



**TC. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**  
**İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**OBEZİTESİ OLAN HASTALARDA SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYLERİ VE**  
**FRAMİNGHAM RİSK SKORLAMA SİSTEMİYLE SAPTANAN**  
**KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİ İLİşKİSİNİN**  
**DEğERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Burçak DEMİR**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2020**





**TC. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**  
**İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**OBEZİTESİ OLAN HASTALARDA SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYLERİ VE**  
**FRAMİNGHAM RİSK SKORLAMA SİSTEMİYLE SAPTANAN**  
**KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİ İLİşKİSİNİN**  
**DEğERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Burçak DEMİR**

**Tez Danışmanları: Doç. Dr. Feray AKBAş**

**Uzm. Dr. Fettah SAMETOğLU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2020**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşan, hekimlik sanatında bana ustalık eden hocam Uzm.Dr.Fettah SAMETOĞLU'na,

Tezimin tüm aşamalarında sabır göstererek desteğini hiç esirgmeden yanımda olan, yol gösteren Doç.Dr.Feray AKBAŐ'A,

İhtisasım süresince insancıl yaklaşımı ve hekimlik düsturuyla her daim örnek aldığım Doç.Dr.Turgut KARABAĞ'A,

Bilimsel bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim Doç.Dr.Mehmet Hilmi DOĞU' ya ve Doç.Dr.Osman YOKUŐ' a,

Asistanlık sürecinde karşılaőtığım her türlü zorluk ve sıkıntıda beni sağduyu ile dinleyip önüme ışık tutan Uzm.Dr.Abdülkadir KARIŐMAZ'A,

6.Dahiliye kliniği başta olmak üzere, bu uzun yolda birlikte yürüdüğüm tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni her türlü fedakarlık ve sevgiyle bugünlere getiren sevgili anneme, babama ve varlıklarından güç aldığım kardeşlerime, beni büyüten anneanneme, ilk öğretmenim dedeme,

Sevgisi, anlayışı ve özverisiyle yanımda olan sevgili eşim Dr.Cüneyt Talha DEMİR'E teşekkür ederim.

Dr.Burçak DEMİR

İstanbul /2020

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT .....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. OBEZİTE .....	2
2.1.1. Tanımı .....	2
2.1.2. Tanısında Kullanılan Ölçüm Teknikleri.....	2
2.1.2.1. Dolaylı Ölçümler .....	2
2.1.2.1.1. Beden Kitle İndeksi .....	2
2.1.2.1.2. Bel Çevresi, Kalça Çevresi, Bel/Kalça Oranı .....	3
2.1.2.1.3. Cilt Kıvrım Kalınlığı.....	4
2.1.2.2. Doğrudan Ölçümler .....	4
2.1.2.2.1. Biyoelektriksel impedans.....	4
2.1.2.2.2. Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri (DEXA).....	4
2.1.2.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Bilgisayarlı Tomografi.....	5
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3.1. Dünyada Obezite.....	5
2.1.3.2. Türkiye’de Obezite .....	6
2.1.4. Etyoloji.....	7

2.1.4.1.	Nöroendokrin Nedenler .....	7
2.1.4.2.	Genetik Nedenler .....	7
2.1.4.3.	Çevresel ve Davranışsal Nedenler .....	8
2.1.5.	Patogenez .....	9
2.1.5.1.	Yağ Hücresi (Adiposit).....	9
2.1.5.2.	Hipotalamus-gastrointestinal sistem-adiposit aksı.....	10
2.1.5.3.	Enerji harcanmasının azalması .....	11
2.1.5.4.	Sempatik Sinir Sistemi (SSS) Aktivitesinin Azalması .....	11
2.1.6.	Eşlik Eden Hastalıklar.....	11
2.1.6.1.	Metabolik Sendrom.....	12
2.1.6.2.	Tip 2 Diabetes Mellitus.....	13
2.1.6.3.	Dislipidemi.....	13
2.1.6.4.	Hipertansiyon.....	13
2.1.6.5.	Kardiyovasküler Hastalıklar ve Mortalite.....	14
2.1.6.6.	Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı .....	15
2.1.6.7.	Polikistik Over Sendromu.....	15
2.1.6.8.	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu .....	16
2.1.6.9.	Gastrointestinal Problemler .....	16
2.1.6.10.	Depresyon ve Diğer Psikolojik Bozukluklar .....	16
2.1.6.11.	Kanser .....	17
2.1.7.	Obezite Tedavisi.....	17
2.1.7.1.	Tıbbi Beslenme Tedavisi .....	17
2.1.7.1.1.	Tıbbi Beslenme Tedavisinin Ana İlkeleri .....	18
2.1.7.1.2.	Tıbbi Beslenme Tedavisinin Düzenlenmesi .....	19
2.1.7.2.	Egzersiz.....	19

2.1.7.3.	Bilişsel Davranışçı Terapi.....	20
2.1.7.4.	Farmakolojik Tedavi.....	20
2.1.7.4.1.	Farmakoterapide Kullanılan İlaçlar .....	21
2.1.7.5.	Cerrahi Tedavi .....	21
2.1.7.5.1.	Cerrahi Tedavi Endikasyonları .....	22
2.1.7.5.2.	Bariyatrik Cerrahi Yöntemler .....	22
2.2.	ÜRİK ASİT .....	22
2.2.1.	Ürik Asitin Antioksidan Etkileri .....	23
2.2.2.	Ürik Asitin Oksidan Etkileri .....	23
2.2.3.	Ürik Asit Seviyesiyle İlişkili Hastalıklar .....	24
2.3.	KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR VE KVH RİSKİ.....	24
2.3.1.	FRAMINGHAM Risk Skoru .....	26
<b>3.</b>	<b>GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>28</b>
<b>4.</b>	<b>BULGULAR .....</b>	<b>30</b>
<b>5.</b>	<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>36</b>
<b>6.</b>	<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>42</b>
<b>7.</b>	<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>50</b>

## KISALTMALAR

<b>ADNKS</b>	: Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi
<b>Akş</b>	: Açlık kan şekeri
<b>BKİ</b>	: Beden Kitle İndeksi
<b>BKO</b>	: Bel/kalça oranı
<b>CCK</b>	: Kolesistokinin
<b>CRP</b>	: C reaktif protein
<b>DEXA</b>	: Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>HbA1c</b>	: Hemoglobin A1C
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IDF</b>	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
<b>KVH</b>	: Kardiyovasküler hastalıklar
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>Mak</b>	: Maksimum
<b>MetS</b>	: Metabolik sendrom
<b>Min</b>	: Minimum
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NAYKH</b>	: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
<b>NCD-RisC</b>	: Non Communicable Diseases Risk Factor Collaboration (Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktörleri İşbirliği Grubu)

<b>NHANES III</b>	: National Health and Nutrition Examination Survey III
<b>NHLBI</b>	: Nationl Heart, Lung and Blood Institute
<b>NPY</b>	: Nöropeptid Y
<b>OECD</b>	: Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü
<b>OSAS</b>	: Obstrüktif uyku apne sendromu
<b>PKOS</b>	: Polikistik Over Sendromu
<b>SSS</b>	: Sempatik Sinir Sistemi
<b>TEKHARF</b>	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Çalışması
<b>TEMĐ</b>	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
<b>Tip-2 DM</b>	: Tip-2 Diabetes Mellitus
<b>TOHTA</b>	: Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması
<b>TSH</b>	: Tiroid Stimulan Hormon
<b>TUIK</b>	: Türkiye İstatistik Kurumu
<b>TURDEP</b>	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
<b>ÜA</b>	: Ürik asit
<b>VLDL</b>	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Erişkin BKİ Sınıflaması .....	3
<b>Tablo 2.</b> Obezite ile İlişkili Olduğu Bilinen Genler .....	8
<b>Tablo 3.</b> Obezite ile İlişkili Genetik Sendromlar .....	8
<b>Tablo 4.</b> Metabolik sendrom tanı kriterleri (NCEP ATP III) .....	12
<b>Tablo 5.</b> Obeziteye neden olan hatalı yeme davranışları.....	18
<b>Tablo 6.</b> Hastaların araştırılan parametrelere ait verileri.....	31
<b>Tablo 7.</b> Hasta gruplarının serum ürik asit düzeyine göre $< 5.3$ (mg/dl) ve $\geq 5.3$ (mg/dl) karşılaştırılması .....	33
<b>Tablo 8.</b> Hastaların serum ürik asit düzeyini etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi .....	34
<b>Tablo 9.</b> Hastaların serum ürik asit düzeyi ve Framingham risk skorlamasının Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmesi.....	35

## ÖZET

**AMAÇ:** Obezitesi olan hastalarda Framingham risk skorlama sistemi ile tespit edilen 10 yıllık kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin serum ürik asit düzeyi ile ilişkisinin ortaya konması ve bu hasta popülasyonunda ürik asit düzeyinin bir KVH risk belirteci olarak kullanıp kullanılmayacağını belirlenmesi amaçlanmıştır.

**YÖNTEM:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Obezite Polikliniğinde son 5 yılda takipli hastalar retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş, cinsiyet, kronik hastalıklar, kullandığı ilaçlar, sigara içiciliği, sistolik/diastolik kan basıncı, bel çevresi, kalça çevresi, beden kitle indeksi ve bel/kalça oranı kaydedildi. Hastaların laboratuvar verileri obezite polikliniğine ilk başvuru tarihleri baz alınarak tarandı ve açlık kan şekeri, insülin düzeyi, HbA1c, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve serum ürik asit değerleri kaydedildi. Hastaların mevcut verileri ile KVH riskleri Framingham risk skorlama sistemine göre hesaplandı. Sonuçlar SPSS 26.0 istatistiksel analiz yöntemiyle değerlendirildi.

**BULGULAR:** Çalışmamızda Framingham risk skorlama kriterlerine göre hasta gruplarının hesaplanan KVH riskini düşük, orta, yüksek risk içeren gruplara ayırdığımızda serum ürik asit düzeyi ile KVH riski arasında bağımsız anlamlı ilişki bulunamamıştır. Ürik asit ile Framingham risk skoru arasında zayıf korelasyon gözlenmiştir ( $r=0.20$ ;  $p=0.004$ ).

**SONUÇ:** KVH'ların risk faktörlerinin çoğunu kapsayan obezite popülasyonunda serum ürik asit ölçümü kolay uygulanabilir ve ucuz olması sebebiyle, risk öngörmede kullanılmak üzere düşünülebilecek bir parametredir. Obezite popülasyonunda serum ürik asit seviyesi takibinin yapıldığı geniş çalışmalar, bu konuda yeni bir belirteç kazandırarak, kardiyovasküler risklerden koruma noktasında toplum sağlığına katkı sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** serum ürik asit, kardiyovasküler hastalıklar, obezite, Framingham risk skoru

## ABSTRACT

**Objective:** It was aimed to reveal the relationship between 10-year cardiovascular disease (CVD) risk determined by Framingham risk scoring system in patients with obesity and whether uric acid levels could be used as a CVD risk marker in this patient population.

**Material and Methods:** Patients who were followed in the Obesity Outpatient Clinic of Health Sciences University Istanbul Health Practice and Research Center in the last 5 years were retrospectively screened. Age, gender, chronic diseases, drugs usage, smoking status, systolic / diastolic blood pressure, waist circumference, hip circumference, body mass index and waist / hip ratio were recorded. Laboratory data at presentation was screened. Fasting blood glucose, fasting insulin level, HbA1c, total cholesterol, triglyceride, HDL cholesterol, LDL cholesterol and serum uric acid values were recorded. The current data of the patients and the risks of CVD were calculated according to the Framingham risk scoring system. The results were evaluated by SPSS 26.0 statistical analysis method.

**Results:** In our study, when we divided the calculated CVD risk of the patient groups according to the Framingham risk scoring criteria into groups with low, medium and high risk, there was no significant relationship between serum uric acid level and CVD risk. A weak correlation was found between uric acid and Framingham risk score ( $r=0.20$ ;  $p=0.004$ ).

**Conclusion:** In patient populations with obesity which covers most of the risk factors of CVD, serum uric acid measurement is easy to apply and affordable, thus it can be used as a cardiovascular risk predicting parameter. Large studies in which serum uric acid levels would be monitored over time in the obesity population might create a new risk biomarker that will contribute to public health at the point of protection from cardiovascular risks.

**Key words:** serum uric acid, cardiovascular disease, obesity, Framingham risk scoring system

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) günümüzde başlıca mortalite ve morbidite nedenleri arasında yer almaktadır. Bu nedenle KVH gelişme riskinin ön görülüp önlenmesi önem taşır. KVH'lar birden çok risk faktörünün bileşeni olarak ortaya çıkar (1). Amerikan Kalp Birliği Framingham çalışmasına dayanarak yaygın kullanılan bir KVH risk değerlendirme sistemi geliştirmiştir (1,2). Framingham risk skorlama sistemi yaş, cinsiyet gibi değiştirilemeyen ve sigara kullanımı, kan lipid düzeyi, kan basıncı gibi değiştirilebilen parametreleri kullanarak 10 yıl içinde gelişmesi muhtemel miyokart enfarktüsü veya koroner ölüm riskini hesaplar. KVH gelişme riskinde kullanılan parametreleri değiştirebilen, bu parametrelerle nedensel ilişki kurulabilen hastalıklar skorlama sistemini etkiler (1-3).

Obezite, birçok komorbid hastalığı tetiklediği gibi toplumlarda KVH riskini de arttırmaktadır (4). Obezitesi olan hastalardaki metabolik değişikliklere çoğunlukla yükselmiş serum ürik asit düzeyleri de eşlik eder.

Ürik asit pürin metabolizmasının son ürünü olup, yüksek serum ürik asit seviyelerinin de KVH riski ile ilişkisi tespit edilmiştir (5). Ayrıca serum ürik asit düzeyi KVH için bir risk belirteci olarak kullanılabilir ve duyarlı bir parametredir.

Bu çalışmada obezitesi olan hastalarda Framingham risk skorlama sistemi ile tespit edilen 10 yıllık KVH riskinin serum ürik asit düzeyi ile ilişkisinin ortaya konması ve bu hasta popülasyonunda ürik asit düzeyinin bir KVH risk belirteci olarak kullanıp kullanılmayacağını belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. OBEZİTE

#### 2.1.1. Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre obezite; sağlık için risk teşkil eden anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. DSÖ bu tanımı beden kitle indeksi (BKİ)'ni baz alarak yapmaktadır. BKİ kg cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanır ( $Ağırlık[kg] / Boy[m^2]$ ) ve  $BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$  obezite kabul edilir (6). Obezite vücut yağ oranına göre de tanımlanabilir. Pratik olarak vücut yağ oranının ortalama olarak erkekte %25, kadında %35'in üzerinde olması obezite lehinedir (6).

#### 2.1.2. Tanısında Kullanılan Ölçüm Teknikleri

Obezite tanımlanırken vücuttaki yağ oranı ve dağılımını belirlemek için kullanılan birçok ölçüm tekniği bulunmaktadır. Bu yöntemler uygulanabilirliği, işlevselliği, maliyeti ve duyarlılığına göre farklılık gösterir.

##### 2.1.2.1. Dolaylı Ölçümler

Obezite değerlendirmesindeki antropometrik (boy, kilo ve vücut çevresi) ve plikometrik ( cilt kalınlığı) ölçümlerdir.

##### 2.1.2.1.1. Beden Kitle İndeksi

1835'te ilk kez Quetelet tarafından tanımlanan BKİ obezite tanısında kullanılan en yaygın yöntemdir. BKİ; bir kişinin kilosunun (kilogram cinsinden) boyunun karesine (metre cinsinden) bölünmesiyle elde edilen değerdir. BKİ 'si 30 veya daha fazla olması obezite olarak kabul edilir(6). BKİ 25 ile  $29.9 \text{ kg/m}^2$  arasında olması ise fazla kiloluluk, bir başka deyişle pre-obezite olarak tanımlanmaktadır. Yetişkinlerde BKİ'ne göre zayıflık, fazla kiloluluk ve obezitenin sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir (7).

**Tablo 1.** Erişkin BKİ Sınıflaması

<b>Kilo Durumu</b>	<b>BKİ (kg/ m<sup>2</sup> )</b>
Düşük kilolu	<18.5
Normal aralık	18.5-24.9
Fazla kilolu	25.0-29.9
Obezite	≥30
Obezite sınıf 1	30.0-34.9
Obezite sınıf 2	35.0-39.9
Obezite sınıf 3	≥40.0

BKİ obezite tanısında kullanılan en yaygın ölçüt olsa da, yağ miktarının genel bir göstergesi olup yağ dağılımı hakkında bilgi vermez. Örneğin; boyun kısaldığı, kas kitlesinin azaldığı yaşlı hastalarda BKİ ölçümü ile obezite tanısı koymak sorunludur. Nitekim aynı BKİ ne sahip kadın ve erkek cinsiyette de yağ oranı fizyolojik olarak farklıdır. Kas kitlesi yüksek olan sporcuların da BKİ hatalı yüksek çıkabilir. Bu nedenle büyüme çağındaki çocuklarda, hamilelerde, sporcularda, yaşlılarda, ödemle seyreden hastalığı olanlarda BKİ kullanılmamalıdır (7-11).

#### **2.1.2.1.2. Bel Çevresi, Kalça Çevresi, Bel/Kalça Oranı**

Obezitenin bir boyutu da vücuttaki abdominal yağlanmadır. Abdominal yağlanmayı ve dolayısıyla obeziteyi derecelendirmek için kullanılacak bir diğer ölçüm yöntemi de bel çevresi ölçümüdür. Abdominal yağ miktarını belirlemek kardiyovasküler risk tespiti açısından önemlidir. Bel çevresi ya da bel/kalça oranı (BKO) nın artmış olduğu obezite tipi santral (abdominal) obezite olarak adlandırılır. DSÖ'ye göre kadınlarda bel çevresinin 88 cm ve üzerinde erkeklerde ise 102 cm üzerinde olması santral obezite için anlamlıdır. Ancak her toplumun belirleyici değerleri toplumun kökenine ve yaşam şekline göre farklılık gösterebilir (6-8).

Türk toplumu için yapılan TURDEP çalışmasının verilerine göre bel çevresinin erkeklerde ≥96 cm, kadınlarda ≥90cm; TEMD obezite-lipid metabolizma-hipertansiyon çalışma grubunun verilerine göre erkeklerde ≥100cm, kadınlarda ≥90cm olması abdominal obezite kriteri olarak önerilmiştir(8,12).Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2005 yılında metabolik sendrom tanımı yaparken, obezite tanımında popülasyona özgü bel çevresi kesim noktalarının kullanılmasını

önermiştir. IDF bu verileri mevcut olmayan toplumlarda bölgesel değerlerin dikkate alınmasını tavsiye etmektedir(13).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED), obezite tanı ve sınıflamasında beden kitle indeksi ve bel çevresinin birlikte kullanılmasını önermiştir(8).

#### **2.1.2.1.3. Cilt Kıvrım Kalınlığı**

Deri kıvrım kalınlığının kaliper cihazı ile ölçümüdür. Bu ölçüm triseps, biceps, subskapular ve suprailiyak bölgelerde cilt altı yağ dokusu hakkında bilgi verir, ancak aynı ölçümü yapan kişilerin verileri arasında farklılıklar bulunabilmesi, derinin sıkıştırılabilir olması standardizasyonunu güçleştirdiği için kullanımı kısıtlıdır (14).

#### **2.1.2.2. Doğrudan Ölçümler**

Vücuttaki yağ oranının ölçümünü, uygulayıcılar arasındaki farkı yok ederek daha net ölçümlerle ortaya koyabilen tekniklerdir.

##### **2.1.2.2.1. Biyoelektriksel impedans**

Elektrolit içeren vücut sıvılarının akımı ileteceği temeline dayanan bir sistemdir. Yağsız doku kitlesi ve yağın elektriksel geçirgenlik farkına dayalı bir analiz yöntemidir. Dokudan geçirilen düşük voltajlı elektrik akımı ile dokulardaki sıvı kitlesi ile ters orantılı olan impedans ölçülür. Yağ dokusunun %10'u, kas dokusunun ise %73'ü sudan oluşur. Kişinin hidrasyon durumundan etkilenmekle birlikte tekniğin hata payı %2'dir. Dört ekstremiteden, sadece eller veya sadece ayaklardan ölçüm yapan cihazlar mevcuttur. Obezitenin takibinde de kullanılabilir. Vücut yağ kitlesini ölçmekle birlikte, bölgesel yağ birikimi konusunda bilgi vermez (11,14).

##### **2.1.2.2.2. Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri (DEXA)**

Mineral içeriği nedeniyle kemik dokuyu saptamanın yanında yağ doku ve vücuttaki diğer yumuşak dokular hakkında da fikir verir. Vücudun yağ miktarını toplam ve bölgesel olarak hesaplayabilmesine rağmen visseral ve subkutan yağ doku

ayrımı yapılamamaktadır(15). Pahalı olması, standardizasyonun güçlüğü ve 150 kg üzeri olan kişilerde kullanılamaması yöntemin dezavantajlarıdır (11).

### **2.1.2.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Bilgisayarlı Tomografi**

Üç boyutlu ölçüm yaparak vücut yağ kitlesini ve yağ dağılımını belirlerler. Maliyet etkinlik, cihaz kısıtlılığı, personel gerektirmesi nedeniyle klinik pratikte kullanılan yöntemler değildir (14).

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

Obezite global bir pandemi haline gelmiş bir sağlık sorunu ve önlenebilir ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. DSÖ, 1998 yılında obezitenin 21.yüzyılın en önemli sağlık sorunu olacağını bildirmiştir (6).

#### **2.1.3.1. Dünyada Obezite**

Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktörleri İşbirliği (Non Communicable Diseases Risk Factor Collaboration: NCD-RisC) Grubu'nun yaptığı tahminlere göre dünya çapında yetişkin nüfusta (18 yaş üzeri), yaşa göre standardize edilmiş obezite prevalansı 1975 yılında erkeklerde %3.2, kadınlarda %6.4 iken 2014 yılında sırasıyla %10.8 ve %14.8'e yükselmiştir (16).

Obezite, gelişmiş ülkelerin sorunu olsa da, tahminler geliştirmekte olan ülkelerde de obezitenin hızla artacağını ortaya koymaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) tarafından yürütülen National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) isimli araştırmanın 2011-2012 verilerine göre ABD'de 20 ve üzeri yaştaki yetişkinlerde obezite sıklığı %34.9, 2-19 yaş grubunda saptanan obezite sıklığı ise %16.9'dur. Yapılan tahminler doğrultusunda 2030 yılına gelindiğinde obezite sıklığının birçok eyalette %50 olacağı öngörülmektedir (17,8). Benzer şekilde Avrupa ülkelerinde de obezite prevalansında artış görülmektedir.

Küresel yaşam tarzı değişiklikleri sonucu obezite prevalansındaki artış çocukluk ve adolesan çağında da görülmektedir. DSÖ verilerine göre 1975 yılında %5-19 yaş grubu çocuk ve adolesanların %1 den azında obezite mevcutken, 2016 da kız çocuklarının %6 sı, erkek çocuklarının %8 inde obezite bulunmuştur (8).

### 2.1.3.2. Türkiye’de Obezite

Obezite ülkemizde de büyük kitleleri etkileyen bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Türkiye’de yetişkinlerde 1997-1998 yıllarında 540 merkezde gerçekleştirilen Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) Çalışması’nda, obezite prevalansının %22.3 (kadınlarda %30, erkeklerde %13) olduğu saptanmıştır (12,18,19). Yaklaşık 24 bin kişinin tarandığı TOHTA araştırmasında obezite prevalansı %25 (kadınlarda %36, erkeklerde %21.5) olarak saptanmıştır(20). TEKHARF çalışmasında ise 2000 yılında obezite prevalansının, yetişkin kadınlarda %43 ve erkeklerde %21.1 olduğu; 2003 yılında ise kadınlarda %44.2 ve erkeklerde %25.2’ye ulaştığı bildirilmiştir (21).

TURDEP-I Çalışması’ndan 12 yıl sonra, aynı merkezlerde yapılan TURDEP-II Çalışması’nda ise obezite sıklığı, genel toplumda %35 (kadınlarda %44, erkeklerde %27) bulunmuştur. Çalışma sonuçlarına göre, 1998 ile 2010 yılı karşılaştırıldığında Türkiye’de yetişkin toplumda obezite prevalansının %22.3’ten %31.2’ye yükseldiği görülmüştür. Obezite prevalansı kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 oranında artmıştır. Obezite prevalansı, 20’li yaşlardan itibaren artarak kadınlarda 45-74 yaş grubunda %50’yi ve erkeklerde 45-64 yaş grubunda %30’u aşmakta, ileri yaşlarda ise azalma eğilimi göstermektedir (8).

TURDEP-II obezite rakamları, Türkiye İstatistik Kurumu (TUIK) 2016 yılı Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi (ADNKS) yaş ve cinsiyet dağılımına göre standardize edildiğinde, ülkemizdeki 20 yaş ve üzeri yetişkinlerde obezite prevalansının %29.5 (kadınlarda %35, erkeklerde %23.9) olduğu ve obezitesi olan birey sayısının ise 15.995.392’ye ulaşmış olduğu görülmektedir (22).

DSÖ ise 2016 yılında, Türkiye’de 16.092.644 obezitesi olan birey bulunduğunu ve %29.5 prevalans ile Türkiye’nin, Avrupa’da obezitenin en sık görüldüğü ülke olduğunu bildirmektedir (6). Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD)’nün 2017 raporunda, 2015 yılında 20-79 yaş yetişkinlerde 34 ülkenin ortalama obezite ve fazla kiloluluk prevalansı sırasıyla %19.4 ve %34.5 iken, Türkiye’de %22.3 ve %33.1 olduğu bildirilmiştir (23).

#### **2.1.4. Etyoloji**

Vücut ağırlığı hem endokrin hem de nöral etkenler tarafından düzenlenerek, vücudun enerji alımı ve tüketimi arasındaki denge sağlanmış olmaktadır. Obezite, bu enerji hemostazının bozulmasının bir sonucudur. Genetik, epigenetik, fizyolojik, davranışsal, sosyokültürel ve pek çok fizyopatolojik etmen obeziteye zemin hazırlar (24).

##### **2.1.4.1. Nöroendokrin Nedenler**

Endokrin nedenler obezite etiyolojileri içinde en az rastlanılan nedenler olmakla birlikte altta yatan bozukluğun tedavisi obezitenin de düzelmesine yol açtığı için tespit edilmesi önemlidir.

Obezitesi olan hastalarda genellikle santral obezite, hipertansiyon, glukoz intoleransı gibi klinik özellikler olsa da Cushing sendromunun diğer tanı koydurucu özellikleri yoktur. Santral obezitesi olan hastalarda Cushing Sendromunu ekarte etmek adına deksametazon supresyon testi nedene yönelik ayırıcıda yol göstericidir (24).

Hayvan çalışmalarında açlık, tokluk, enerji tüketimini kontrol eden hipotalamusun ventromedial bölgesindeki lezyonların hiperinsülinizm, hiperfaji ve obeziteye neden olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda bu bölgenin tümör, travma, iltihap gibi lezyonlardan etkilenmesi hipertrofik tipte bir obeziteye neden olmaktadır (25).

Hiperinsülinizm durumunda insülinin adipotropik metabolik etkisinin yanı sıra iştah artışına bağlı gıda alımının artması obeziteye neden olmaktadır (25).

Hipotiroidi de obezitenin bir sebebi olmakla birlikte, görülen obezite miksödeme bağlıdır. TSH ölçümü ile dışlanabilir (24).

##### **2.1.4.2. Genetik Nedenler**

Obezite gelişiminde sorumlu olduğu tespit edilen genler ile obezitenin bir bileşen olduğu çoklu hastalık etkeni olan genetik sendromlar Tablo 2 ve Tablo 3'te gösterilmiştir (25-28).

**Tablo 2.** Obezite ile İlişkili Olduğu Bilinen Genler

Obezite ile İlişkili Olduğu Bilinen Genler
MC4R (melanokortin 4 reseptörü)
ADRB3 ( $\beta$ 3 adrenerjik reseptör)
PCSK1 (proprotein konvertaz subtilisin kexin 1)
BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör)
LCT (laktaz)
MTNR1B (melatonin reseptör 1 B),
TLR4 (toll like reseptör 4)
ENPP1 (ekonükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1)
FGFR1 (fibroblast büyüme faktörü reseptör 1)
LEP/LEPR (leptin/leptin reseptörü)

**Tablo 3.** Obezite ile İlişkili Genetik Sendromlar

Obezite İle İlişkili Genetik Sendromlar
Prader-Willi
Barder-Biedl
Laurence-Moon
Biernacki sendromu II
Alstrom
Schinzel
Stein-Leventhal
Karbonhidrat eksikliği olan glikoprotein sendromu Tip I
Cohen
Albright herediter osteodistrofi
Borjeson
Saf Sertoli hücreli germlinal hücre aplazisi sendromu
Jinekoma ve obezite ile seyreden mental retardasyon, X-linked, Simpson dismorfisi

#### 2.1.4.3. Çevresel ve Davranışsal Nedenler

İnsan metabolizmasında enerji üretim ve tüketim dengesinin bozulmasında çevresel faktörler, sosyoekonomik düzey, yöresel beslenme farklılıkları önemli yer

tutmaktadır. Gelişen hızlı çağda düzensiz beslenme, yeme bozuklukları, kronik stres, sedanter yaşam tarzı, uyku düzensizliği, sigara alkol kullanım durumu, obezite gelişimini hızlandırmaktadır.

Diğer obezite nedenleriyle karşılaştığımızda, obeziteyi önleyici ve obeziteden koruyucu hekimlik burda üzerinde durulması gereken faktörlerdendir. Bu grupta iyileştirilmeye gidilmesi obezitenin beraberinde getirdiği birçok ek sorunu da önlemiş olacaktır.

Bunların dışında kronik hastalıklar için kullanılan antidepresan, antiepileptik, antidiyabetik grubu bazı ilaçlar ile, hormon preparatları, bazı kardiyovasküler ilaç gruplarının ve bazı kemoterapötiklerin de kilo alımına neden olduğu bilinmektedir (8).

### **2.1.5. Patogenez**

Obezite patogenezinde adiposit işlevi, hipotalamus-gastrointestinal sistem aksı, sempatik sistem aktivitesi ve enerji tüketimi rol oynar (11).

#### **2.1.5.1. Yağ Hücresi (Adiposit)**

Olgun adipositler enerji fazlasına büyüme (hipertrofi) ile cevap verirler. Aşırı enerji alımı ve çeşitli endojen faktörlerin varlığında adipositler önce preadiposit haline geçer daha sonrada çoğalırlar (hiperplazi). Çoğu erişkin obezite formları hipertrofik yağ hücresi ve artmış lipoliz ile birlikte. Bu hastalarda genellikle santral tipte obezite ve insülin direnci temelinde metabolik bozukluklar bulunmaktadır.

Vücutta yağın depolandığı beyaz yağ dokusunun yanı sıra bulunan kahverengi yağ dokusu, insanlarda başlıca toraksta; perikard çevresi ve sinoatrial düğümde, boyunca, interskapular ve aksiller bölgede, derin servikal ve perirenal bölgelerde, sempatik zincirlerin çevresinde lokalizedir ve termogenezden sorumludur. Vücut ağırlığının %1'den azını oluşturur. Soğuğa adaptasyonu sağlar. Yoğun mitokondri, vasküler yapı, sitokrom ve diğer oksidatif pigment içeriği nedeniyle koyu renklidir. Bu dokuda hücrel enerji yapımı iç mitokondriyal membranda gerçekleşmektedir. Burada bir proton gradiyenti yaratılarak ADP,

ATP'ye dönüştürülür. Protonlar geri sızarsa bu gradient kaybolur ve enerji yerine ısı üretimi gerçekleşir. Gıda yıkımı ile enerji yapımı arasında bu ilişkinin kaybolması “uncoupling” olarak adlandırılır. Bu işlem için gereken “uncoupling proteinler” sadece kahverengi yağ dokuda sentezlenmektedir. Kahverengi yağ dokusu zengin bir damarlanma ve sempatik inervasyona sahiptir. Üzerinde beta-3 adrenerjik reseptörler bulunmaktadır. Kahverengi yağ dokusu obezitenin gerek beslenme ilişkili gerekse genetik olarak ortaya çıkan tipinin gelişmesinde önemli rol oynar. Gıdalar alındığı zaman metabolik hız artar ve bu sürede enerji tüketimi de artar. Gıdalara termojenik cevabın artması kahverengi yağ dokusu aktivitesinin artışı ile olur. Normal kişilerde alınan gıdalardan oluşan enerji aktivitelerde, ısı oluşumunda ve enerji depolanmasında kullanılır ve az bir kısmı yağ olarak depolanır. Obezitesi olan bireylerde bu denge bozulmuştur (11,25,29,30).

#### **2.1.5.2. Hipotalamus-gastrointestinal sistem-adiposit aksı**

Hipotalamusun ventromediyal, paraventriküler ve arkuat nukleuslarından yeme davranışından sorumlu bazı peptidler salgılanmaktadır. Yeme merkezi lateral hipotalamusta iken tokluk merkezi ventromedial nükleusta bulunur. Yeme merkezi, tokluk merkezi tarafından kontrol altında tutulur ve bu baskılama mekanizmasında bir bozukluk halinde (tümör, travma, cerrahi, radyasyon, enfeksiyon) devamlı yemek yeme durumu ve “hipotalamik obezite” gelişebilir.

Nöropeptid Y (NPY) arkuat nukleustan sentezlenir ve etkisini paraventriküler nükleustaki NPY5 reseptörleri üzerinden gösterir. Sempatik aktiviteyi azaltır, parasempatik aktiviteyi artırır, iştahı uyarır. Yine NPY kahverengi yağ dokusunun sempatik uyarılmasını azaltarak termogenezi baskılar ve enerji harcanmasını azaltır.

İştahı uyarıcı diğer faktörler arasında adrenalin, noradrenalin, aldosteron, dinorfin, opioidler, büyüme hormonu salgılatıcı hormon, galanin, insülin, melanin yoğunlaştırıcı hormon, agouti ve agouti related peptid (AGRP) ve oreksin A ve B sayılabilir. Serotonin, anorektin, kalsitonin, enterostatin, vasopressin, oksitosin, somatostatin, thyrotropin releasing hormone (TRH), dopamin, corticotropin releasing hormone (CRH), melanocyte stimulating hormone (MSH), ürokortin, nörotensin,

cocaine-amphetamine regulated transcript (CART) ve bombesin iştahi azaltan faktörler arasındadır.

Yemek yemeye yanıt olarak gastrointestinal sistemden yeme isteğini azaltan hormonlar salgılanmaktadır. Glukagon like peptid-1 (GLP1) barsak mukozasından salgılanan, vagus yoluyla hipotalamusa etki ederek açlık hissini ve enerji alımını azaltan bir proteindir. Kolesistokinin (CCK) mide boşalmasını yavaşlatır ve CCK-B reseptörler aracılığı ile gıda alımını azaltır ve sempatik aktiviteyi artırır. Mideden salgılanan Ghrelin, hipofizer büyüme hormonu salgılatan reseptörü uyarır. Açken yüksek olan ghrelin seviyeleri gıda alımı ile baskılanır. Bu etkiden bağımsız olarak hipotalamusta besin alımını ve yağ depolanmasını artıran mekanizmayı uyarır. Obezlerde ghrelin düzeyleri, yüksek insülin ve leptin düzeyleri nedeniyle düşüktür. Leptin, ob geni tarafından kodlanan, yağ doku ve plasentada sentezlenen bir peptiddir. Vücutta yağ doku miktarı arttığı zaman adipositlerden leptin salınarak hipotalamustaki merkezler inhibe edilir, gıda alımı azaltılır ve enerji tüketimi artırılır (11,25,29,30).

#### **2.1.5.3. Enerji harcanmasının azalması**

İnsanlarda enerji tüketimi başlıca üç yolla gerçekleşir. Bazal metabolizma hızı tüm enerji tüketiminin %65-75'ni, gıdaların termik etkisi %15'ni, egzersiz ise %8-15 kadarını oluşturmaktadır. Metabolizma hızının azalması, fizik aktivite azlığı ve diyetle alınan yağ içeriği yüksek gıdalara bağlı olarak yağ oksidasyonunun azalması obeziteye neden olmaktadır (11,25,29,30).

#### **2.1.5.4. Sempatik Sinir Sistemi (SSS) Aktivitesinin Azalması**

SSS enerji tüketiminin üç major komponenti olan istirahat metabolizma hızı, gıdaların termik etkisi ve fiziksel aktivite düzeyleri ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda obezitesi kişilerde SSS aktivitesi düşük bulunmuştur (11,30).

#### **2.1.6. Eşlik Eden Hastalıklar**

Obezite beraberinde çoklu hastalıklara neden olan multifaktöriyel bir sorundur. Artmış mortalite ile ilişkilidir. Çoğu kardiyovasküler hastalıklardan

kaynaklanmak üzere, obez kişilerde normal kilodaki bireylere göre, tüm sebeplerden ölüm riski %50-100 artmıştır (24).

### 2.1.6.1. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, artan obezite prevalansından kaynaklanan yaygın bir hastalıktır (31). Bu sendrom 1988 yılında ilk kez 'Sendrom X' adıyla Reaven tarafından tanımlanmıştır (32).

İlerleyen çalışmalarla bileşenleri dislipidemi, insülin rezistansı, hipertansiyon ve obezite olan bu sendromun kardiyovasküler hastalık riskini de arttıran metabolik bir disfonksiyon olduğu anlaşılmıştır. 1998'de DSÖ tarafından 'metabolik sendrom'(MetS) terimi kullanılmaya başlanmıştır (33). 2001 yılında bu tanımın kriterleri NCEP-ATP III raporuyla genişletilmiştir (34,35).

Tanımlama için en sık NCEP-ATP III uzlaşma kriterleri kullanılır. Buna göre tanı kriterleri içinde bel çevresi (BÇ) ölçüsünde artış, kan basıncı yüksekliği ya da hipertansiyon tedavisi almak, açlık kan şekeri (AKŞ) ve trigliserid (TG) yüksekliği ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL kolesterol) düşüklüğü bulunur (Tablo 4). Bir olguda MetS tanısı konması için, biri bel çevresinde artış olmak üzere sayılan bu kriterlerden en az üç tanesinin varlığı şarttır (8).

**Tablo 4.** Metabolik sendrom tanı kriterleri (NCEP ATP III)

Parametre	Kriterler
Abdominal Obezite	Bel çevresi; erkek > 102 cm, kadın > 88 cm olması
TG	> 150 mg/dl veya TG yüksekliği için ilaç tedavisi alıyor olması
HDL kolesterol	Erkek < 40 mg/dl, kadın < 50 mg/dl olması veya HDL düşüklüğü sebebiyle ilaç tedavisi alıyor olması
Kan basıncı	≥ 130/85 mmHg olması veya antihipertansif alıyor olması
Açlık kan glikozu	≥ 110 mg/dl olması veya kan şekeri yüksekliği sebebiyle tedavi alıyor olması

Metabolik sendromlu hastalarda bel çevresi ölçümü abdominal subkutan yağ dokusu ile birlikte abdominal visseral yağ dokusunu da yansıtır. Abdominal visseral yağ dokusu obezitenin kardiyovasküler metabolik komplikasyonlarının belirleyicisi olarak değerlendirilmektedir (36).

#### **2.1.6.2. Tip 2 Diabetes Mellitus**

Tip 2 Diabetes Mellitus tanılı hastaların %80'inde obezite mevcuttur. Hiperinsülinizm ve insülin rezistansı obezitenin önemli özelliklerindedir(24).

Obezitesi olan olgularda yağ dokudan serbest yağ asitlerinin artan miktardaki salınımı sonucu bu yağ asitleri karaciğer ve çizgili kaslarda birikerek insülin direncine yol açmaktadır. İnsülin direnci kilo alımıyla artarken, kilo vermeyle azalır. İnsülin direncinin artması sonucunda da pankreasın beta hücrelerinde fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı olarak Tip-2 DM meydana gelmektedir (8)

#### **2.1.6.3. Dislipidemi**

Obezite ile dislipidemi ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Hiperinsülinemi ve abdominal obezite subkutan yağ dokusundan gelen serbest yağ asitlerinin artmasına bağlı olarak karaciğerde VLDL (very low density/çok düşük dansiteli lipoprotein) sentezini ve salınımını artırmaktadır. Bunun sonucunda trigliserid ve LDL (low density/ düşük dansiteli lipoprotein) düzeyi artarken HDL (high density/yüksek dansiteli lipoprotein) düzeyi azalmaktadır(37-39).

Dislipidemi, aterosklerotik kalp hastalıklarının değiştirilebilir risk faktörlerinden biri olması sebebiyle zamanında fark edilip, tedavi edilmesi önemlidir. Obezitesi olan hastalarda LDL kolesterol düzeyi normal olsa dahi daha aterojenik olan, daha küçük ve daha yoğun LDL partiküllerinin sayısı artar. Bu nedenle LDL kolesterol mutlaka ölçülmeli ve tüm bireylerde, özellikle de KVH riski yüksek olan obezite hastalarında hedef değerlere düşürülmelidir (8).

#### **2.1.6.4. Hipertansiyon**

Obezite ile birlikte dolaşan kan hacminin artması, artmış vazokonstrüksiyon ve kalp atım hacmindeki artış hipertansiyon (HT) gelişiminde rol oynamaktadır.

Serbest yağ asitlerinin vazokonstriksiyonu arttırdığı ve nitrik okside bağlı vazodilatasyonu azalttığı yine bazı çalışmalarda artmış sempatik aktivitenin bu duruma katkıda bulunduğu belirtilmektedir.

İnsülin normalde vazodilatatör etkiye sahipken, insülin direncine bağlı olarak böbrek sodyum emiliminin artması da obezitesi olan kişilerde kan basıncının yükselmesine yol açmaktadır. Obezitede HT varlığında ventrikül duvar kalınlığı, kalp boşluklarının hacmi ve bunun sonucunda kalp yetmezliği riski artmaktadır (37,38,40).

Framingham çalışmasında 8 yıl süreyle kilo kaybını sürdürebilmiş 30-49 yaşlarında 623 fazla kilolu ve 50-65 yaşlarında 605 fazla kilolu incelendiğinde 6.8 kg ve üzeri kilo kaybının 140/90 mmHg olarak tanımlanan hipertansiyon gelişme oranlarını bu gruplarda sırasıyla %22 ve %26 düşürdüğü belirlenmiştir (2,8).

#### **2.1.6.5. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Mortalite**

Dünyada önemli mortalite nedenlerinden olan KVH, obezitenin yaygınlaşmasıyla birlikte daha da artmıştır. Obezitenin beraberinde getirdiği birçok sorun kardiyovasküler sistemi etkileyerek KVH da artışa neden olmuştur.

Obezitede artan yağ dokusunun kanlanma ihtiyacını karşılamak için dolaşan kan volümü artmaktadır. Bu durum adipositlerin ürettiği leptin ve obezitenin bir sonucu olan hiperinsülineminin renin anjiyotensin sistemini etkilemesiyle gerçekleşmektedir. Renin anjiyotensin sempatik sistemde artış sağlayarak sodyum retansiyonunun kardiyak debiyi arttırmasına neden olur. Kardiyak debinin artmasıyla da kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları bozulmaktadır (41,42).

Obezitenin bir sonucu olan dislipidemi, aterosklerotik kalp hastalıklarına yol açar. Bu hastalarda LDL kolesterol ve serbest yağ asitleri inflamasyonu tetikler. İnflamasyon ateroskleroza tetikler. Bunların dışında adipositlerden salgılanan oksijen radikalleri, interlökin-1 $\beta$ , interlökin-6, TNF- $\alpha$ , CRP, vasküler endotelial growth faktör, plazminojen aktivatör inhibitör-1, tromboksan A2 ve amiloid A proteini gibi birçok mediyatör de endotel disfonksiyonu, hiperkoagülabilite, sistemik inflamasyon üzerinden obezite ateroskleroz ilişkisine katkıda bulunmaktadır (8,43).

Yapılan prospektif uzun dönem çalışmalarda, obezitenin KVH ile yalnızca obeziteye eşlik eden durumlar nedeniyle ilişkisi olmadığı, aynı zamanda KVH için bağımsız prediktif değeri olduğu gösterilmiştir (44,45,46).

Framingham çalışmasında obezitesi olan erkek ve kadınlarda ani kardiyak ölüm, obezitesi olmayanlarla karşılaştırıldığında 40 kat daha fazla bulunmuştur (47,48).

#### **2.1.6.6. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı**

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), alkol kullanımının ve karaciğerde yağlanmayı arttıracak diğer sebeplerin dışlandığı (kronik viral hepatit, Wilson hastalığı, hemokromatozis, vb.), karaciğerde trigliserid şeklinde aşırı yağ birikiminin olduğu bir durumdur. Tedavi edilmediği takdirde ilerleyip, siroz, hepatoselüler karsinom ve karaciğer yetmezliğine kadar gidebilir.

NAYKH gelişiminde genetik ve metabolik birçok neden suçlanmaktadır. Obeziteye eşik eden insülin direnci ve dislipideminin NAYKH 'a neden olduğu çalışmalarla kanıtlanmıştır. Obezite ile NAYKH arasındaki ilişkiyi inceleyen, toplam 381,655 hasta içeren 21 çalışmanın (13 prospektif, 8 retrospektif) dahil edildiği bir meta-analizde obezite düzeyi arttıkça NAYKH riskinin 3,5 kat fazla olduğu gözlenmiştir. Bu metaanaliz sonucunda obezitenin NAYKH için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (8,49-51).

#### **2.1.6.7. Polikistik Over Sendromu**

Polikistik Over Sendromu (PKOS); androjen fazlalığı, tüylenme artışı, ovulatuvar bozukluk (düzensiz menstrüel siklus, menstrüel siklusun olmaması ve anovulatuvar siklus) ve overlerde polikistik varlığı olarak tanımlanmaktadır. PKOS'u olan kadınların %30-70'inde obezite mevcuttur.

Obezitenin sonucu olan hiperinsülinemi ovaryan androjen üretimine sebep olan gonadotropin benzeri etki ile gonadotropin sekresyonunu bozmaktadır. Ayrıca karaciğerden seks hormon bağlayıcı globülin sekresyonu azalmakta bu da periferik androjen etkinliğini artırarak hirsutizm tablosuna neden olmaktadır.

Yaşam tarzı değişikliği ve kilo vermenin PKOS tedavisinde olumlu sonuçlar verdiği gözlenmiştir (8,52).

#### **2.1.6.8. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu**

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu tam veya parsiyel obstrüksiyonları ve sıklıkla buna eşlik eden kan oksijen saturasyonunda azalma ve uyanmalar ile karakterize bir sendromdur. Belirtileri; horlama, boğulma hissi ile uyanma, sabahları yorgun kalkma, gündüz uyuklamaları, yaşam kalitesinde azalma olarak sayılabilir. Altın standart tanı yöntemi polisomnografidir. Obezite başta olmak üzere yaş, erkek cinsiyet, endokrin bozukluklar, kraniyofasiyal anormallikler, aile öyküsü, sedatif hipnotikler, sigara ve alkol tüketimi risk faktörleridir.

Obezite OSAS için değiştirilebilir risk faktörlerindedir. Obezite hava yolunda yağ depolanması ve akciğer hacminde azalma ile hava kollapsını etkilemektedir. Ayrıca bunun tersine OSAS da leptini azaltıp ghrelin düzeyine artırarak oluşan açlık hissi ile kilo alımına yardımcı olmaktadır. Obezite ve OSAS sebep sonuç ilişkisi döngüsü ile birbirini beslemektedir (8,53,54).

#### **2.1.6.9. Gastrointestinal Problemler**

Obezitesi olan hastalarda gastroözofajiyal reflü hastalığında, artmış kolesterol sentez ve sekresyonuna bağlı safra taşı gelişiminde artış gözlenmektedir. Yine safra taşıyla ilişkili pankreatit prevalansı da obez hastalarda daha yüksektir (8).

#### **2.1.6.10. Depresyon ve Diğer Psikolojik Bozukluklar**

Toplum sağlığı açısından büyük sorun olan obezite, bazı araştırmacılar tarafından psikosomatik hastalık olarak da görülmektedir (55).

Yapılan çalışmalar obez hastalarda spesifik psikiyatrik bozuklukların yaygınlığına odaklanmıştır ve bu hasta grubunda duygudurum, anksiyete, somatoform ve yeme bozukluklarının sağlıklı kontrollerden daha yüksek oranda görüldüğünü bildirmişlerdir. Obezite ve depresyon arasında önemli ilişki olduğunu

bildiren çalışmalar mevcuttur. Araştırmalarda obez hastalarda depresyon görülme sıklığının yüksek olduğu bildirilmiştir (56-58).

#### **2.1.6.11.Kanser**

Obezlerde belirli kanser türleri önemli ölçüde artmaktadır (59). Erkekler kolon, rektum ve prostat neoplazmları için artan riskle karşı karşıyadır. Kadınlarda üreme sistemi ve safra kesesi kanserleri daha yaygın olmakla birlikte obez kadınlarda artmış endometriyal kanser riskinin sebebi, yağ dokusu stromal hücreleri tarafından artan östrojen üretimidir. Bu artan üretim, postmenopozal kadınlarda büyük bir östrojen üretimi kaynağı oluşturan aşırı vücut yağının derecesi ile ilgilidir. Artan viseral yağ, meme kanseri riski ile önemli bir ilişki göstermektedir (60).

#### **2.1.7. Obezite Tedavisi**

Obezite, dünyada tüm ölüm nedenlerinin artmasına yol açmaktadır (61). Günümüzde önemli halk sağlığı sorunu olan ve sıklığı gün geçtikçe artan obeziteyi ve beraberinde getirdiği sorunları önleyebilmek için tedavi edilmesi önem taşımaktadır. Obezitede kilo kaybı, ilişkili sorunların azalmasını, sağlığın korunmasını ve yaşam kalitesinin artmasını sağlamaktadır. Tedavi yaklaşımı çok yönlü olarak gerçekleşmektedir.

##### **2.1.7.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi**

Obeziteye beslenme öncüllü yaklaşımda yeme davranış şekillerinin düzenlenmesi, obeziteye neden olabilecek hatalı yeme davranışlarının önüne geçilmesi gerekmektedir. Obeziteye neden olan hatalı yeme davranışları Tablo 5'te özetlenmiştir (8).

**Tablo 5.** Obeziteye neden olan hatalı yeme davranışları

- Normalden fazla besin tüketmek,
- Özellikle çalışan bireylerde sağlıklı besinler yerine yenmeye hazır, enerji yoğunluğu yüksek besinleri çok tüketmek (fast food),
- Akşam eve geldikten sonra yemek zamanına kadar atıştırmak ve sonra tekrar yemek yemek,
- Hızlı yemek, büyük lokmalar almak, az çiğnemek, çatalı kaşığı elinden hiç bırakmamak,
- Öğün atlamak, öğün aralarında sürekli bir şeyler atıştırmak,
- Yemek yerken başka aktivitelerle uğraşmak (sohbet etmek, televizyon seyretmek, kitap okumak, cep telefonu ile ilgilenmek, vb.)
- Uzun süre sofrada kalmak,
- Sıkıntı, stres ve öfke durumlarında aşırı besin tüketmek,
- Ziyaret ve davetlere sık sık katılmak ve ikramları reddedememek,
- Akşam yemeğinden sonra yatıncaya kadar sürekli besin tüketmek,
- Gece uykudan uyanıp, besin tüketmek,
- Az su içmek ya da hiç su içmemek, su yerine yüksek enerjili/şeker eklenmiş içecekleri tercih etmek.

#### **2.1.7.1.1. Tıbbi Beslenme Tedavisinin Ana İlkeleri**

Obezite tedavisinde tıbbi beslenme yönetiminin amaçları şöyle sıralanmaktadır:

a) Vücut ağırlığını arzu edilen düzeye indirmek, (Bu düzey erken dönemde kişinin olması gereken ideal ağırlığı olmayıp, düzenli ve bir hedef dahilinde kilo kaybı şeklinde de olabilir.)

b) Kişinin bütün besin ögesi gereksinimlerini metabolizmasına ve fizyolojik durumuna göre yeterli ve dengeli bir şekilde karşılamak,

c) Kişiye hatalı beslenme alışkanlıkları yerine, doğru beslenme alışkanlıklarını kazandırıp bunların sürdürülebilirliğini sağlamak,

d) Vücut ağırlığı arzu edilen düzeye geldiğinde, tekrar ağırlık kazanımını engelleyip, ideal ağırlığı korumaktır (62).

### **2.1.7.1.2. Tıbbi Beslenme Tedavisinin Düzenlenmesi**

Tıbbi beslenme tedavisinin düzenlenmesinde, bireyin yaşına, cinsiyetine, fizyolojik durumuna ve günlük yaşam biçimine uygun enerji alımı düzenlenmelidir. Günlük enerji ihtiyacının yaklaşık olarak %12-15'i protein, %25-30'u yağlardan, %55-60'ı karbonhidratlardan karşılanmalıdır. Günlük su tüketimi artırılmalı, tuz tüketimi azaltılmalı, sebze ve meyve tüketiminin artırılması eğer alkol alınıyorsa enerjisinin hesaplanıp günlük gereksinimden çıkarılması gerekir. Öğün zamanı ve düzeni belirlenmelidir (8).

Diyet tedavisinde amaç enerji giriş çıkışının dengelenmesidir. Günlük kalori ihtiyacı kişiden kişiye değiştiği için diyet tedavisinin bireyselleştirilmesi gerekmektedir. Günümüzde kullanılan konvansiyonel diyetler şöyle sıralanmaktadır;

- a)Düşük kalorili diyetler
- b)Çok düşük kalorili diyetler
- c)Düşük yağlı diyetler
- d)Düşük karbonhidratlı diyetler
- e)Düşük glisemik indeksli (Gİ) diyetler
- f)Yüksek proteinli diyetler
- g)Akdeniz tipi diyet
- h)Porsiyon kontrol diyeti

Dengeli hipokalorik diyetler, kişisel ve kültürel tercihlerine dayandırılarak, kişiye göre ayarlanabilir ve bu nedenle uzun dönemde en fazla başarı gösterme şansı olan beslenme tedavileridir. Buna en güzel örnek Akdeniz diyetidir (63).

### **2.1.7.2. Egzersiz**

Enerji harcanmasına neden olan tüm vücut hareketleri fiziksel aktivite olarak tanımlanır. Egzersiz ise planlanmış ve yapılandırılmış, spesifik fiziksel aktivite çeşididir.

Düzenli egzersiz hareket esnekliği sağlar, osteoporozu önler, insülin direncini azaltır, bel çevresinin azaltır, zayıflamaya yardımcı olur, hiperlipidemiye önler. Araştırmalar egzersizin diyetle kombine edildiğinde obezite tedavisinde olumlu etkisini göstermektedir (8). Başlangıçta 150 dakika/hafta orta yoğunlukta aerobik egzersizin haftada 1-3 kez yapılacak direnç egzersiziyle kombinasyonu yeterlidir (63).

### **2.1.7.3. Bilişsel Davranışçı Terapi**

Obezite tedavisindeki önemli basamaklardan biri, obeziteye neden olan tutum ve davranışları değiştirebilmektir. Çoğu obezite hastasında görülen yeme bozukluğu, öğün atlama gibi davranışları değiştirmek için, psikiyatrik yaklaşımda görülen bilişsel davranışçı terapi tedavi sürecince kullanılmaktadır. Bu yaklaşımın amacı kişinin yeme ve egzersiz davranışında değişim yaratabilmektir. Kilo vermeye istekli hastaların daha fazla uyum sağladığı bu terapide hastadan kendini izleme, diyet sürecinde hedef belirleme ve kendi dürtülerini kontrol etme, davranışsal yerine koyma, pozitif pekiştirme gibi beceriler edinmesi istenmektedir (8).

### **2.1.7.4. Farmakolojik Tedavi**

Obezite tedavisinde yaşam tarzı değişikliği ve davranışçı terapiye ek olarak, kronik kilo kaybı kontrolü sağlanmasında farmakolojik ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bununla birlikte obezitesi olan hasta grubunda farmakoterapi tek başına tedavi için uygun bir yöntem değildir.

TEMD'nin obezite tanı ve tedavi kılavuzuna göre farmakolojik tedavi endikasyonu olan hasta grupları şöyledir:

Diyet, egzersiz ve davranış değişikliği uygulamaları denendiği halde kilo kontrolü sağlanmayan olgulardan;

1)  $BKİ \geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olup, diyet, egzersiz ve davranış değişikliği uygulamaları denendiği halde kilo kontrolü sağlanmayan olgular,

2)BKİ 27-29,9 kg/m<sup>2</sup> düzeyinde olup, komorbiditeleri (Tip 2 DM, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, dislipidemi, uyku apnesi vb.) olan hastalardır.

#### **2.1.7.4.1. Farmakoterapide Kullanılan İlaçlar**

Medikal tedavide sınırlı sayıda ajan olup, ilaç seçimi hasta özelliklerine ve komorbid hastalıklara göre yapılmaktadır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı onaylı tedavi seçenekleri olarak orlistat ve liraglutid bulunmaktadır.

Orlistat; pankreatik lipaz enzim inhibitörüdür. Günde 3 defa 120 mg oral olmak üzere gıdalarla birlikte alınmaktadır. Hepatit, karaciğer yetmezliği, kolelitiazis ve nefrolitiazis durumlarında dikkatli kullanımı önerilmektedir. Gebelik ve laktasyon durumunda kontrendike olup, yağda eriyen vitaminlerin emilimini etkileyip eksikliğine neden olabilmektedir. Gastrointestinal yan etkileri sık görülmektedir.

Liraglutid; GLP1 reseptör agonistidir. Glukoz bağımlı insülin salınımı uyararak, glukagon yanıtını baskılar, mide boşalmasını yavaşlatarak iştahı azaltır. Tedaviye günlük 0,6 mg ile başlanıp yan etki durumuna göre dozu 3mg/gün e kadar arttırılabilmektedir. Günde 1 kez subkutan kullanılmaktadır. Bulantı, kusma sık fakat geçici yan etkilerindedir. Gebelik, laktasyon, ailesel medüller tiroid kanser öyküsü ve pankreatit öyküsü olan hastalarda kontrendikedir.

Ülkemizde olmayan, ancak Avrupa ve Amerika'da kullanılan diğer anti-obezite ilaçları; Lorcaserin, Fentermin, Dietilpropion, Fentermin/ Topiramet, Naltrekson/Bupropion'dur (64).

#### **2.1.7.5. Cerrahi Tedavi**

Obezitenin tedavisini temelini yaşam tarzı değişikliği ve diyet oluşturmakla birlikte farmakoterapinin de tedaviye dahil edilmesine rağmen istenen kilo kaybına ulaşamayan hastalar bulunmaktadır. Obezitenin beraberinde ek birçok komorbid duruma neden olması sebebiyle obezite tedavisinde son yıllarda bariyatrik cerrahi olarak tanımlanan obezite cerrahisi gündeme gelmektedir.

Bariyatrik cerrahinin istenen sonucu vermesi açısından uygun hasta seçimi, eksiksiz pre-operatif değerlendirme ve başarılı bir cerrahi sonrasında düzenli bir postoperatif takip önemlidir (8).

#### **2.1.7.5.1. Cerrahi Tedavi Endikasyonları**

Bariyatrik cerrahi tedavi endikasyonu olan hasta grupları şöyledir;

- 1) BKİ $\geq$ 40 kg/m<sup>2</sup> olması (obezite ilişkili bir komorbidite olması şartı yoktur; cerrahi tedavinin risk artışına neden olmaması gerekir)
- 2) BKİ  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> olması ve obezite ile ilişkili tip 2 DM, hipertansiyon dislipidemi, uyku-apne sendromu vb en az 1 komorbiditenin eşlik ediyor olmasıdır (8).

#### **2.1.7.5.2. Bariyatrik Cerrahi Yöntemler**

Günümüzde uygulanan bariyatrik cerrahi yöntemler; emilim bozucu, alım kısıtlayıcı (hacim küçültücü)ve bu iki yöntemin kombine şekilde uygulandığı yöntemlerdir. Genel olarak ayarlanabilir gastrik band, sleeve gastrektomi, Roux-en-y gastrik bypass, biliopankreatik diversiyon +-duodenal switch şeklinde isimlendirilmektedir (8).

## **2.2. ÜRİK ASİT**

Ürik asit (ÜA), nükleik asitlerin (DNA ve RNA) ve ATP'nin parçalanması sırasında üretilen pürin metabolizmasının son ürünüdür. ÜA glomerüllerden serbestçe filtre olur ve % 95'i proksimal tübülde reabsorbe olur. ÜA'nın böbrekte transportu glomerüler filtrasyon, presekretuar reabsorbsiyon, sekresyon ve postsekretuar reabsorbsiyon şeklinde gerçekleşir. Ürat atılımının moleküler mekanizması tam olarak anlaşılacakla birlikte membran transporterlarından Urate anion transporter 1 (URAT1), Organic anion transporters (OAT), ATP-ilişkili ürat export transporterları bu mekanizmada rol oynamaktadır.

Transporter URAT1; SLC22A12 geni tarafından kodlanmaktadır. Laktat, aseto asetat, hidrosibütirat ve süksinat benzeri organik anyonlar bu transporter

üzerinden ürik asit absorpsiyonunu artırmaktadır. Probenecid ve losartan URAT1'i inhibe eder.

Glucose transporter 9 (Glut9); SLC2A9 geni tarafından kodlanmaktadır. Fruktoz transporter olarak görev almaktadır. Fruktoz bu taşıyıcı ile ürik asit absorpsiyonunu artırmaktadır.

Sonuç olarak böbrekler günlük ürik asit atılımının büyük bir kısmından sorumludur. Ürik asitin renal yollarla atılımında sorun olduğunda ürik asit kristalize olup çökerek dokularda toksisiteye yol açabilir(65,66).

Erkeklerde serum ürik asit düzeyinin 7.0 mg/dL, kadınlarda 6.0 mg/dL'nin üzerinde olması hiperürisemi olarak tanımlanır. Fark östrojenin ürikozürik etkisi ile ilişkilidir (67).

### **2.2.1. Ürik Asitin Antioksidan Etkileri**

Hiperüriseminin vücutta toksisite yaptığı bilinse de normal düzeyindeki iken serum ürik asitin insan vücudu için faydalı etkileri bulunmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda ürik asitin oksidatif stres anında artarak toksik reaktanları temizlediği görülmüştür. Antioksidan enzimler olan süper oksit dismutaz ve glutatyon peroksidazın yıkımını önleyerek serbest oksijen ve oksijen radikallerini yakalayıp endotel hasarını azalttığı bildirilmiştir (68,69). Ayrıca dolaşan demirin katalize ettiği oksidasyonu inhibe ettiği görülmüştür (70).

### **2.2.2. Ürik Asitin Oksidan Etkileri**

Hiperürisemi; hipertansiyon, vasküler hastalıklar, renal hastalık ve kardiyovasküler olaylarla ilişkilidir. Ürik asit, glukoz taşınmasında etkin rol oynayan nitrik oksit yapımını baskılamaktadır. Renal vazokonstrüksiyon, sistemik hipertansiyon, tubulointerstisyel hasar, nitrik oksit sentaz yapımında azalma ve afferent arterlerde bozulmaya yol açmaktadır (71-73). Nitrik oksit biyoaktivitesini, inflamatuvar faktörler ve adipokinler yolu ile de insülin direncini baskılar (74). Kan glukoz düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Glukozun uzun dönem metabolizmasını ve yüksekliğini yansıtan HbA1c'nin de glukoz yükselmesi ile birlikte ürik asit yüksekliğinin pozitif ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (72).

### **2.2.3. Ürik Asit Seviyesiyle İlişkili Hastalıklar**

Serum ürik asit metabolizmasındaki anormallikler, böbrekler tarafından atılımının azalması, hiperürisemi ve gut gelişiminin başlıca nedenlerinden biridir (75,76)

Obezitesi olan bireylerde artan ekzojen protein tüketimi ve endojen ürik asit üretimi hiperürisemiye yol açan faktörlerdendir (77). Pürinden zengin diyet ve alkol alımı gibi yaşam tarzını belirleyen alışkanlıklar da hiperürisemi gelişimi için predispozandır (78,79,80).

Metabolik sendrom üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre, serum ürik asit düzeyinin beden kitle indeksi, bel çevresi ve dislipidemi gibi parametrelerle pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur (81,82).

Serum ürik asit düzeyi ile Tip 2 diabet riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, serum ürik asidin diabet gelişimi için güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (83).

Ürik asitin renin-anjiyotensin sistemi üzerinden sempatik sistemi uyardığı, vasküler tonusu etkilediği düşünülerek yapılan birçok çalışmada yüksek serum ürik asit seviyesinin tüm ırklarda hipertansiyon gelişimine etkisi olduğu gözlenmiştir. KVH risk faktörleri ve KVH prevalansı üzerine yapılan prospektif çalışmalarda artan serum ürik asit ilişkisinin KVH gelişimiyle pozitif korelasyon gösterdiği izlenmiştir (84,85).

### **2.3. KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR VE KVH RİSKİ**

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) tüm dünyada morbidite ve mortalite nedenlerinin başında gelmektedir. Koroner arter hastalığı, iskemik kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, periferik damar hastalıkları gibi kalbin ve vasküler yapının tüm hastalıkları KVH grubunu oluşturur. Erken gençlik yıllarından itibaren başlayan, yıllar içinde yavaş ve sinsi gelişen aterosklerotik süreçler, çoğunlukla aniden belirti veren ölümcül olaylarla kendini gösterir. Bu nedenle erişkin yaştaki kişilerin yaşam boyu KVH gelişme riskinin tahmin edilmesi, gerek koruyucu hekimlik, gerekse erken tedavi açısından önemlidir (1-4).

KVH'lar birçok risk faktörünün birleşmesiyle ortaya çıkar. Cinsiyet, yaşlanma, genetik yatkınlık gibi değiştirilemeyen faktörlerin yanında, sigara kullanımı, diyabet, kan basıncı, kan lipid düzeyi gibi kontrol edilebilir faktörler de KVH için risk oluşturur (1-4).

Sigara kullanımı endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Sigara kan basıncı ve kalp hızında yükselmeye sebep olarak, periferik damar direnci ve katekolamin salınımını arttırmaktadır. Koroner arterlerde akıma bağlı dilatasyonu azaltırken, kanda pıhtılaşma eğilimini arttırmaktadır. Solunan dumanda bulunan reaktif oksijen radikalleri plazma düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)'i okside eder; okside LDL, arterlerin intimasından damar duvarına monosit adezyonu ile enflamatuvar süreci başlatır, bu da aterosklerozla neticelenir (86).

Diyabetli bireyde ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, multisegmenter tutulumludur, daha yaygındır. Diyabetin makro-komplikasyonları serebrovasküler hastalıklar, iskemik kalp hastalıkları, diyabetik ayak ve periferik arter hastalığıdır (8).

Hipertansiyon büyük arterlerde aterosklerozu hızlandırmaktadır. Kronik kan basıncı yüksekliği endotel hücrelerindeki değişikliğe (bozulmuş endotel fonksiyonu, endotel lipoprotein geçirgenliğinin artışı), düz kas hücrelerinde büyüme ve yeniden şekillenmeye ve pulsatil kan akımına bağlı olarak damar hasarına neden olur. Yüksek kan basıncı; koroner iskemi, konjestif kalp yetmezliği, aort diseksiyonu, abdominal aort anevrizması, serebrovasküler hastalık ve periferik vasküler hastalık için major risk faktörüdür (8).

Kanda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri yükseldikçe KVH riski artar. LDL kolesterol plazmadan dokulara kolesterol, kolesterol esterleri ve fosfolipid taşınmasından sorumlu esas lipoproteindir. Kolesterolün çoğu LDL ile taşınır. Genel olarak iskemik kalp hastalıklarının 1/3'ü yüksek kolesterol değerleriyle ilişkilidir (87).

Kadınlar da, erkekler kadar kalp ve damar hastalıklarından etkilenmekte, ancak kadınlarda hastalık erkeklere göre 7-10 yıl daha geç ortaya çıkmaktadır. Kadınlarda pre-menopozal dönemin koruyucu etkisi östrojenin lipid profiline olumlu etkisine bağlanmaktadır.

Yaş, kalp ve damar hastalıkları için önemli bir risk faktörüdür. Koroner kalp hastalığı insidans ve prevalansı yaş ile birlikte artmaktadır. Aslında, yaş gerçek bir risk faktörü olmaktan ziyade, riske maruz kalma süresi olarak önem taşımaktadır (88).

Medikal tedavi, yaşam tarzı değişikliği, davranışsal terapi ile iyileştirebildiğimiz unsurların KVVH'lara bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmadaki etkisi açıktır. KVVH'lar ile mücadelede en etkin yöntem, artmış KVVH riskine sahip insanları tanımlayabilmektir. Bu bireyleri tespit edebilmek için risk hesaplama sistemleri geliştirilmiştir. Risk hesaplama sistemleri kolay kullanılabilir, güvenilir ve güncel epidemiyolojik verilere dayanarak hazırlanmıştır. Öte yandan bir risk faktörü, belirli bir hastalığın gelişiminde kendisi ile nedensel ilişki kurulabildiğinde ve değiştirilebildiğinde yarar sağlamaktadır (1-4).

Mutlak kardiyovasküler olay riskini göstermek üzere düzenlenmiş birçok risk hesaplama sistemi bulunmakla birlikte, en eskisi ve en çok bilineni Framingham risk skorlama sistemidir (1-4).

### **2.3.1. FRAMINGHAM Risk Skoru**

Framingham, ABD'nin Massachusetts eyaletinde bir kasabadır. NHLBI (Nationl Heart, Lung and Blood Institute)ve Boston Üniversitesi ortaklaşa 1948 yılından başlayarak, bu kasabada yaşayan 30 ila 62 yaş arasındaki 5209 erişkini ileriye dönük izlem çalışması kapsamına almıştır. Bu çalışmanın amacı sınırlı bir bölgede yaşayan tüm bireylerin düzenli ve kuşaklar boyunca sağlık takiplerini yaparak, kalp ve dolaşım sistemi hastalıklarının nedenlerini anlamaktı. Günümüzde halen devam etmekte olan 'Framingham Kalp Çalışması' olarak bilinen çalışmada bugün üçüncü kuşak bireyler izlenmektedir. Bu çalışma sayesinde kalp ve dolaşım hastalıklarının gelişiminde yüksek kan basıncı ve kolesterol düzeyinin, sigara kullanımının, şişmanlığın, fiziksel aktivite eksikliğinin, yaşın, cinsiyetin ve psikososyal faktörlerin önemi anlaşılmıştır. Dahası kan trigliserid düzeyi ve iyi kolesterol olarak bilinen HDL kolesterolün önemi de bu çalışma ile gösterilmiştir.

Amerikan Kalp Birliği, Bu çalışma verilerine dayanarak bir risk değerlendirme sistemi geliştirmiştir. Bu değerlendirme sisteminde cinsiyet, yaş,

sigara kullanımı durumu, kan lipit düzeyi, sistolik kan basıncı, antihipertansif tedavi alıp almadığı, diyabet varlığı gibi parametreleri kullanarak kişinin 10 yıl içinde miyokart enfarktüsü veya koroner ölüm riski hesaplanır (1-3).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak (28.06.2019/1898), Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Obezite Polikliniğinde gerçekleştirilmiştir. Obezite polikliniğinde son 5 yılda izlenen çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 203 hasta çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıda sıralanmıştır;

- Obezite polikliniğinde son 5 yılda dosya açılıp takip edilmiş olmak,
- $BKİ \geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olmak
- 18-65 yaş arası olmak
- Araştırılan parametrelere ilişkin kayıtları tam olmak

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri aşağıda sıralanmıştır;

- Kronik böbrek yetmezliği tanısı almak,
- Malignitesi olmak,
- Gut tanısı olmak
- Ürik asit metabolizmasını etkilediği kanıtlanmış ilaç kullanıyor olmak.

Obezite polikliniğinde izlenen hastaların obezite takip formları retrospektif taranarak; hastaların yaş, cinsiyet, kronik hastalıklar, kullandığı ilaçlar, sigara içiciliği, sistolik/diastolik kan basıncı, bel çevresi, kalça çevresi, beden kitle indeksi ve bel/kalça oranı tespit edildi. Hastaların laboratuvar verilerine hastanemiz otomasyon sistemi poliklinik kayıtlarından ulaşılmış ve hastaların obezite polikliniğine ilk başvuru tarihleri baz alınarak açlık kan şekeri, insülin düzeyi, HbA1c, total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve serum ürik asit değerleri kaydedildi. Hastaların mevcut verileri ile KVH riskleri Framingham risk skorlama sistemine göre hesaplandı. Sonuçlar SPSS istatistiksel analiz yöntemiyle değerlendirildi.

### **İstatistiksel analiz:**

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, Kuskal-wallis, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 26.0 programı kullanıldı. P değerinde  $<0.05$  anlamlılık değeri olarak kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 166 (%81.8) kadın, 37 (%18.2) erkek hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması  $44.9 \pm 10.7$  idi. Boy ölçümlerinin ortalaması  $161.4 \pm 9.6$  cm idi. Vücut ağırlıklarının ortalaması  $106.3 \pm 17.1$  kg idi. Bel çevresi ortalaması  $119.9 \pm 11.9$  cm idi. Kalça çevresi ortalaması  $129.1 \pm 11.9$  cm idi. Bel/kalça çevresi oranı ortalaması  $0.9 \pm 0.1$  cm idi. BKİ ortalaması  $40.5 \pm 5.8$  kg/m<sup>2</sup> idi. Hastaların 52'sinin (%25.6) herhangi bir kronik hastalığı olmamakla birlikte, 151'inin (%74.4) en az bir kronik hastalığı mevcut idi.

Hastaların 59'unda (%29.1) diyabet mevcuttu, 63 kişi (%31) antihipertansif ilaç kullanıyordu. Sigara kullanan hasta sayısı 66 (%32,5) idi. Hastaların sistolik kan basıncı ortalama değeri  $121.5 \pm 12.1$  mmHg iken, diastolik kan basıncı ortalama değeri  $78.0 \pm 10.1$  mmHg idi. Bakılan biyokimyasal parametrelerin ortalamaları şu şekildeydi: Açlık kan şekeri:  $110.1 \pm 33.6$  mg/dl, total kolesterol:  $210 \pm 41.5$  mg/dl, HDL kolesterol:  $49.1 \pm 11.7$  mg/dl, LDL kolesterol:  $130.6 \pm 35.3$  mg/dl, trigliserit:  $154.1 \pm 93.1$  mg/dl, insülin:  $15.1 \pm 13.2$  mU/L, ürik asit:  $5.4 \pm 1.3$  mg/dl, HbA1c: %  $6.0 \pm 0.9$ .

Hesaplanan Framingham risk skoru ortalama değeri  $8.8 \pm 8.9$  iken, hastaların 138'inin (%68) Framingham risk skoru  $<10$  (düşük risk), 46'sının (%22.7) Framingham risk skoru 10-19 (orta risk), 19'unun (%9.4)  $\geq 20$  (yüksek risk) olarak izlendi. Çalışmaya dahil edilen hasta gruplarının araştırılan parametrelere ait verileri Tablo 6'te özetlenmiştir.

**Tablo 6.** Hastaların araştırılan parametrelere ait verileri

		Min-Mak	Medyan	Ort±s.s./n-%
Yaş		30.0 - 71.0	45.0	44.9 ± 10.7
Cinsiyet	Kadın			166 81.8%
	Erkek			37 18.2%
Boy(Cm)		143.0 - 193.0	160.0	161.4 ± 9.6
Kilo(Kg)		70.0 - 170.0	105.0	106.3 ± 17.1
Bel Çevresi(Cm)		90.0 - 158.0	120.0	119.9 ± 11.9
Kalça Çevresi (Cm)		100.0 - 158.0	129.0	129.1 ± 11.9
Bel/Kalça Oranı		0.8 - 1.1	0.9	0.9 ± 0.1
BKI		30.0 - 65.6	40.0	40.5 ± 5.8
Kronik Hastalık	(-)			52 25.6%
	(+)			151 74.4%
Diyabet	(-)			144 70.9%
	(+)			59 29.1%
Antihipertansif İlaç Kullanımı	(-)			140 69.0%
	(+)			63 31.0%
Sigara Kullanımı	(-)			137 67.5%
	(+)			66 32.5%
Sistolik Basınç		90.0 - 190.0	120.0	121.5 ± 12.1
Diastolik Basınç		60.0 - 190.0	80.0	78.0 ± 10.1
Glukoz (Akş)		71.0 - 312.0	101.0	110.1 ± 33.6
Total Kolesterol		120.0 - 370.0	207.0	210.3 ± 41.5
HDL Kolesterol		25.0 - 90.0	47.0	49.1 ± 11.7
LDL Kolesterol		14.4 - 264.4	126.8	130.6 ± 35.3
Trigliserit		40.0 - 1047.0	138.0	154.1 ± 93.1
İnsulin		0.7 - 147.5	12.4	15.1 ± 13.2
Ürik Asit		2.6 - 9.7	5.3	5.4 ± 1.3
HbA1c		4.9 - 11.1	5.8	6.0 ± 0.9
Framingham Risk Skoru (%)		0.4 - 47.6	5.7	8.8 ± 8.9
Framingham Risk Skoru (%)	<10			138 68.0%
	10-19			46 22.7%
	≥ 20			19 9.4%

Hastalar serum ürik asit ortanca değeri 5.3 baz alınarak karşılaştırıldığında serum ürik asit < 5.3 ve ≥ 5.3 olan grupta kronik hastalık oranı, diyabet oranı, antihipertansif kullanım oranı, sigara kullanım oranı anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir.

Serum ürik asit ≥ 5.3 olan grupta **sistolik basınç**, **diastolik basınç** serum ürik asit < 5.3 olan gruptan **anlamlı (p< 0.05) olarak daha yüksek bulunmuştur**. Serum ürik asit < 5.3 ve ≥ 5.3 olan grupta glukoz değeri, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, HbA1c değeri, anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir. Serum

ürük asit  $\geq 5.3$  olan grupta **trigliserid değeri, insülin değeri** serum ürik asit  $< 5.3$  olan gruptan **anlamli ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksek bulunmuştur.**

Serum ürik asit  $< 5.3$  ve  $\geq 5.3$  olan grupta Framingham skoru ve dağılımı anlamli ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir.

Serum ürik asit  $< 5.3$  ve  $\geq 5.3$  olan grupta hastaların yaşları anlamli ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Serum ürik asit  $\geq 5.3$  olan grupta hastaların **erkek** hasta oranı serum ürik asit  $< 5.3$  olan gruptan **anlamli ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksek bulunmuştur.** Serum ürik asit  $\geq 5.3$  olan grupta **boy, kilo, bel çevresi, bel/kalça oranı** serum ürik asit  $< 5.3$  olan gruptan **anlamli ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksek bulunmuştur.** Serum ürik asit  $< 5.3$  ve  $\geq 5.3$  olan grupta kalça çevresi, BKİ değeri anlamli ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir.

Hasta gruplarının serum ürik asit  $< 5.3$  mg/dl ve  $\geq 5.3$  mg/dl'e göre karşılaştırılması Tablo 7' da özetlenmiştir.

**Tablo 7.** Hasta gruplarının serum ürik asit düzeyine göre < 5.3 (mg/dl) ve ≥ 5.3 (mg/dl) karşılaştırılması

		Serum Ürik Asit < 5.3		Serum Ürik Asit ≥ 5.3		P
		Ort±s.s./n-%	Medyan	Ort±s.s./n-%	Medyan	
Yaş		44.9 ± 10.0	46.0	44.8 ± 11.3	44.5	0.687 <sup>m</sup>
Cinsiyet	Kadın	93	92.1%	73	71.6%	<b>0.000</b> <sup>x<sup>2</sup></sup>
	Erkek	8	7.9%	29	28.4%	
Boy(Cm)		159.7 ± 8.3	159.0	163.1 ± 10.5	161.0	<b>0.038</b> <sup>m</sup>
Kilo(Kg)		103.7 ± 16.5	102.0	108.9 ± 17.4	107.0	<b>0.034</b> <sup>m</sup>
Bel Çevresi(Cm)		118.0 ± 11.9	116.0	121.7 ± 11.7	123.0	<b>0.016</b> <sup>m</sup>
Kalça Çevresi (Cm)		128.2 ± 12.1	129.0	130.0 ± 11.8	130.0	0.285 <sup>m</sup>
Bel/Kalça Oranı		0.92 ± 0.06	0.92	0.94 ± 0.06	0.94	<b>0.032</b> <sup>m</sup>
BKI		40.3 ± 6.0	40.0	40.7 ± 5.6	41.0	0.457 <sup>m</sup>
Kronik Hastalık	(-)	25	24.8%	27	26.5%	0.779 <sup>x<sup>2</sup></sup>
	(+)	76	75.2%	75	73.5%	
Diyabet	(-)	71	70.3%	73	71.6%	0.842 <sup>x<sup>2</sup></sup>
	(+)	30	29.7%	29	28.4%	
Antihipertansif İlaç Kullanımı	(-)	72	71.3%	68	66.7%	0.477 <sup>x<sup>2</sup></sup>
	(+)	29	28.7%	34	33.3%	
Sigara Kullanımı	(-)	69	68.3%	68	66.7%	0.802 <sup>x<sup>2</sup></sup>
	(+)	32	31.7%	34	33.3%	
Sistolik Basınç		119.3 ± 12.6	120.0	123.7 ± 11.2	120.0	<b>0.002</b> <sup>m</sup>
Diastolik Basınç		77.5 ± 13.1	80.0	78.5 ± 5.8	80.0	<b>0.022</b> <sup>m</sup>
Glukoz (Akş)		113.1 ± 42.4	100.0	107.1 ± 21.4	103.0	0.454 <sup>m</sup>
Total Kolesterol		208.0 ± 40.5	206.0	212.5 ± 42.5	210.0	0.443 <sup>m</sup>
HDL Kolesterol		50.0 ± 12.4	48.0	48.2 ± 11.0	47.0	0.482 <sup>m</sup>
LDL Kolesterol		130.8 ± 35.5	128.6	130.5 ± 35.3	126.4	0.976 <sup>m</sup>
Trigliserit		146.0 ± 109.4	122.0	162.0 ± 73.2	152.5	<b>0.008</b> <sup>m</sup>
İnsulin		13.4 ± 15.7	9.7	16.9 ± 10.0	13.9	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
Ürik Asit		4.4 ± 0.6	4.4	6.4 ± 0.9	6.2	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
HbA1c		1 ± 1.0	5.8	5.9 ± 0.8	5.8	0.185 <sup>m</sup>
Framingham Risk Skoru (%)		7.8 ± 8.2	4.4	9.8 ± 9.5	6.3	0.105 <sup>m</sup>
Framingham Risk Skoru (%)	<10	72	71.3%	66	64.7%	0.242 <sup>x<sup>2</sup></sup>
	10-19	23	22.8%	23	22.5%	
	≥ 20	6	5.9%	13	12.7%	

<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>t</sup>t test / <sup>x<sup>2</sup></sup> Ki-kare test

Hasta gruplarının tek değişkenli lojistik regresyon analizinde serum ürik asit düzeyini öngörmeye **cinsiyet, boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik basınç, insülin değerinin anlamlı (p < 0.05) etkinliği gözlenmiştir.**

Çok değişkenli indirgenmiş modelde serum ürik asit düzeyini öngörmeye **boy, sistolik basınç değerinin anlamlı (p < 0.05) etkinliği gözlenmiştir.**

Hasta gruplarının serum ürik asit düzeyini öngören lojistik regresyon analizi Tablo8’de özetlenmiştir.

**Tablo 8.** Hastaların serum ürik asit düzeyini etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	OR	% 95 Güven Aralığı	p	OR	% 95 Güven Aralığı	p
Cinsiyet	4.62	1.99 - 10.70	<b>0.000</b>			
Boy (cm)	1.04	1.01 - 1.07	<b>0.014</b>	1.046	1.013 - 1.080	<b>0.005</b>
Kilo (kg)	1.02	1.00 - 1.04	<b>0.031</b>			
Bel Çevresi(Cm)	1.03	1.00 - 1.05	<b>0.028</b>			
Kalça Çevresi (Cm)	54.01	1.25 - >100	<b>0.041</b>			
Sistolik Basınç	1.03	1.01 - 1.06	<b>0.012</b>	1.039	1.012 - 1.068	<b>0.005</b>
İnsülin	1.03	1.00 - 1.06	0.049			

Lojistik Regresyon

Hasta gruplarının Spearman korelasyon analizi incelendiğinde **Framingham risk skorunun yaş, boy (cm), bel çevresi(cm), bel/kalça oranı, sistolik ve diastolik basınç, açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit ve insülin değeri, HbA1c düzeyi ile korelasyon gösterdiği gözlenmiştir.**

Buna karşılık hasta gruplarının yine Spearman korelasyon analizi incelendiğinde **serum ürik asit düzeyinin kilo(kg), bel çevresi (cm), kalça çevresi(cm), beden kitle indeksi, sistolik ve diastolik basınç, trigliserid ve insülin değeri arasında korelasyon gösterilmiştir.**

Hasta gruplarının Spearman korelasyon analizine göre Framingham risk skoru ve serum ürik asit seviyesi ilişkisi Tablo9’de özetlenmiştir.

**Tablo 9.** Hastaların serum ürik asit düzeyi ve Framingham risk skorlamasının Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmesi

	Framingham Risk Skoru (%)		Ürik Asit	
	r	p	r	p
Framingham Risk Skoru (%)			0.200	<b>0.004</b>
Ürik Asit	0.200	<b>0.004</b>	1.000	<b>0.000</b>
Yaş	0.780	<b>0.000</b>	0.030	0.669
Boy(Cm)	-0.141	<b>0.045</b>	0.100	0.157
Kilo(Kg)	-0.009	0.900	0.229	<b>0.001</b>
Bel Çevresi(Cm)	0.223	<b>0.001</b>	0.227	<b>0.001</b>
Kalça Çevresi (Cm)	0.043	0.545	0.149	<b>0.034</b>
Bel/Kalça Oranı	0.251	<b>0.000</b>	0.114	0.107
BKI	0.077	0.278	0.173	<b>0.014</b>
Sistolik Basınç	0.556	<b>0.000</b>	0.274	<b>0.000</b>
Diastolik Basınç	0.285	<b>0.000</b>	0.145	<b>0.039</b>
Glukoz (Akş)	0.517	<b>0.000</b>	0.116	0.099
Total Kolesterol	0.413	<b>0.000</b>	0.001	0.992
HDL Kolesterol	-0.010	0.889	-0.103	0.143
LDL Kolesterol	0.338	<b>0.000</b>	-0.050	0.480
Trigliserit	0.442	<b>0.000</b>	0.213	<b>0.002</b>
İnsulin	0.140	<b>0.048</b>	0.321	<b>0.000</b>
HbA1c	0.540	<b>0.000</b>	-0.012	0.867

Spearman Korelasyon

Ürik asit ile Framingham risk skoru arasında zayıf korelasyon gözlenmiştir. ( $r=0.20$ ;  $p=0.004$ ). Ürik asit ile en yüksek korelasyon insülin değeri ile iken ( $r=0.32$ ;  $p<0.0001$ ), Framingham skoru ile yaş arasında güçlü korelasyon gözlenmiştir. ( $r=0.78$ ;  $p<0.0001$ ).

## 5. TARTIŞMA

Günümüzde kardiyovasküler hastalıklar (KVH) mortalite nedenleri arasında ön sırada yer almaktadır. KVH gelişme riskinin önceden fark edilip önlenmesi toplum sağlığı açısından önem taşır. DSÖ'nün 21.yüzyılın en önemli sağlık sorunu olarak bildirdiği obezite, KVH açısından önlenebilir bir risk faktörüdür (6).

KVH riski değerlendirmede Framingham Kalp Çalışması verilerine dayanarak Amerikan Kalp Birliği tarafından geliştirilen Framingham risk skorlama sisteminde kullanılan parametreler olan kan lipid düzeyi yüksekliği, diyabet varlığı, kan basıncı yüksekliği obeziteye eşlik eden metabolik disfonksiyonun bir sonucudur.

Yapılan birçok çalışmada serum ürik asit düzeyinin, hipertansiyon, diyabet, metabolik sendrom, KVH gibi çeşitli hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir (81-85). Bizim çalışmamızda da obezitesi olan hastalarda Framingham risk skorlamasına göre KVH riski tanımlayarak, bu riskin serum ürik asit düzeyiyle ilişkisini araştırıp, serum ürik asit seviyesinin bir risk belirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemeyi amaçlanmıştır.

Hastaların serum ürik asit seviyesi medyan değeri 5,3mg/dl'e göre hastaları Framingham risk skorlama sisteminde kullanılan ve poliklinikte takip ettiğimiz diğer verilerle birlikte değerlendirdik. Ancak, Framingham risk skorlama kriterlerine göre hasta gruplarının hesaplanan KVH riskini düşük, orta, yüksek risk içeren gruplara ayırdığımızda serum ürik asit düzeyi ile KVH riski arasında bağımsız anlamlı ilişki bulunamamıştır.

2018'de yayınlanan Kuwabara ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, 3584 hipertansif olgu 5 yıl boyunca izlenmiş, artan serum ürik asit düzeyinin hipertansiyon gelişimi için güçlü bir risk belirteci olduğu ifade edilmiştir (89).Bizim çalışmamızda serum ürik asit düzeyi yüksek olan grupta sistolik ve diastolik basıncın anlamlı yüksek bulunması bu literatürü desteklemektedir.

Cibickova ve arkadaşlarının metabolik sendrom parametreleri ile serum ürik asit düzeyi korelasyonunu inceleyen dislipidemik 833 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, ürik asit düzeyleri ile insülin direnci, lipid metabolizması, CRP ve

antropometrik parametrelerin ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmada dislipidemik hastalarda kadın ve erkek cinsiyet için ayrı belli bir bel çevresi değeri baz alınıp, bu bel çevresi değerinin üstündeki hastalar hipertrigliseridemik bel fenotipi olanlar olarak tanımlanmıştır. Ürik asit seviyeleri bu fenotipe sahip olanlarla, olmayanlar karşılaştırıldığında hipertrigliseridemik bel fenotipine sahip olanlar da daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmanın sonucunda trigliserit yüksekliğinin serum ürik asit seviyeleri ile daha iyi korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir. Yine bu çalışmada değerlendirilen antropometrik ölçümler sonucu, bel çevresi ölçümünün BKI'ine göre ürik asit düzeyleri ile daha korele olduğu tespit edilmiştir (90).

Çalışmamız da serum ürik asit düzeyi yüksek grupta trigliserit değerinin anlamlı yüksekliği, bel çevresi, bel/kalça oranı anlamlı yüksekliği ile metabolik sendrom kriterleri ile serum ürik asit düzeyi ilişkisini desteklemektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda BKI'nin serum ürik asit düzeyi yüksek ve düşük grup arasında anlamlı farklılık göstermemekle birlikte, bel çevresi ölçümünün serum ürik asit düzeyi yüksek grupta anlamlı farklılık göstermesi metabolik sendrom ilişkisinde bel çevresi ölçümünün BKI'ne göre daha duyarlı olduğunu noktasında literatürle örtüşmektedir.

Aynı çalışmada bakılan insülin direnci, diyabet varlığı serum ürik asit düzeyi ile ilişkisi bakımından zayıf korelasyon göstermiş olup, çalışmamızda benzer şekilde serum ürik asit düzeyi ile diyabet varlığı arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (90). Bizim verilerimiz, bu çalışmanın aksine insülin düzeyi serum ürik asit arasında anlamlı ilişki kurmuştur.

Framingham Kalp Çalışması verilerine dayanarak serum ürik asit düzeyi ile KVH dan ölüm ve tüm nedenlerden ölüm ilişkisini inceleyen, Culleton ve ark. yaptığı prospektif bir çalışmada 117.376 kişi izlenmiştir (91).Hastaların başlangıç serum ürik asit düzeyleri ile KVH yerleşik risk faktörleri olan sigara içiciliği, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda ürik asit seviyesinin koroner kalp hastalığı, kardiyovasküler hastalıktan ölüm veya tüm nedenlerden ölüme bağımsız bir rolü olmadığı, KVH yerleşik risk faktörleri ile ilişkisinden ötürü ilişkili olabileceği ortaya konmuştur (91).Bu çalışmayı destekler nitelikte Framingham Kalp Çalışması verileriyle yapılan başka bir çalışmada, koroner kalp hastalığı ve miyokard enfarktüsünü öngörmede serum ürik asit ilişkisi

her iki cinsiyette de anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Fakat koroner kalp hastalığı tahmininde yaş, sistolik kan basıncı, sigara içimi ve serum kolesterolü gibi birden fazla bağımlı değişkenin dahil edildiği analizlerde serum ürik asit düzeyi bağımsız bir değişken olabilecek düzeyde anlamlı bulunmamıştır (92).Bizim çalışmamızda da 10 yıl içinde miyokart enfarktüsü veya koroner ölüm riskini hesaplayan Framingham risk skorlama sistemi ve serum ürik asit düzeyi arasında zayıf korelasyon gözlenmiştir. Yine Framingham risk skorlama sisteminin parametrelerine bakacak olursak, kan basıncı yüksekliğinin ve lipid yüksekliğinin serum ürik asit düzeyi yüksek grupta anlamlı farklılık göstermesi, bahsedilen çalışmadaki gibi serum ürik asit seviyesinin KVH'da bağımsız bir rolü olmadığı, KVH'a neden olan metabolik disfonksiyonla ilişkisinden ötürü olabileceğini desteklemektedir (92).

Buna karşılık serum ürik asit düzeyi ile kardiyovasküler hastalıklar ve tüm nedenlere bağlı mortalite risklerini ön gören literatürdeki çalışmalar arasında değişiklik görülmektedir. Bu da yeni çalışmalara ihtiyaç doğurmuştur. Artmış serum ürik asit düzeyi ve şüpheli veya kesin koroner arter hastalığı olan kişilerde kardiyovasküler hastalıklar veya tüm nedenlere bağlı ölüm riskini inceleyen, 9 çalışmayı dahil eden 25.229 katılımcı içeren bir meta-analiz çalışması yayınlanmıştır. Bu çalışmada yüksek serum ürik asit seviyeleri güçlü ve bağımsız olarak şüpheli veya kesin KAH olan kişilerde kardiyovasküler hastalıklar ve tüm nedenli mortalite riski ile anlamlı yüksek saptanmıştır (93).

Yine yakın zamanlı bir çalışmada hipertansiyon hastalarında antihiperürisemik tedavinin KVH prevalansına etkisi incelenmiştir.458 hipertansif olgunun bir kısmına hipertansiyon tedavisine ek olarak antihiperürisemik tedavi başlanmış, diğer kısmı ise sadece antihipertansif tedavi ile izlenmiştir. Çalışma sonlandırıldığında antihiperürisemik tedavi almayan hasta grubunun antihipertansif ilaç sayısı ve dozunda artış gözleendiği gibi, bu grupta KVH görülme prevalansında da anlamlı artış gözlenmiştir. Değişken faktör olarak serum ürik asit bakılan hastalarda bu durum, serum ürik asitin vasküler düz kas hücreleri üzerinde pro-enflamatuar etkisi ve serbest oksijen radikallerinin oksidatif strese neden oluşu ile açıklanmıştır (94).

Aslında yapılan çalışma sonuçları arasındaki çelişkinin temel nedeninin, çalışmaların genel hasta grupları üzerinde yapılmış olması ve hastaların mortalitesini belirleyen birçok değişken (kullandıkları ilaçlar, kronik hastalıkları) olması olarak açıklanabilir. Bu nedenle, belirli hasta grupları üzerinde yapılan, özgün çalışmaları incelemek ürik asit ve hastalık patogenezindeki yerini ortaya koyma açısından önemlidir.

Obezitesi olan popülasyona baktığımızda da serum ürik asit düzeyinin, normal kilolu bireylere göre anlamlı yüksek olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. (95). Cinsiyetler ayrı ayrı değerlendirildiğinde serum ürik asitin erkek cinsiyette, kadın cinsiyete göre anlamlı yüksek oluşu literatürde görülmektedir. Çalışmamızın verileri de literatürü desteklemekte olup, bu durum östrojenin ürikozürik etkisine bağlanmaktadır (66).

Obezitenin, KVH için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Obezitenin sebep olduğu hipertansiyon, diyabet, dislipidemi gibi metabolik disfonksiyonların KVH lar için bağımsız risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır. Geniş açıdan bakacak olursak obezitenin bir kısım sonuçları, KVH'ların nedenlerini oluşturmaktadır denebilir. Bunun yanında literatüre göre yine obezitenin bir sonucu gibi görülmekte olan hiperüriseminin, obezitesi olan hastalarda KVH açısından bağımsız bir risk faktörü olabileceğinin üzerinde durulması gerekmektedir.

Literatürde yakın zamanlı, obezite popülasyonunda yapılan ve serum ürik asit düzeyini etkileyen ilaç kullanımını dışlaması sebebiyle çalışmamıza benzer bir makale yayınlanmıştır. 2020 yılında Jia-Yi Hung ve ark tarafından yayınlanan bu çalışmada; obezite popülasyonunda serum ürik asit düzeyi ile tüm nedenler ve kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişki incelenmiştir (96). Bu çalışmada dahil etme kriterlerini karşılayan 12.637 katılımcı 15 yıl prospektif olarak gözlemlenmiştir. Serum ürik asit düzeyi yüksekliği ile tüm nedenlere bağlı mortalite ilişkisi göstermekle birlikte, kardiyovasküler mortalite arasında bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı ilişki kurulamamıştır.

Çalışma grubumuzda Framingham risk skorlama sisteminin en fazla korelasyon gösterdiği parametreler beklendiği üzere yaş, açlık kan şekeri, HbA1C ve

sistolik kan basıncı olması tesadüf değildir. Bilindiği üzere Framingham risk skorlama sistemini oluşturan temel parametreler; yaş, sistolik kan basıncı, diabet varlığı, sigara içimi, total ve düşük dansiteli kolesteroldür. Obezitesi olan hastalarda aterojenik parametrelerin yüksek olması beklenen bir durumdur. Framingham skorlama sistemi ile en yüksek korelasyon gösteren parametreler de bunlardır. Ürik asit düzeylerinin ateroskleroz için bir risk faktörü olduğu biliniyor olsa da çalışmamızda Framingham risk skorlama sistemi ile zayıf korelasyon bulunmuştur. Bunun bazı sebepleri olabilir. Çalışma grubumuzun nispeten düşük sayıda olması ile ilişkili olabileceği gibi, obezitesi olan hastaların kronik hastalıkları için ürik asit düzeyini etkileyip etkilemediği kanıtlanmamış ilaçlar kullanması olabilir.

Yine çalışmamızda insülin düzeyleri ve sistolik kan basıncı ürik asitin en fazla korelasyon gösterdiği parametreler olarak bulunmuştur. İnsülin düzeyleri, kan basıncı gibi aterosklerotik risk faktörlerinin ateroskleroz için olumsuzlaştıkça ürik asitle korelasyonunun artıyor olması doğaldır. Bununla birlikte mevcut bulgularımız obezitesi olan hastalarda ürik asit düzeylerinin Framingham risk skorlama sisteminin yerini alabilecek alternatif bir parametre olabileceğini göstermemektedir.

Çalışmamızın retrospektif olması dışında başka kısıtlılıkları mevcuttur. Daha geniş popülasyonda, hastaların serum ürik asit seviyelerinin belli aralıklarla daha sık ölçülerek daha anlamlı olabilecek kesim noktaları belirlenip, uzun dönem takip edilmesi hastalık risklerini öngörmede daha fazla yardımcı olabilir.

Sonuç olarak günümüzde toplumların yaşam kalitesini, devletlerin sağlık harcamalarını etkileyen KVH gibi mortalitesi yüksek hastalıkların gelişme risklerinin ön görülüp, önlenmesi önemlidir. Özellikle KVH'ların yerleşik risk faktörlerinin çoğunu kapsayan obezitesi olan popülasyonda serum ürik asit ölçümü kolay uygulanabilir ve ucuz bir parametre olması sebebiyle, risk öngörmede kullanılabilir bir parametredir. Henüz serum ürik asit düzeyini bu amaçla kullanabilen bir skorlama sistemi olmamakla birlikte literatüre de bakıldığında, bu parametrenin KVH'a zemin hazırlayan birçok metabolik durumla ilişkisi aşıkardır. Bu açıdan klinik kullanımının önemi literatürce desteklenen, bizim çalışmamızdaki gibi metabolik disfonksiyonları nedeniyle kardiyovasküler açıdan daha riskli olduğu bilinen obezite popülasyonundaki serum ürik asit seviyesi takibinin, daha geniş hasta

gruplarında prospektif olarak yapılacak çalışmalarla da desteklenip, KVH riski ön görmede pratik kullanıma sokularak, koruyucu hekimlik noktasında tıba katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.



## 6. KAYNAKLAR

1. Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2011;39 Suppl 4:6-13 doi: 10.5543/tkda.2011.kultursay
2. Framingham Heart Study. Risk score profiles. Available from: [http://www.framinghamheartstudy.org/risk\\_](http://www.framinghamheartstudy.org/risk_) Erişim tarihi:18/08/2019
3. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
4. Perck J, De Bacher H, Gohlke F et al. European guidelines on cardiovascular diseases prevention and clinical practice. *European Heart Journal* 2012;33:1635-1701.
5. Fang J Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic followup study,1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA* 2000;283:2404-2410.
6. World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:1-253.
7. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, Widmer D, Yumuk V, Schutz Y. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts*. 2019;12(1):40-66. doi: 10.1159/000496183. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30673677; PMCID: PMC6465693.
8. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019, s:11-102
9. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-in evidence report. *Obes Res* 1998;6(Suppl 2):51S209S.
10. World Health Organization Expert Committee: Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. WHO Technical Report Series no. 854. Geneva, World Health Organization, 1995.
11. Reyhan ERSOY ve ark., obesity,Turkish Medical Journal 2007, s:107-116
12. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25(9):1551-56.

13. Alberti, KGMM, P. Zimmet, J. Shaw ve IDF Epidemiyoloji Çalışma Grubu Uzlaşım Grubu. 2005. Metabolik sendrom - Yeni dünya çapında bir tanım. *Lancet* (Londra, İngiltere) 366: 1059–1062.
14. Jebb SA. Vücut Bileşiminin Ölçülmesi: Laboratuardan Kliniğe. Kopelman PG, Stock MJ, editörler. *Klinik Obezite*. 1. Baskı. İstanbul: AND Yayıncılık; 2000. s.18-49
15. Van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *International journal of obesity*. 1993;17:187-.
16. Collaboration NRF. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19· 2 million participants. *The Lancet*. 2016;387(10026):1377-96.
17. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016;387:1377–96.
18. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(2):169-80.
19. Satman İ. Türkiye’de obezite sorunu. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2016;9(2):1-11.
20. Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması Sonuçları (TOHTA). *Endokrinolojide Yönelişler*. 2002; 11(Ek 1): 1-16.
21. Altan ONAT, İbrahim KELEŞ, Vedat SANSOY, Köksal CEYHAN, Ömer UYSAL, Ali ÇETİNKAYA, Burak ERER, Beytullah YILDIRIM, Ömer BAŞAR. Rising Obesity Indices in 10-year Follow-up of Turkish Men and Women: Body Mass Index Independent Predictor of Coronary Events Among Men. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2001; 29(7): 430-436
22. Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi 2016. [www.tuik.gov.tr/adnks/2017](http://www.tuik.gov.tr/adnks/2017). Erişim tarihi: 11 Kasım 2017
23. OECD Health Statistics, 2017. Health At A Glance, 2017. StatLink <http://dx.doi.org/10.1787/888933602956>.
24. Harrison's Principles of Internal Medicine (Kasper) 19 ed (2015) 74(5):463-473
25. Hellerstein MK, Parks EJ. Obesity and Overweight. In: Gardner DG, Shobeck D; eds. Greenspan’s Basic and Clinical Endocrinology. 8th ed. New York; McGrawHill; 2007. p.796-816
26. den Hoed M, Loos RJF. Genes and the predisposition to obesity. In: Bray GA, Bouchard C (Editors). *Handbook of Obesity*, Vol. 1, 3rd Ed. CRC Press, New York, 2014, pp.105-19. ISBN-13: 978-1842145562.

27. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, et al. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev* 2017;38:267-96.
28. Beales P, Kopelman P, Vijayaraghavan S, Hitman GA. The molecular genetics of obesity. In: Bray G, Ryan DH. eds. *Molecular Genetic Aspects of Obesity*, Pennington Center Nutrition Series. Baton Rouge, LA: Louisiana State Press; 1996. p.534-45.
29. Wadden AT, Stunkard AJ, editörler. *Obezite Tedavisi El Kitabı. Vücut ağırlığının regülasyonu: Nöral, Endokrin ve Otokrin mekanizmalar*. 1. Baskı. İstanbul: AND Yayıncılık; 2003. s.19-41.
30. Orhan Y. Şişmanlık. Sencer E (editör) *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2001. s.716-33. 20. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF,
31. Eckel RH ,Grundy SM ,Zimmet PZ,The metabolic syndrome.*Lancet*. 2005; 365: 1415-1428
32. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607
33. Kahn, R., Buse, J., Ferrannini, E. ve ark. *Diabetologia* (2005) 48: 1684
34. World Health Organization (1999) Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. World Health Organization, Geneva
35. Expert panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (2001) 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* 285:2486–2497
36. Sansoy V. Obesity, abdominal obesity and their relation with other risk factors in Turkish adults. In: Onat A (ed.). *TEKHARF. MAS: Istanbul*, pp. 64–69, 2003.
37. Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 89:2583-9, 2004
38. Jensen MD. Obesity. In: *Cecil Medicine, 23rd Edition*. Editors: Goldman L, Ausiello D. Elsevier, PA, USA: 1643- 1652, 2008.
39. Tchernof A, Lamarche B, Prud'Homme D, Nadeau A, Moorjani S, Labrie F, Lupien PJ, Després JP. The dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care*. 19:629-37, 1996.
40. Dyer AR, Elliott P. The INTERSALT study: relations of body mass index to blood pressure. INTERSALT Co-operative Research Group. *J Hum Hypertens*. 3:299-308, 1989.
41. Marik P, Varon J. The obese patient in the ICU. *Chest* 1998;113:492-498.  
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.113.2.492>

42. Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes Rev* 2002;3:85-101. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1467-789X.2002.00056.x>
43. A. Helvacı ve ark., Obeziteye Bağlı Kardiyovasküler Hastalıklar. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 30(Ek sayı 1):5-14, 2014. doi:10.5222/otd.suppl.2014.00544.
44. Marik P, Varon J. The obese patient in the ICU. *Chest* 1998;113:492-498. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.113.2.492>
45. Eckel RH. For the Nutrition Committee. Obesity and heart disease. *Circulation* 1997;96:3248-3256. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.96.9.3248>
46. Reisin E, Frohlich ED. Obesity. Cardiovascular and respiratory pathophysiological alterations. *Arch Intern Med* 1981;141:431-434.
47. Batsaver AM, Morales AR, Whitehouse FW. Fat infiltration of myocardium as a cause of cardiac conduction defect. *Am J Cardiol* 1997;19:261-265. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(67\)90543-7](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(67)90543-7)
48. Pratt JH. On the causes of cardiac insufficiency. *Bull John Hopkins Hosp* 1904;15:301-309.
49. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;18:1221-31
50. Bae JC, Rhee EJ, Lee WY, Park SE, Park CY, Oh KW, et al. Combined effect of nonalcoholic fatty liver disease and impaired fasting glucose on the development of type 2 diabetes: a 4-year retrospective longitudinal study. *Diabetes Care*. 2011;34:727-9
51. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(6):811-826
52. Vrbikova J, Hainer V. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Obes Facts*. 2:26-35, 2009. Epub 2009 Feb 10. Review.
53. Özen KAÇMAZ BAŞOĞLU, Göğüs Hastalıkları AD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Clinical Features and Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea Syndrome, *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics*. 2017;10(1):7-13
54. Demir A, Ursavaş A, Aslan AT, et al. Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Uzlaş Raporu. *Turkthoracj*. 2012 Dec;13 Suppl 1:1-73.
55. Resch M, Haász P, Sidó Z (1998) Obesity as psychosomatic disease. *Eur Psychiatry*, 13(Suppl 4):315
56. Britz B, Siegfried W, Ziegler A ve ark. (2000) Rates of psychiatric disorders in a clinical study group of adolescents with extreme obesity and in obese adolescents ascertained via a population based study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2:1707- 1714.

57. Wing RR, Matthews KA, Kuller LH ve ark. (1991) Waist to hip ratio in middle-aged women: associations with behavioral and psychosocial factors and with changes in cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb*, 11:1250-1257
58. Sullivan M, Karlsson J, Sjoström L ve ark. (1993) Swedish obese subjects (SOS)-an intervention study of obesity. Baseline evaluation of health and psychosocial functioning in the first 1743 subjects examined. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 17:503-512.
59. Lew EA 1985 Mortality and weight: insured lives and the American Cancer Society studies. *Ann Intern Med* 103:1024-1029
60. George A. Bray, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 89, Issue 6, 1 June 2004, Pages 2583–2589, <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0535>
61. Lew EA, Garfinkel L. Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. *J Chronic Dis*. 32:563- 76, 1979.
62. Akbulut G, Rakıcıoğlu N. Şişmanlığın beslenme tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Genel Tıp Derg* 2010; 20 (1): 35-42.
63. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, Toplak H; Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-24. doi: 10.1159/000442721. Epub 2015 Dec 5. Erratum in: *Obes Facts*. 2016;9(1):64. PMID: 26641646; PMCID: PMC5644856.
64. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:342–362
65. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol* 2015; pii: S0167-5273(15)30342-9
66. Ayyıldız SN. Analysis of Uric Acid Elevation. 2016.
67. Rober W, Schrier P . Uric Acid .In:Diseases of The Kidney and Urinary Tract , Lippincott Wilkins, 7th Edition, 2000;Volume I,Section 1 , Chapter 8
68. Watanabe S, Kang D-H, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension*. 2002;40(3):355-60.
69. Spitsin SV, Scott GS, Mikheeva T, Zborek A, Kean RB, Brimer CM, et al. Comparison of uric acid and ascorbic acid in protection against EAE. *Free Radical Biology and Medicine*. 2002;33(10):1363-71.
70. Glantzounis G, Tsimoyiannis E, Kappas A, Galaris D. Uric acid and oxidative stress. *Current pharmaceutical design*. 2005;11(32):4145-51.

71. Jhonson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, Manitius J, Sanchez-Lozada LG, Feig DI, et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev* 2009; 30: 96-116.
72. Şengül E, Binnetoğlu E, Yılmaz A. Kronik böbrek hastalarında serum ürik asit düzeyi ile glukoz, HbA1c, lipid profili, vücut kitle indeksi ve kan basıncı arasındaki ilişki. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2011; 25: 163-8
73. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38: 1101-6.
74. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293: 584-96.
75. Liu R, Han C, Wu D, Xia X, Gu J, Guan H, et al. Anakara Çin'de 2000-2014 arası Hiperürisemi ve Gut Yaygınlığı: Sistematik Bir Gözden Geçirme ve Meta-Analiz . *Biomed Res Int*. 2015 ; 2015 : 762820 10.1155 / 2015/762820
76. Terkeltaub RA. Klinik uygulama . *Gut*. N Engl J Med . 2003; 349 ( 17 ): 1647-1655. 10.1056 / NEJMcp030733
77. Remedios C, Şah M, Bhasker AG, Lakdawala M. Hiperürisemi: Hint obezinde bir gerçeklik . *Obes Surg* . 2012; 22 ( 6 ): 945-8. 10.1007 / s11695-012-0655-7
78. Ogura T, Matsuura K, Matsumoto Y, Mimura Y, Kishida M, Otsuka F, et al. Japon erkek ergenlerde son zamanlarda görülen hiperürisemi ve obezite eğilimleri, 1991'den 2002'ye . *Metabolizma* . 2004; 53 ( 4 ): 448-53. 10.1016 / j.metabol.2003.11.017
79. Wortmann RL. Gut ve hiperürisemi . *Curr Opin Rheumatol* . 2002; 14 ( 3 ): 281-6 ]
80. Nakanishi N, Yoshida H, Nakamura K, Suzuki K, Tatara K. Hiperürisemi gelişimi için belirleyiciler: orta yaşlı Japon erkeklerde 8 yıllık uzunlamasına bir çalışma . *Metabolizma* . 2001; 50 ( 6 ): 621-6. 10.1053 / meta.2001.24196
81. Tanaka K, Ogata S, Tanaka H, Omura K, Honda C; Osaka İkiz Araştırma Grubu, et al. Vücut kitle indeksi ve ürik asit arasındaki ilişki: Japon yetişkin ikizleri üzerine bir çalışma . *Çevre Sağlığı Önceki Med*. 2015; 20 ( 5 ): 347-53. 10.1007 / s12199-015-0473-3
82. Wang H, Wang L, Xie R, Dai W, Gao C, Shen P, et al. Serum Ürik Asitin Vücut Kitle İndeksi ile İlişkisi: Çin'in Jiangsu Eyaletinden Kesitsel Bir Çalışma . *Iran J Halk Sağlığı* . 2014; 43 ( 11 ): 1503-9.

83. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, Hofman A, Witteman JC. Tip 2 diyabet için yeni bir risk faktörü olarak yüksek serum ürik asit . *Diyabet Bakımı* . 2008; 31 ( 2 ): 361-2. 10.2337 / dc07-1276
84. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, Sparrow D, Vokonas PS, Gaziano M, et al. Ürik asit ve hipertansiyon gelişimi: normatif yaşlanma çalışması . *Hipertansiyon* . 2006; 48 ( 6 ): 1031-6. 10.1161 / 01.HYP.0000248752.08807.4c
85. Desai RJ, Franklin JM, Spoenlin-Allen J, Solomon DH, Danaei G, Kim SC. Gut üresinde serum ürik asit düzeylerindeki uzunlamasına değişikliklerin ve buna bağlı kardiyometabolik olayların ve böbrek fonksiyonlarının düşme riskinin değerlendirilmesi . *PLoS One* . 2018; 13 ( 2 ): e0193622 10.1371 / journal.pone.0193622
86. Weber C, Erl W, Weber PC. Enhancement of monocyte adhesion to endothelial cells by oxidatively modified low-density lipoprotein is mediated by activation of CD11b. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;206:621–8.
87. Ginsberg HN, Goldberg IJ. Disorders of Lipoprotein Metabolism. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. (eds) Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL. 15. Baskı. New York, McGraw-Hill. Vol 2, 2001;2245-57.
88. Hatice Dülek<sup>1</sup> · E. Zeynep Tuzcular Vural<sup>2</sup> · Işık Gönenc<sup>3</sup> Kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörleri, *The Journal of Turkish Family Physician* 2018;9(2):53-58, Doi: 10.15511/tjfp.18.00253
89. Kuwabara M, Hisatome I, Niwa K, et al. Uric acid is a strong risk marker for developing hypertension from prehypertension: a 5-year Japanese cohort study. *Hypertension* 2018;71:78–86.
90. Cibickova L, Langova K, Vaverkova H, et al. Correlation of uric acid levels and parameters of metabolic syndrome. *Physiol Res* 2017;66:481–7.
91. Cullerton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk of cardiovascular disease and mortality: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999;131:7–13.
92. Brand FN, McGee DL, Kannel WB, Stokes J 3d, Castelli WP. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Epidemiol*. 1985;121:11-8.
93. Wang R, Song Y, Yan Y, et al. Elevated serum uric acid and risk of cardiovascular or all-cause mortality in people with suspected or definite coronary artery disease: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2016;254:193
94. Zeng F, Huang R, Lu Y, Wu Z, Wang L. Association of anti-hyperuricemia treatment and prevalent cardiovascular disease in hypertensive patients. *Arch Med Sci*. 2019;16(3):545-550. Published 2019 Apr 11. doi:10.5114/aoms.2019.84397

95. Mehmet inanır, Morbid obez hastalarda serum ürik asit (SUA) ve metabolik sendrom ile ilişkisi, *The AGING MALE* 20 Jan 2020 <https://doi.org/10.1080/13685538.2020.1713742>
96. LI J, Huang J, Liu L, et al. Relationship between serum uric acid level and all-cause and cardiovascular mortality in population with obesity. *Postgraduate Medical Journal* Published Online First: 07 January 2020. doi: 10.1136/postgradmedj-2019-137236



## 7. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Burçak DEMİR

Doğum tarihi: 15/04/1990

Doğum yeri: Tirebolu/Giresun

Medeni hali: Evli

İş adresi: S.B.Ü. İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Fatih/ İstanbul

Yabancı dil: İngilizce

Telefon: -

e-mail: -

### ÖĞRENİM

S.B.Ü. İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları (2016-halen)

Üniversite: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (2008-2015)

Lise: Trabzon Yomra Fen Lisesi (2005-2007)

### MESLEKİ DENEYİM

S.B.Ü. İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Asistan  
Doktor (2016-halen)

Gümüşhane Devlet Hastanesi, Pratisyen Hekim (2015)