamic action of insulin. *Am J Physiol* 1994;267:187-202
80. Baron AD, Laakso M, Brechtel G, Edelman SV. Reduced capacity and affinity of skeletal muscle for insulin mediated glucose uptake in non-insulin-dependent diabetic subjects effects of insulin therapy. *J Clin Invest* 1991;87:1186-94
81. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel A, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction

- implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;97:2601-10
82. Nuutila P, Raitakari M, Laine H et al. Role of blood flow in regulating insulin-stimulated glucose uptake in humans. *J Clin Invest* 1996;97:1741-7
 83. King GI, Johnson SM. Receptor-mediated transport of insulin across endothelial cells. *Science* 1985;227:1983-6)
 84. Chiu JD, Richey JM, Harrison LN, Zuniga E, Kokla CM, Kirkman E, Ellmerer M, Bergman RN. Direct administration of insulin into skeletal muscle reveals that the transport of insulin across the capillary endothelium limits the time course of insulin to activate glucose disposal. *Diabetes* 2008;25
 85. Prakash S, Moskhagundam L, Peiris AN, Stagner JJ, Gingerich RL, Samols E. Interstitial insulin during euglycemic-hyperinsulinemic clamp in obese and lean individuals. *Metabolism* 1996;45:951-6
 86. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
 87. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, et al. Intra abdominal fat a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53:2087-94.
 88. Nielsen S, Guo S, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity *J Clin Invest* 2004;113:1582-8.
 89. Abate N, Chandalin M, Snell PG, Grundy SM. Adipose tissue metabolites and insulin resistance in nondiabetic Asian Indian men *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2750-5.
 90. Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, Cryer PE, Miles JM. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J Clin Invest* 1989;83:1168-73.
 91. Petersen KF, Shulman GL. Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:110-18 O
 92. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R. Overvalens hepatic steatosis in an

urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387-95. '80

93. McKeigue PM, Ferrie JE, Pierpoint T, Marmot MG. Association of early onset coronary heart disease in South Asian men with glucose intolerance and hiperinsulinemia. *Circulation* 1993; 87:152-61.
94. Pi-Funyer FX. The relation of adipose tissue to cardiometabolik risk. *Clin Cornerstone* 2006;8:14-23
95. Butlen D, Vadrot S, Roseau S, Morel F: Insulin receptors along the rat nephron: [125I] insulin binding in microdissected glomeruli and tubules. *Pflügers Arch* 1998;412:604-612
96. Foufelle F, Fere P. New perspectives in the regulation of hepatic glycolytic and lipogenic genes by insulin and glucose a role for the 81 transcription factor sterol regulatory element binding protein1c. *Biochem J* 2002;366:377-91.
97. Eckel RH, Yost TJ, Jensen Dr. Alterations in lipoprotein lipase in insulin resistance. *Int Obes Relat Metab Disord* 1995;19 (Suppl1):S16-S21.
98. Lada AT, Rudel LL. Associations of low density lipoprotein particle composition with atherogenicity. *Curr Opin Lipidol* 2004 15:19-24.82
99. Sacks FM, Compos H. Clinical review 163: Cardiovascular endocrinology 4: Low-density lipoprotein size and cardiovascular disease: A reappraisal. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:45::5-32.
100. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosos and classification of diabetes mellitus and its complication, part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of WHO consultation. *Diabet Med* 1998;37:1595-607.
101. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European group for he study of Insulin Resistance (EGIR) .*Diabet Med* 1999;16:442-3.
102. Dvorak RV, DeNino WF, Ades PA, Poehiman ET. Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women. *Diabetes* 1999;84:2329:35.

103. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the third national health and nutrition examination survey, 1988-1999. *Arch Intern Med* 2003; 163: 427-36.
104. Lopez F. Pharmacological treatment of obesity. *Drugs* 2002; 62(6) : 915-944
105. Ergün A, Leptin (ob Protein), *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1999, 19(2) : 130-136
106. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002; 13(1) : 18-23
107. Frühbeck G, Gomez-Ambrosi FJ, Muruzabal MA, Burrell. The adipocyte : a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001. 280 : E827-E847
108. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. leptin : The tale of an obesity gene, *Diabetes* 1996 45 : 1455-1462
109. Montague C T, O'Rahilly S. Causes and Consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000 ; 49 : 883-888
110. Miller W H, IM Faust, A C Goldberger, J Hirsch. Effects of severe long-term food deprivation and refeeding on adipose tissue cells in the rat. *Am J Physiol* 1983 245 : E74-E80
111. Fried S K, D A Bunkin, AS Greenberg. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6 : depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 83 : 847-850
112. Reynisdottir S, M Dauzats, A Thörne, D langin. Comparison of hormone-sensitive lipase activity in visceral and subcutaneous human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 : 4162-4166
113. Young B, JW Heath. *Wheaters functional histology a text and color atlas* Churchill livingstone 2000 : 74
114. Warden N A S, C H Warden. Biological influences on obesity. *Paediatric Clinics of North America* 2001; 48(4) : 879-891

115. Mohammed-Ali V, S Goodrick, A Rawesh, D R Katz, J M Miles, J S Yudkin, S Klein, S W Coppack. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6 but not Tumour necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 : 4196-4200
116. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji, Hacettepe- Tas, 1998, 2. Cilt, 8. Baskı: 1241
117. Wiecek A, Kokot J, Chudek M, Adarnczak. The adipose tissue a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 : 191-195
118. Berger A. Resistin: a new hormone that links obesity with type 2 diabetes, *BMJ* 2001; 322 : 193
119. Ling C, Kingblom J, Wennbo H, Billig H. Increased resistin expression in the adipose tissue of male prolactin transgenic mice and in male mice with elevated androgen levels. *FEBS letters* 2001; 505 : 147-150
120. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF α function. *Nature* 1997; 389(9) : 610-614
121. Schwartz MW, Woods SC, Porte Jr D, Seeley RJ, Baskin OC. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000, 404 : 661-671
122. Auwerx J, Steels B. Leptin, *The Lancet* 1998 351 : 737-42
123. Haugen F, Jorgensen A, Drevon CA, Trayhurn P. Inhibition by insulin of resistin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Letters* 2001 ; 507 : 105-108
124. Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, Obesity, and Insulin Resistance The emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001, 345(18) : 1345-1346
125. Stumvoll M, Haring H. The peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 polymorphism Diabetes 2002 ; 51 : 2341-2347
126. Baskin DG, Breininger JF, Schwartz MW. Leptin receptor mRNA identifies a subpopulation of neuropeptide Y neurones activated by fasting in rat

hypothalamus, Diabetes 1999 48 : 823-833

127. Güllü K, Karagöz E. Leptinler, Türkiye Klinikleri tıp Bilimleri 2000 ; 20 : 112-121
128. Juan CC, Au LC, Fang LC, Kang VS, Ko YH, Kuo SF, HSU YP, Kwok CF, Ho LT. Suppressed gene expression of adipocyte resistin in an insulin-resistant rat model probably by elevated free fatty acids. Biochemical and Biophysical research communications 2001 ; 289(5) : 1328-1333
129. Prins JB, C U Neisler, CM Winterford, NA Bright, K Siddle, S O'Rahilly, N i Walker, D P Cameron. Tumor necrosis factor- α induces apoptosis of human adipose cells. Diabetes 1997, 46 : 1939-1944
130. Stephan N, Stumvoll M 2002 Adiponectin-its role in metabolism and beyond. Horm Metab Res 34:469-474
131. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Macda K, Miyağawa J *et al.* Paradoxical decrease of an adipocyte specific protein, Adiponectin in obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999 257 79- 83.
132. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Macda K, Kuriyama H, Okamoto Y *et al.* Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999 100 2473-2476.
133. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto ~ Macda K, Kuriyama H *et al.* Adiponectin, adipocyte-derived plasma protein, Inhibits endothelial NFkB signaling through cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000 102 1296-1301.
134. Yamauchi T, Kamon I, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S *et al.* Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine* 2002 8 1288-1295.
135. Macda N ~ Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishio K *et al.* PPAR γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001 50 2094-2099.
136. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M & Paschke R. Adiponectin gene expression is inhibited by betaadrenergic stimulation via protein kinase A

- in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Letters* 2001 **507** 142-146.
137. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y *et al.* Plasma concentrations of a novel adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arteriosclerosis and Thrombosis and Vascular Biology* 2000 **20** 1595-1599.
 138. Yamamoto Y, Hirose H, Miyashita K, Nishikai K, Saito L, Taniyama M *et al.* PPARgamma2 gene Pro12Ala polymorphism may influence serum level of an adipocyte-derived protein, adiponectin in the Japanese population. *Metabolism* 2002 **51** 1407-1409.
 139. Delporte ML, Lambert MJ, Hermans MP & Brichard SM. Hypoadiponectinemia in anorexia nervosa. *Diabetologia* 2002 **45**(Suppl 1) A223-A224.
 140. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M & Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002 **290** 1084-1089.
 141. Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, Houmard LA, Krans WE, Slentz CA *et al.* Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism* 2002 **283** E861-E865.
 142. Kappes A & Löffler G. Influences of ionomycin, dibutyl cAMP and tumour necrosis factor-alpha on intracellular amount and secretion of apM1 in differentiating primary human preadipocytes. *Hormone and Metabolic Research* 2000 **32** 548-554.
 143. Zhang M, Matheny M, Zolotukhin S, Tümer N & Scarpace JP. Regulation of adiponectin and leptin gene expression in white and brown adipose tissue: influence of beta3-adrenergic agonists, retinoic acid, leptin and fasting. *Biochimica et Biophysica Acta* 2002 **1584** 115-122.
 144. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS *et al.* Plasma adiponectin concentrations associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation and low plasma concentration precedes a decrease in whole body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002 **51**

1884-1888.

145. Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T & Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than that with optimal blood pressure. *Diabetes Care* 2002 **25** 971-976.
146. Loria P, Lonardo A, Carulli N. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004;39:1748-49.
147. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-169.
148. Weerakiet S, Srisombut C, Bunnag P, Sangtong S, Chuangsoongnoen N, Rojanasakul A 2001 Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 75:177-184.
149. Apridonidze T, Essah PA, Luarno MJ, Nestler JE Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1929-1935.
150. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kazsa K, Aziz R, Legro RS, Ghazzi MN Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:48-53.
151. Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attack? *Ann Intern Med.* 1999; 130: 933 - 937.
152. Kluft C. De Maat MP , Determination of the habitual low blood level of C – Reactive protein in individuals . *Ital Heart J:* 2001; 2: 172 – 180.
153. Cefalu W. Minireview: Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Experimental Biology and medicine* 2001; 226: 13- 26.
154. Mertens I , Van Der PM , Corthouts B, et al. Visceral Fat is a Determinant of PAI-1 Activity in Diabetic and Non – diabetic Overweight and Obese Women . *Horm Metab. Res* 2001; 33: 602

155. Oğuz A, Kardiyovasküler Hastalıkların Patogeneğinde, Önlenmesinde ve Tedavisinde doku renin anjiyotensin sistemi. Mas Matbaacılık İstanbul 2002.
156. (2) :403-411) 156. Corley DA, Kubo A, Levin TR, et al. . Barrett özofagusu için risk faktörü olarak obezite ve vücut kitle indeksi . Gastroenteroloji Tem 2007; 133 . (1) :34-41 .
157. Edelstein ZR, Farrow DC, Bronner MP, Rosen SN, Vaughan TL. . Merkez yağlanma ve Barrett özofagus riski . Gastroenteroloji Ağu 2007; 133
158. El-Serag HB, Tran T, Richardson P, et al. Anthropometric correlates of intragastric pressure. Scand J Gastroenterol 2006; 41:887–91).
159. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, et al. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. Gastroenterology 2006;130:639–49.)
160. Holloway RH, Hongo M, Berger K, et al. Gastric distention: a mechanism for postprandial gastroesophageal reflux. Gastroenterology 1985;89:779–84.).
161. Wu JC, Mui LM, Cheung CM, et al. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology 2007; 132:883–9.
162. Herbella FA, Sweet MP, Tedesco P, et al. Gastroesophageal reflux disease and obesity: pathophysiology and implications for treatment. J Gastrointest Surg 2007; 11:286–90.)
163. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, gastroözofageal reflü belirtileri için risk faktörleri olarak Lagergren J. Obezite ve östrojen. Jama. Tem 2003 2; 290 . (1) :66-72)
164. Gudlaugsdottir S, Verschuren W, Dees J, Stijnen T, Wilson J. Hyper-tension is frequently present in patients with reflux esophagitis or Barrett's esophagus but not in those with nonulcer dyspepsia. Eur J Intern Med 2002; 3: 369–75.)
165. Ayazi S, Hagen JA, Chan LS et al. Obesity and gastroesophageal reflux: quantifying the association between body mass index, esophageal acid

exposure, and lower esophageal sphincter status in a large series of patients with reflux symptoms.

166. Metabolic syndrome is associated with gastroesophageal reflux disease based on a 24-hour ambulatory pH monitoring. *Dis Esophagus* 2010; 24:153–9.
167. Park JH, Park DI, Kim HJ et al. Metabolic syndrome is associated with erosive esophagitis. *World J Gastroenterol*, 2008; 14: 5442–7.)
168. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, gastro-özofageal reflü hastalığı Johansson S. Epidemiyoloji: sistematik bir incelemesi . *Gut* Mayıs 2005; 54 . (5) :710-717
169. 4. Pohl H, Welch HG (2005) The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 97:142–146
170. El-Serag HB (2007) Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:17–26.
171. Conio M, Cameron AJ, Romero Y, Branch CD, Schleck CD, Burgart LJ et al (2001) Secular trends in the epidemiology and outcome of Barrett's oesophagus in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 48:304–309.
172. van Soest EM, Dieleman JP, Siersema PD, Sturkenboom MC, Kuipers EJ (2005) Increasing incidence of Barrett's oesophagus in the general population. *Gut* 54:1062–1066.
173. Labenz J, Jaspersen D, Kulig M, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W et al (2004) Risk factors for erosive esophagitis: a multivariate analysis based on the ProGERD study initiative. *Am J Gastroenterol* 99:1652–1656.
174. Chang CS, Poon SK, Lien HC, Chen GH (1997) The incidence of reflux esophagitis among the Chinese. *Am J Gastroenterol* 92:668–671
175. Furukawa N, Iwakiri R, Koyama T, Okamoto K, Yoshida T, Kashiwagi Y et al (1999) Proportion of reflux esophagitis in 6010 Japanese adults: prospective evaluation by endoscopy. *J Gastroenterol* 34:441–444
176. Ruhl CE, Everhart JE (1999) Overweight, but not high dietary fat intake, increases risk of gastroesophageal reflux disease hospitalization: the

NHANES I Epidemiologic Followup Study. First National Health and Nutrition Examination Survey. *Ann Epidemiol* 9:424–435.

177. El-Serag HB, Kvapil P, Hacken-Bitar J, Kramer JR (2005) Abdominal obesity and the risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 100:2151–2156.
178. Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Zhao W, Leighton P, Quesenberry C, Rumore GJ, Buffler PA (2007) Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 133:34–41, quiz 311
179. Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA (1990) Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 335:205–208.
180. Edelstein ZR, Farrow DC, Bronner MP, Rosen SN, Vaughan TL (2007) Central adiposity and risk of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 133:403–411.
181. Day JP, Richter JE (1990) Medical and surgical conditions predisposing to gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 19:587–607
182. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtain LR, Flegal KM (2004) Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002. *JAMA* 291:2847–28507
182. Ogden CL, Flegal KM, CarrollMD, Johnson CL (2002) Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999–2000. *JAMA* 288:1728–1732

