

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MORBİD OBEZİTE TEDAVİSİNDE TROMBOSİT
GÖSTERGELERİNDEKİ DEĞİŞİMLERİN ANALİZİ

Dr. Gamze ÖZTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şehmus ERTOP

ZONGULDAK

2020

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MORBİD OBEZİTE TEDAVİSİNDE TROMBOSİT
GÖSTERGELERİNDEKİ DEĞİŞİMLERİN ANALİZİ

Dr. Gamze ÖZTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şehmus ERTOP

ZONGULDAK

2020

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimleriyle yetişmeme katkıda bulunan başta Tıp Fakültesi Dekanımız Prof. Dr. Murat CAN, Başta Anabilim Dalı Başkanımız olmak üzere bilgileri, tecrübeleri ve ışıkları ile bize yol gösteren tüm hocalarıma; bilgi ve tecrübeleriyle tez çalışmamın planlaması ve yürütülmesindeki yardım ve katkılarından dolayı tez danışmanım değerli hocam, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Şehmus ERTOP'a, tezimin fikir babası olan, hastalarımın bulunması ve toplanması aşamasındaki değerli katkılarından dolayı ZBEÜ Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkez Müdürü saygıdeğer hocam Prof. Dr. Taner Bayraktaroğlu'na, tez çalışmamın her aşamasında ve her durumda bilgi ve tecrübeleriyle yardımını esirgemeyen ve tez yazımında desteği olan değerli hocam Doç. Dr. Muammer Bilici'ye teşekkür ederim.

Klinik bilgi ve becerilerini esirgemeyen başta Hande ORAN olmak üzere kliniğimizin tüm uzman doktorlarına; beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, usta çırak ilişkisi ile bilgilerimi arttıran değerli asistan arkadaşlarıma; doktorluğu ve deneyimleri kadar teknik bilgisi ile de tez çalışmama destek olan değerli meslektaşım Uzm. Dr. İhsan AYHAN'a;

Tez çalışmamda verilerin analizlerinin yapılmasında yardımcı olan Sayın Dr. Öğretim Üyesi Çağatay Büyükuysal'a emek ve katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Hayatıma girdiği andan itibaren hiçbir zaman emeğini, sevgisini, yardımını esirgemeyen ve her zaman yanımda olan kıymetli eşim, gönül durağım Mehmet Cenk ÖZTÜRK'e,

Beni bugünlere getiren, varlıklarıyla güç kazandığım ve benden desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, kızları olmaktan gurur duyduğum sevgili annem Birsen GENÇ ve babam Ramazan GENÇ'e, desteklerini ve sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim canım ablalarım Gülser ÇOLAK ve Betül ZİYAN'a çok teşekkür ederim.

ZONGULDAK 2020

Dr. Gamze ÖZTÜRK

ÖZET

Gamze ÖZTÜRK, Morbid Obezite Tedavisinde Trombosit Göstergelerindeki Değişimlerin Analizi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2020

Amaç: Çalışmamızda morbid obezite tanılı olgularda, obezite tedavisi ile 6 ayda kaydedilen kilo kaybının, trombosit göstergeleri olan; ortalama trombosit hacmi (MPV), platekrit (PCT), platelet/lenfosit oranı (PLR) ve platelet dağılım genişliği (PDW) üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya, 1 Mayıs 2017-1 Mart 2019 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi (ZBEÜ) Obezite ve Diyabet Merkezine başvurarak morbid obezite tanısı almış ve takiplerine düzenli gelmiş 300 hasta dahil edildi. Olguların demografik, klinik, biyokimyasal verileri International Prognostic Scoring System (IPSS)'e göre tanımlandı. Çalışmada hastaların başlangıç (0. ay) ve 6. ay kontrollerindeki boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, sistolik ve diyastolik tansiyon, tam kan sayımları [Platelet (PLT), lenfosit, platekrit (PCT), platelet/lenfosit oranı (PLR) ve platelet dağılım genişliği (PDW)], biyokimyasal verileri [trigliserid (TAG), LDL-kolesterol, açlık kan şekeri (AKŞ)] incelendi. Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19,0 paket programında yapılmıştır. Nitel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile; nicel değişkenler aritmetik ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin bağımsız gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi; grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon testi kullanılmıştır. Nitel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Yates ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmada VKİ 40 ve üzeri olan 300 morbid obez olgunun verileri analiz edildi. Olguların 267 (%89)'si kadın ve 33 (%11)'ü erkekti ve grubun çoğunluğunu kadın cinsiyet oluşturmaktaydı. Bu grubun yaş ortalamaları $48,91 \pm 11,68$ yıl, VKİ ortalaması $46,53 \pm 5,15$ kg/m^2 , en düşük beden kitle indeksi 40 kg/m^2 , en yüksek beden kitle indeksi $66,4 \text{ kg/m}^2$ saptandı. Yapılan analizde; morbid obez olguların AKŞ ortalamaları 116 mg/dl ile normal olarak tanımlanan aralığın üzerinde, bel çevresi ortalaması 124 cm ile 110 cm 'nin üzerindeydi. Trigliserit seviyeleri ortalaması 163 mg/dl ile metabolik sendrom tanı kriteri olan 150 mg/dl 'nin üzerindeydi. Tansiyon ortalamaları sistolik basınç $135,6$ diyastolik basınç $84,8$ ile pre-hipertansiyon aralığındaydı. Tüm olguların başlangıç kilosundaki değerleri ile 6. ayın

sonunda kilo vermiş anlarında alınan parametreleri karşılaştırıldığında; kilo kaybı, VKİ ve bel çevresi değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0,05$), sistolik ve diyastolik kan basınçlarındaki iyileşmenin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu ($p<0,05$), AKŞ, LDL-k ve TAG seviyelerindeki düşüşün istatistiksel açıdan anlamlı olduğu ($p<0,05$) saptandı. Kilo kaybıyla trombosit sayılarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Trombosit parametreleri olan PDW, MPV, PCT, PLR de kilo kaybıyla düşme gözlemlendi ancak bu değişim istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0,05$). Çalışmaya alınan morbid obez hastalardan, kilosunun %10 ve daha fazlasını kaybedenler “Anlamlı”, kilosunun %10’dan azını kaybedenler ise “Anlamsız” grup olarak adlandırılarak ikiye ayrılarak yapılan istatistiksel analizde ise; trombosit sayılarında kilo kaybıyla kaydedilen düşme istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) saptandı. Trombosit parametrelerinden PDW ve MPV oranlarında kilo kaybıyla, başlangıç değerlerindeki yüzde değişimine göre düşme olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Kilo kaybıyla PCT sayısı ve platelet/lenfosit oranı (PLR)’ndaki değişim ise istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Bu da trombosit göstergelerinden olan PCT sayısı ve PLR’nin kilo kaybının derecesi ile ilişkili olabileceğini göstermiştir.

Sonuç: Morbid obezitesi olan olgularda platelet (PLT) sayısı ve MPV, PCT, PDW, PLR gibi trombosit göstergelerinin 6 aydaki kilo kaybıyla değişimini araştırdığımız bu çalışmada PLT sayısı ve trombosit göstergelerinden olan PCT ve PLR’nin, %10 ve daha fazla kilo veren grupta, $p<0,05$ ile istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde azalmış olduğu saptandı. Tromboza eğilimi gösterdiği yönünde birçok araştırma yapılan trombosit göstergelerinin, zaten tromboza yatkınlık oluşturduğu kanıtlanarak koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay, derin ven trombozu, miyokard enfarktüsü gibi tromboz ile seyreden pek çok hastalığa sebebiyet veren obezitenin takip ve tedavisinde tedavi parametresi olarak kullanılabileceğini tespit ettik. Trombosit parametreleri, obez hastaların takiplerinde kullanılabilecek basit, ucuz bir hemogram parametresi olup prognoz açısından umut vaat eden belirteçlerdir. Koroner anjiyografi ile koroner plak tespiti, ultrasonografi ile derin venlerdeki trombozun takibi ve serebrovasküler olay için bilgisayarlı tomografi gibi kesin tanı veren ancak maliyeti yüksek olan tetkikler yerine, obez hastaların komorbiditelerinin takibinde PLT sayısı ve PCT, PDW, MPV, PLR gibi trombosit parametreleri değerinde artış ya da azalma söz konusu olduğunda bu durum prognoz açısından dikkate alınabilir. Sonucun daha iyi değerlendirilmesi için çalışmanın zayıf yönlerini de ortadan kaldıran büyük ölçekli kohort grup çalışmalarına gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: *Morbid obezite, Metabolik Sendrom, obezite tedavisi, platelet sayısı, trombosit parametreleri, PCT, PDW, PLR, MPV*

ABSTRACT

Gamze ÖZTÜRK, Analysis of Changes In Tromboside Indicators In Morbid Obesity Treatment, Zonguldak Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Thesis, Zonguldak, 2020.

Aim: In this study, thrombocyte indicators of weight loss recorded in 6 months with obesity treatment in cases diagnosed with morbid obesity; it is aimed to investigate the effects on mean platelet volume (MPV), platecrit (PCT), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and platelet distribution width (PDW).

Method: This study includes 300 patients who were diagnosed with morbid obesity by applying and regularly examined by the Obesity and Diabetes Center of Zonguldak Bülent Ecevit University (ZBEÜ) between May 1, 2017 and March 2019. Demographic, clinical and biochemical data of the cases were defined according to the International Prognostic Scoring System (IPSS). It is studied the height, weight, body mass index (BMI), waist circumference, systolic and diastolic blood pressure, complete blood counts [Platelet (PLT) count, lymphocyte, platecrit (PCT), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and platelet distribution width (PDW)], biochemical data [triglyceride (TAG), LDL-cholesterol, fasting blood sugar (AKŞ)] in the beginning and 6th month control parameters. Statistical analysis of the study was done in SPSS 19.0 package program. Descriptive statistics of qualitative variables are determined by frequency and percentage; quantitative variables are given with arithmetic mean, standard deviation, median, minimum and maximum values. The consistency of continuous variables to normal distribution was examined with the Shapiro Wilk test. Mann Whitney U test in comparisons between non-normally distributed variables between independent groups; Wilcoxon Test was used for intragroup comparisons. In the comparison of qualitative variables between groups, the Yates Chi-square Test was used. In all statistical analyzes in the study, results below p value of 0.05 were considered statistically significant.

Results: In the study, the data of 300 morbid obese cases with BMI 40 and above were analyzed. 267 (89%) of the cases were female and 33 (11%) were male and the majority of the group were female. The average age of this group was 48.91 ± 11.68 years, BMI average was $46.53 \pm 5,15$ kg / m², the lowest body mass index was 40 kg/m², the highest body mass index was 66,4 kg/m². In the analysis made; mean fasting blood glucose levels of morbidly obese patients were above the normal defined range with 116 mg /dl. Waist circumference was found 124 cm, which is above the acceptable highest waist circumference number 110 cm. The mean triglyceride levels were above 163 mg/dl with the metabolic syndrome diagnostic criteria of 150 mg/dl. Blood pressure averages ranged from systolic pressure to 135,6 diastolic pressure

to 84,8 to pre-hypertension. The values in the initial weight of all cases were compared with the parameters taken at the end of the 6th month when they lost weight. Weight loss, BMI and waist circumference change were statistically significant ($p<0.05$). The improvement in systolic and diastolic blood pressure was statistically significant ($p<0.05$). It was determined that the decrease in fasting blood sugar, LDL-k and TAG levels was statistically significant ($p<0.05$). The decrease in platelet counts with weight loss was statistically significant ($p<0.05$). PDW, MPV, PCT, PLR values, which are platelet parameters, decreased with weight loss, but this change was not statistically significant ($p>0.05$). Morbidly obese patients included in the study were divided into two groups as, those who lost 10% or more of their weight were divided into "Meaningful" group, and those who lost less than 10% of their weight "Meaningless". In the statistical analysis, the decrease recorded in the platelet counts with weight loss was found to be statistically significant ($p < 0.05$). The PDW and MPV percentage change rates, which are among the platelet parameters, decreased compared to the baseline values as a result of weight loss; but, this difference was found statistically insignificant. The change in PCT number and platelet to lymphocyte ratio (PLR) with weight loss was found statistically significant. This showed that PCT number and PLR, which are platelet indicators, may be related to the degree of weight loss.

Conclusion: In this study, the changes in platelet count and platelet indicators were investigated in patients with morbid obesity after 6 months of weight loss. It was found that the number of PLT, PCT and PLR decreased statistically significantly with $p < 0.05$ in the group that lost 10% or more. We have found that platelet indicators, which have been investigated to show a tendency to thrombosis, can be used as a treatment parameter in the follow-up and treatment of obesity that causes many diseases such as coronary artery disease, cerebrovascular event, deep vein thrombosis, myocardial infarction. Platelet indicators are simple, inexpensive hemogram parameters that can be used in the follow-up of obese patients. They are also promising prognosis indicators. PLT number and platelet parameters can be used in the monitoring of comorbidities of obese patients, instead of definitive but high cost examination such as coronary angiography which is used for coronary plaque detection, ultrasound that is used in finding deep vein thrombosis and computed tomography for cerebrovascular event. Large-scale cohort group studies, which eliminate the weaknesses of the study, are needed to better evaluate the outcome.

Keywords: *Morbid obesity, metabolic syndrome, obesity treatment, platelet count, platelet parameters, platelet indicators, PCT, PDW, PLR, MPV*

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	Sayfa
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER	ix
TABLO DİZİNİ	x
ŞEKİL DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Obezite	2
2.1.1. Obezite Tanımı	2
2.1.2. Obezite Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyopatogenez	4
2.2. Antropometrik Ölçümler	6
2.2.1. Beden Kitle İndeksi	6
2.2.2. Bel Çevresi	7
2.3. Obezite Komplikasyonları	7
2.3.1. Metabolik Sendrom	9
2.3.2. Diabetes Mellitus	10
2.3.3. Serebrovasküler Olay	11
2.3.4. Hipertansiyon	12
2.3.5. Koroner Arter Hastalığı	13
2.3.6. Tromboembolik Hastalıklar	14
2.4. Obezite Tedavisi	14
2.4.1. Yaşam Tarzı Değişikliği, Diyet, Egzersiz	15
2.4.2. Farmakolojik Tedavi	16
2.4.3. Cerrahi Tedavi	20
2.5. Hemostaz Ve Tromboz	21
2.6. Trombositler	22
2.7. Trombosit Göstergeleri	23

2.7.1. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)	23
2.7.2. Platelet/Lenfosit Oranı (PLR)	25
2.7.3. Platelet Dağılım Genişliği (PDW)	26
2.7.4. Platekrit (PCT)	26
2.8. Ortalama Eritrosit Genişliği (RDW)	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı	28
3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi	28
3.3. Araştırma Tipi ve Değişkenleri	28
3.4. Araştırmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri	29
3.5. Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı	30
3.6. Verilerin Analizi	30
3.7. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi	30
3.8. Araştırma Ön Denemesi	31
3.9. Etik Kurul ve Kurum İzinleri	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
7. KAYNAKLAR	50
8. EKLER	71
EK 1: Etik Kurul Onayı	71

KISALTMALAR VE SİMGELER

Simge/ Kısaltmalar	Açıklamalar
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
BKİ	Beden Kitle İndeksi
DM	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
HDL-K	‘High Density Lipoprotein Cholesterol’, ‘Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol’
HT	Hipertansiyon
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL-K	‘Light Density Lipoprotein Cholesterol’, ‘Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol’
MPV	‘Mean Platelet Volüme’, ortalama trombosit hacmi
NAFLD	‘Nonalcoholic Fatty Liver Disease’, ‘Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı’
NASH	‘Nonalcoholic Steatohepatit’, Alkolik olmayan steatohepatit
NCEP-ATP III	The ‘National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III’
OSAS	‘Obstructive Sleep Apnea Syndrome’, Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PCT	Platekrit
PDW	‘Platelet Distribution Width’, platelet dağılım genişliği
PKOS	Polikistik Over Sendromu
PLR	‘Platelet to Lenfosit Ratio’, platelet/lenfosit oranı
PLT	Platelet Sayısı
RYGB	Roux-en-Y Gastrik Bypass
SVO	Serebrovasküler Olay
TAG	Triaçilgliserid
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
TURDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLDL-K	‘Very Low Density Lipoprotein Cholesterol’, Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol’

TABLO DİZİNİ

Tablonun Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa No:
1	Vücut Kitle İndeksi'ne (VKİ) Göre Antropometrik Değerlendirme	2
2	BKİ'ye Göre Ayrıntılı Antropometrik Değerlendirme	7
3	Obezite'nin Yol Açtığı Hastalıklar	8
4	NCEP-ATP III Uzlaşı Kriterleri İle Metabolik Sendrom	9
5	Çalışmaya dahil edilen morbid obez olguların başlangıç demografik ve laboratuvar bulguları	32
6	Tüm olguların başlangıç ve 6. Aydaki kilo kaybı sonrası demografik ve laboratuvar bulguları	33
7	Tüm olguların başlangıç ve 6. Aydaki kilo kaybı sonrası trombosit göstergelerindeki değişimi	34
8	“Anlamlı” ve “Anlamsız” Grupların Başlangıç Ağırlık ve VKİ ortalamaları	37
9	“Anlamlı” ve “Anlamsız” gruptaki hastaların demografik ve laboratuvar bulgularının yüzde değişimlerinin 6 aylık kilo kaybı sonrası değişimi	37
10	“Anlamlı” ve “Anlamsız” gruptaki hastaların trombosit sayısı ve trombosit göstergelerinin kilo kaybıyla değişimi	38

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil Numarası	Şekil Başlığı	Sayfa No:
1	Obeziteye Neden Olan Kronik Pozitif Enerji Dengesi Nedenleri	4
2	Çalışmaya Dahil Edilmiş Morbid Obez Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı	32
3	Kilo Kaybı Oranlarına Göre Hastalar	36
4	Anlamlı ve Anlamsız Gruplar Arasında Kadın-Erkek Sayıları	36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, farklı yollar aracılığı ile multiorgan sistemlerini etkileyen, kardiyovasküler hastalık, ateroskleroz gibi çok sayıda komplikasyon ile ilişkili kronik ve karmaşık bir metabolik bozukluktur (1, 2). 1995 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafınca beden kitle indeksi (BKİ)'ne dayanarak tanımlanmış ve derecelendirilmiştir. $[BKİ = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{Boy (m}^2\text{)}}]$ formülü ile değerlendirilir. Yetişkinlerde BKİ 30 kg/ m² ve üzeri ise obezite, 40 ve üzeri ise morbid obezite olarak tanımlanmıştır (3). Son 50 yılda dünya genelindeki obezite prevalansı pandemik oranlara yükselmiştir (6, 7). Dünya Sağlık Örgütü tarafınca 2016 yılında yayınlanan bildiride 16.093.644 obez hasta sayısı ve %29,5 prevalans ile Türkiye'nin obezitenin en sık görüldüğü Avrupa ülkesi olduğundan bahsedilmektedir (4).

VKİ 27 kg/m²'nin üzerinde olan bireylerde hipertansiyon riskinin üç kat arttığı gösterilmiştir (5). Ayrıca obezite, insülin direnci gelişimindeki rolüyle Tip 2 DM'nin önemli değiştirilebilir risk faktörlerindendir. 2025 itibariyle, diyabetle ilişkili obezitenin, 300 milyon gibi endişe verici bir sayıya yükseleceği bildirilmektedir (6). Tip 2 DM tanılı erişkinlerin % 86'sının aşırı kilolu veya obez olduğu bildirilmiştir; bu hastaların % 52'sinde obezite ve % 8.1'inde morbid obezite vardır (7).

Biz de çağımızın pandemisi haline gelmiş, tromboza yatkınlık yaratarak, kronik arter hastalığı, serebrovasküler olay, derin ven trombozu gibi hastalıklara sebep olarak yüksek maliyet kalemleri çıkaran ve sağlık sistemini derinden etkileyen obezite üzerine bir çalışma yapmayı planladık. Kemik iliği megakaryositlerinin programlanmış fragmentasyonu sonucu dolaşıma salınarak hemogram panelinde tespit edilen trombositler ve yine hemogram panelinde saptanabilen trombosit göstergelerinin (MPV, PCT, PLR, PDW) obezite tedavisindeki yerini göstermeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

2.1.1. Obezite Tanımı

Obezite, Latince “obezus” sözcüğünden çevirilmiş olan “iyi beslenmiş” anlamına gelir. İngilizce’de ise, “obesity” şişmanlık, “overweight” fazla kilolu anlamındadır. Obezite; genel olarak alınan enerjinin, tüketilen enerjiden fazla olduğu durumda vücuttaki yağ dokunun artışı ile ortaya çıkan klinik durumu tanımlar (8). Vücuttaki yağ oranını belirlemek zor olduğu için obezite, 1995 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafınca beden kitle indeksi (BKİ)’ne dayanılarak tanımlanmış ve derecelendirilmiştir.

“ $BKİ = [Ağırlık (kg) / Boy^2 (m^2)]$ ” formülü ile değerlendirilir. Yetişkinlerdeki BKİ’ye göre obezite dereceleri, zayıf, normal, fazla kilolu ve obez olarak belirlenmiştir. Obezite sınıflaması genel olarak Tablo 1’de gösterilmiştir (3).

Tablo 1: Vücut Kitle İndeksi’ne (VKİ) Göre Antropometrik Değerlendirme

Sınıflama	VKİ (kg/m ²)
Zayıf	<18,5
Normal	18,5-24,99
Fazla Kilolu	25,00 – 29,99
Obez	≥30,00
Sınıf1(Hafif) Obezite	30,00-34,99
Sınıf2(Orta) Obezite	35,00-39,99
Sınıf 3 (Morbid) Obezite	40,00-49,99
Süper Obezite	≥50,00
VKİ: Vücut Kitle İndeksi	

Obezite farklı yollar aracılığı ile multiorgan sistemlerini etkileyen, çok sayıda komplikasyon ile ilişkili kronik ve karmaşık bir durumdur (2). Obezite prevalansı son 50 yılda dünya genelinde artmış ve pandemik seviyelere ulaşmıştır. Tip 2 Diyabetes Mellitus, yağlı karaciğer hastalığı, hipertansiyon, miyokard enfarktüsü, inme, osteoartrit, obstriktif uyku apne sendromu, malignite gibi birçok hastalığın riskini

büyük ölçüde arttırır, hastaların yaşam beklentisini ve yaşam kalitesini büyük ölçüde azaltır (9). Son yıllarda artan yaşam beklentisindeki yukarı eğrinin, obezite prevelansının yaşam beklentisine oranla daha hızlı artış göstermesi nedeniyle sona erebileceği ileri sürülmektedir (10). Tüm bu sebeplerle obezite, çağımızın vebası olarak görülmektedir.

2.1.2. Obezite Epidemiyoloji

Son 50 yılda dünya genelindeki obezite prevelansı pandemik oranlara yükselmiştir (11, 12). Tüm dünyada fazla kiloluluk ve obezite prevelansı, 1980’den bu yana yaklaşık 2 katına çıkmıştır. Artık dünyadaki nüfusun üçte birinden fazlası aşırı kilolu veya obez olarak sınıflandırılmaktadır (10). Obezite özellikle çocuk ve ergenlerde endişe verici oranlarda artış göstermektedir. 1975-2016 yılları arasında dünya çapında yapılan bir çalışmaya göre, 18 yaş altı erkek çocuklarında obezite oranları, %0,7’den %5,6’ya, kız çocuklarında %0,9’dan %7,8’e yükselmiştir. Çocuklar üzerinde yapılan bu çalışmalar ilerleyen yıllarda da obezite prevelansının giderek artacağını göstergesi olmaktadır (11).

Obezite özellikle üst ve orta gelir düzeyine sahip ülkelerde gözlenmesine rağmen, gelişmekte olan ülkelerdeki yüzdesi de giderek artış göstermektedir (4).

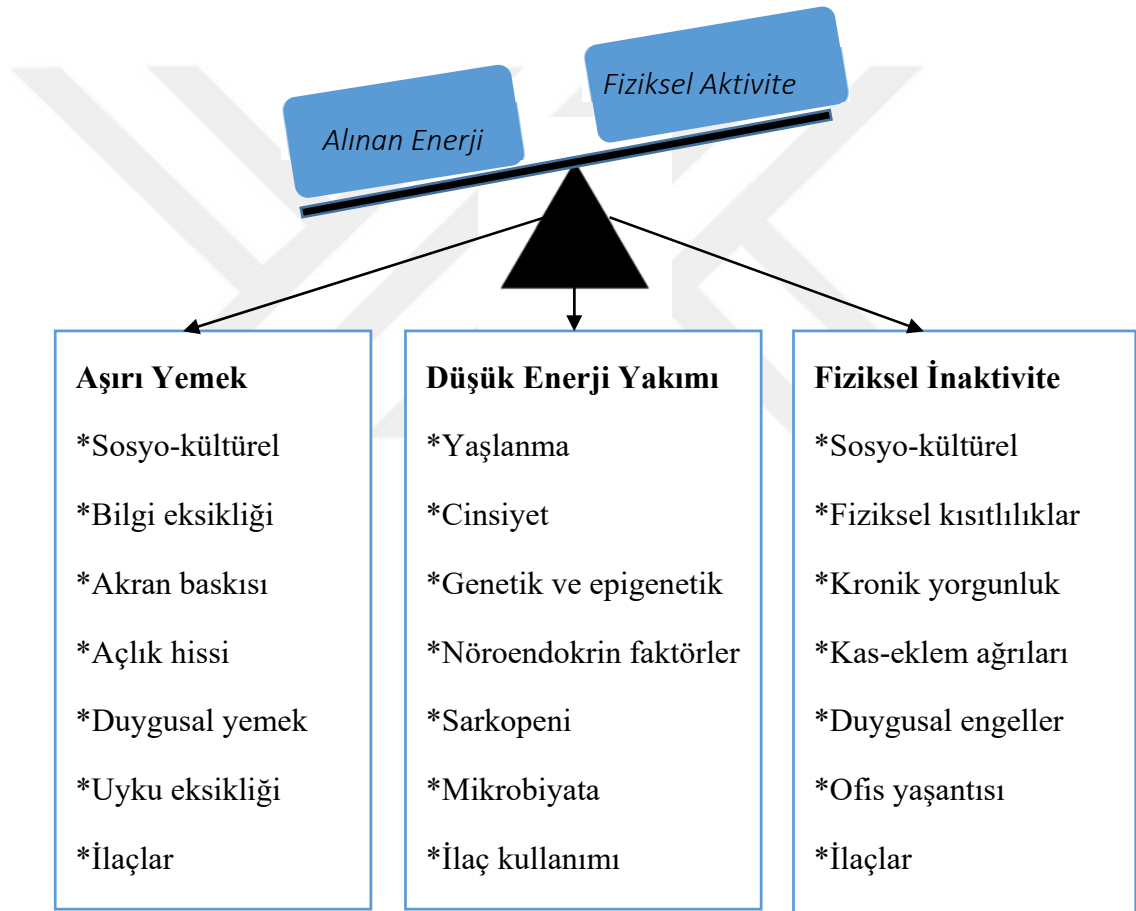
İlhan Satman ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı bir çalışma olan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji II (TURDEP-II) Çalışması’nda; Türkiye’de obezite prevelansı %36, kadınlarda %44, erkeklerde %27 olarak saptanmıştır (13). TURDEP-I ile karşılaştırıldığında Türkiye’de 12 yılda obezite oranlarında ciddi bir artış söz konusudur. Ülkemizde obezite sıklığının en sık görüldüğü yaş grubu ‘45-65 yaş’ olarak belirtilmektedir (4).

Dünya Sağlık Örgütü tarafınca 2016 yılında yayınlanan bildiride 16.093.644 obez hasta sayısı ve %29,5 prevelans ile Türkiye’nin obezitenin en sık görüldüğü Avrupa ülkesi olduğundan bahsedilmektedir (4). Aşırı kiloluluk ve obezite prevelansının 2030 yılına kadar erkeklerde %89, kadınlarda %85 seviyelerine yükselmesi beklenmektedir. Bu nedenle obezitenin doğrudan ve dolaylı olarak sağlık maliyetlerine katkısı önemli ölçüde artış gösterecektir (14).

2.1.3. Etyopatogenez

Geçtiğimiz yüzyılın başlarına kadar obezite güzelliğin, sağlığın ve zenginliğin sembolü olarak görüldü. Hatta kıtlık dönemlerinde obezite ölümden koruyucu bir faktör olarak kabul edilmiştir. Obezitenin toplumlarca kabul görmesinden bağımsız olarak temel nedeni; tüketilen kaloriler ve harcanan kaloriler arasındaki uzun vadedeki enerji dengesizliğidir (9).

Şekil 1: Obeziteye Neden Olan Kronik Pozitif Enerji Dengesi Nedenleri (9)



Kilo alımı ile kişinin fiziksel aktivite kapasitesi azalır, kilo alımının ve obez olarak adlandırılmanın psikojenik baskısı ile kişilerin fazla kalorili yiyeceklere yönelimi artar. Bu da obezite kısır döngüsünün temelini oluşturur (15).

İkizler üzerinde yapılan gözlemler, şişmanlığın enerji homeostazındaki bozukluklara neden olan kalıtsal bir alt yapısı olabileceğini öne sürmüştür. BMI mirasının yapılan çalışmalarla %40-70 oranında aktarılabileceği öne sürülmüştür (16).

Yapılan keşifler leptin (17), leptin reseptörü (17), melanokortin reseptörü (18), proopiomelanokortin genlerini kodlayan genlerdeki mutasyonların insanlarda ciddi obezite nedenlerinden olduğunu göstermektedir (9). Öte yandan obezitenin monogenik nedenleri nadirdir ve mevcut obezite pandemisinin derecesini açıklayamaz. GWAS çalışması (Genom-wide Association Study) VKİ değişkenliğinin sadece %2'lik kısmının ortak tek nükleotit polimorfizmleri ile açıklanabileceğini saptamıştır (19).

“Emosyonel yeme” ise obezitenin ve obezite tedavisindeki zorlukların psikolojik sebeplerinin başını çekmektedir. Emosyonel yeme olumsuz duygulara ikincil aşırı yeme eğilimini anlatan bir kavramdır. Olumsuz duygular karşısında gözlenen bu aşırı yeme tepkisinin; obez bireylerde, yeme bozukluğu olan kadınlarda ve normal kilolu ancak diyet yapan kişilerde mevcut olduğu gösterilmiştir. Özellikle diyet girişimlerindeyken yeme davranışlarının düzenlenmesinde emosyonel yemenin önemi giderek artmaktadır. Psikiyatrik bozukluklarda gözlenen yeme ve kilo değişiklikleri, ilaç yan etkileri ile ilişkili ya da ilişkisiz metabolik sendrom ve obezite kavramları ile iç içe geçen kavramlardır (20).

Pek çok ilaç obezite etyolojisinde yer alır. İnsülin, oral antidiyabetiklerden insülin sekretogogları ve tiyazolidindiyonlar, atipik antipsikotikler (klozapin, olanzepin, risperidon ve ketiapin), amitriptilin, mirtazapin ve bazı serotonin geri alım inhibitörleri gibi antidepresanlar, lityum, valproik asit ve karbamazepin gibi ruh hali stabilizatörleri kilo alımını teşvik edebilir. Antiepileptik ilaçlardan valproat, karbamazepin ve gabapentinin de kilo aldırıcı yan etkileri vardır (21).

Obezitenin endokrin nedenlerinde hipotiroidizm, Cushing Sendromu ve Polikistik Over Sendromu (PCOS) başı çekmektedir. Cushing Sendromu, primer hiperkortizolizmin polifazi, kilo artışı, belirgin viseral obezite, yorgunluk, periferik kas kaybı ile ilişkili olduğu bir insan modelini temsil eder (22). Hipotiroidizmi olan hastalar genellikle metabolizmalarının yavaşlaması nedeniyle kilo alırlar. Serum tiroid stimulan hormon (TSH) konsantrasyonlarının artması, erişkinlerde vücut ağırlığındaki ılımlı bir artışla ilişkilendirilmiştir (23). Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınların ise yaklaşık yüzde 50'sinde obezite görülmektedir (24).

Obezite oranlarının aynı ülkenin farklı bölgelerinde farklılık göstermesinden anlaşılacağı kadarıyla kişinin yaşadığı çevre obezite oranını önemli ölçüde değiştirmektedir. Yaşanılan çevredeki fast-food zincirleri, ailenin ve bölgenin yemek kültürü, ulaşım imkanları, spor aktivitesi yapılabilecek alanlar obezite üzerine etkilidir (9). Obezitenin çevresel faktörlerine bilgisayar başında ve ofis ortamında çalışma, paketli gıda reklamlarına maruziyet, artan atıştırmalık tüketimi, çocuklardaki bilgisayar oyunlarına yönelme örnek olarak eklenebilir (25).

Yaşam tarzlarının bu “batılılaşması” obezite düzeylerinde daha hızlı bir artışa ve bu değişikliklere adapte olmaya zamanı olmayan toplumlarda daha yüksek obezite prevelans artışlarına neden olmaktadır (9).

2.2. Antropometrik Ölçümler

Tarihsel olarak, obeziteyi tanımlamak ve ölçmek için çok sayıda antropometrik parametre önerilmiştir. Bununla birlikte, yağ dağılımının heterojen doğası ve sağlık üzerindeki değişken etkisi, özellikle klinik uygulamada bireysel hastalara uygulandığında, bu antropometrik parametrelerin geçerliliğini ve alaka düzeyini arttırmak için çalışmalar devam etmektedir. Daha yeni teknolojik gelişmeler, çift röntgen absorpsiyon, hava deplasmanlı dansitometri, biyoelektrik empedans, ultrasonografi, vücut suyu tahminleri, manyetik rezonans görüntüleme/spektroskopi ve bilgisayarlı tomografiyi içerir. Bununla birlikte, bu yöntemler henüz klinik uygulamaya girme yollarını bulamamıştır (2). Günümüzde VKİ, vücut ağırlığı, bel ve kalça çevresi değerlendirmeleri obeziteyi tanımak ve değerlendirmekte aktif olarak kullanılan parametrelerdir.

2.2.1. Beden Kitle İndeksi

Obezite, 1995 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafınca beden kitle indeksi (BKİ)’ne dayanarak tanımlanmış ve derecelendirilmiştir.

“ $BKİ = \frac{Ağırlık\ (kg)}{Boy^2\ (m^2)}$ ” formülü ile değerlendirilir. Yetişkinlerdeki BKİ’ye göre obezite dereceleri, zayıf, normal, fazla kilolu ve obez olarak belirlenmiştir. Obezite sınıflaması genel olarak Tablo 2’de gösterilmiştir (3).

Tablo 2: BKİ'ye Göre Ayrıntılı Antropometrik Değerlendirme

Sınıflama	VKİ (kg/m ²)
Zayıf	<18,5
Normal	18,5-24,99
Fazla Kilolu	25,00 – 29,99
Obez	≥30,00
Sınıf1(Hafif) Obezite	30,00-34,99
Sınıf2(Orta) Obezite	35,00-39,99
Sınıf 3 (Morbid) Obezite	40,00-49,99
Süper Obezite	≥50,00
VKİ: Vücut Kitle İndeksi	

2.2.2. Bel Çevresi

Obeziteyi değerlendirmek için önemli bir diğer parametre ise abdominal yağlanmadır. Dolayısıyla kullanılabilecek bir diğer ölçüm metodu ise bel çevresi ölçümüdür. Bel çevresi ölçümü ile vücuttaki intraabdominal yağlanma miktarı iyi bir korelasyon göstermektedir. Bel çevresi süperior iliak kristalar hizasından ölçülerek saptanır. Avrupa’da santral obezite için belirlenmiş bel çevresi rakamları erkekler için ≥ 94 cm ve kadınlar için ≥ 80 cm, Amerikan toplumunda, bel çevresi erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm kabul edilmiştir. Türk toplumu için TURDEP verilerine göre bel çevresinin erkeklerde ≥ 96 cm, kadınlarda ≥ 90 cm kabul edilmiştir (4).

Son çalışmalar, vücuttaki fazla yağ dokusunun, kardiyο-serebrovasküler hastalık ve insüline bağımlı olmayan diyabet nedeniyle artan morbidite ve mortalite ile en fazla ilişkili olan özel anatomik dağılım olduğunu kaydetmiştir. Visseral veya karın içi obezite, bu hastalıklarla en yüksek korelasyonlu gibi görünmektedir ve insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkili en yaygın durumdur. Gluteal-femoral ve subkutanöz yağ depoları genellikle kalp veya diyabetle ilişkili hastalık veya ölümle ilişkili değildir (22).

2.3. Obezite Komplikasyonları

Aşırı kilo ve obezite bir kişinin kardiyovasküler hastalık, diyabet ve kanser gibi birçok hastalık geliştirme riskini artırır. Aynı zamanda fiziksel engellere neden olduğu için

psiko-sosyal sorunlara büyük ölçüde neden olur. DSÖ, diyabet yükünün %44'ünün, iskemik kalp hastalığı yükünün %23'ünün ve bazı kanser yüklerinin yaklaşık %7-41'inin aşırı kilo ve obeziteye bağlı olduğunu vurgulamaktadır (26). Avrupa ülkelerinin çoğunda, aşırı kilo ve obezite, tip 2 diyabet vakalarının yaklaşık %80'inden, iskemik kalp hastalığının %35'inden ve yetişkinler arasında hipertansiyonun %55'inden sorumludur (27).

Obezite bir kişiyi hipertansiyon, yüksek kolesterol ve bozulmuş glikoz toleransı gibi bir dizi kardiyovasküler risk faktörüne yatkın hale getirir. BMI 25.01kg/m²'yi aştığında uyku apnesi, osteoartrit, artmış anestezi riski ve üreme anormallikleri gibi kardiyovasküler ve obezite ile ilişkili diğer hastalık riskleri önemli ölçüde artmaktadır (28). Obezitenin yol açtığı hastalıklar Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3: Obezite'nin Yol Açtığı Hastalıklar

1. Metabolik-Hormonal Komplikasyonlar • Metabolik Sendrom • Tip 2 Diyabet • İnsülin Direnci • Dislipidemi
2. Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları • Serebrovasküler Hastalık • Konjestif Kalp Yetmezliği • Koroner Arter Hastalığı • Tromboembolik Hastalık
3. Solunum Sistemi Hastalıkları • Obezite-hipoventilasyon Sendromu (Pickwick Sendromu) • Obstriktif Uyku Apnesi
4. Sindirim Sistemi Hastalıkları • Safra Kesesi Hastalıkları (Taş, Kolesistit) • Hepatosteatoz • Non-alkolik Karaciğer Sirozu • Gastro-özefageal Reflü Hastalığı
5. Polikistik Over Sendromu
6. Cerrahi Komplikasyonlar
7. Maligniteler • Meme • Kolon • Dişi Üreme Sistemi: over, serviks, endometrium • Safra Kesesi • Prostat
8. Obezite'nin Mekanik Komplikasyonları • Osteoartrit • Artmış Karın İçi Basıncı- Herniler • Üriner İnkontinans
9. Psiko-sosyal Komplikasyonlar

2.3.1. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir (29). İlk kez 1988’de Reaven tarafından insülin direnci, hiperglisemi, hipertansiyon, düşük HDL-kolesterol ve artmış VLDL ve Trigliserit seviyelerini içeren sendrom ‘Sendrom X’ olarak tanımlanmış ancak abdominal yağlanmadan bahsedilmemiştir (30).

2001 yılında Metabolik Sendrom tanısında en sık kullanılan NCEP-ATP III (The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) uzlaşısı kriterleri tanımlanmıştır. Bel çevresinde artış, hipertansiyon tedavisi alıyor olmak ya da yüksek kan basıncı ($\geq 130/85$ mmHg), diyabet tanısı ile tedavi alıyor olmak ya da yüksek kan açlık şekeri (AKŞ) ölçümü (≥ 100 mg/dL), yüksek trigliserit seviyeleri (≥ 150 mg/dL) ve Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol (HDL-k) düşüklüğünden oluşan beş kriterden üçüne sahip olmak NCEP-ATP III uzlaşısı kriterlerine göre metabolik sendrom kriterlerini oluşturmaktadır. Beş kriterden üçünün olması tanı koydurucudur (4).

Tablo 4: NCEP-ATP III Uzlaşısı Kriterleri İle Metabolik Sendrom

• Abdominal obezite(Bel çevresinin (BÇ) kadınlarda ≥ 88 cm, erkeklerde ≥ 102 cm olması)
• Serum trigliserit yüksekliği (≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L)) ya da buna yönelik spesifik tedavi alıyor olmak
• Serum yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyesi yüksekliği (kadınlarda <50 mg/dL (1.3 mmol/L), erkeklerde <40 mg/dL (1 mmol/L)) ya da tedavi alıyor olmak
• Yüksek tansiyon ($\geq 130/85$ mmHg) ya da buna yönelik spesifik tedavi alıyor olmak
• Açlık plazma glukozu yüksekliği (≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L)) ya da buna yönelik spesifik tedavi alıyor olmak

2004’de Uluslararası Diyabet Birliği (IDF) tarafından konsensüs oluşturuldu. Buna göre NCEP ATP III tarafından tanımlanan bileşenlerin anlamlı bir başlangıç noktası olduğu konusunda fikir birliğine varıldı. Metabolik Sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar için en güçlü belirleyicinin abdominal obezite olması nedeniyle, bel çevresi olmazsa olmaz kriter olarak kabul edildi.

IDF tanı kriterlerine göre metabolik sendrom kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

Tanı için olmazsa olmaz şart olan; santral obezite (etnik kökene göre belirlenmiş bel çevresi ile tanımlanan)

Beraberinde en azından aşağıdakilerden ikisi;

- Serum TAG yüksekliği (≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L)) ya da buna yönelik spesifik tedavi alıyor olmak
- Serum yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düşüklüğü [kadınlarda < 50 mg/dL (1.3 mmol/L), erkeklerde < 40 mg/dL (1 mmol/L)] ya da buna yönelik spesifik tedavi alıyor olmak
- Yüksek tansiyon ($\geq 130/85$ mmHg) ya da buna yönelik spesifik tedavi alıyor olmak
- Açlık plazma glukozu yüksekliği (AKŞ ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L)) ya da buna yönelik spesifik tedavi alıyor olmak

Dünyada metabolik sendrom prevalansı erkeklerde %7,9-43 ve kadınlarda %7-56 arasında değişmektedir. Türkiye’de ise yedi coğrafi bölgeyi de içeren bir çalışmada metabolik sendrom prevalansı NCEP-ATP III kriterlerine göre % 36,6 ve IDF kriterlerine göre % 44 olarak bulunarak kadınlarda erkeklerden daha sık saptanmıştır (31).

2.3.2. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) son yıllarda küresel sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir. Yetişkinlerde prevalansının %8 olduğu ve 2040 yılına kadar bu oranın %10'a yükseleceği tahmin edilmektedir. Diyabete sahip olan hastaların %90'ı Tip 2 DM grubundadır (32). Tip 2 DM'nin patofizyolojisi temel olarak insülin direncine dayanır (33). Obezite, insülin direnci gelişimindeki rolüyle Tip 2 DM'nin önemli değiştirilebilir risk faktörlerindendir. 2025 itibarıyla, diyabetle ilişkili obezitenin, 300 milyon gibi endişe verici bir sayıya yükseleceği bildirilmektedir (6). Tip 2 DM tanılı erişkinlerin %86'sının aşırı kilolu veya obez olduğu bildirilmiştir; bu hastaların %52'sinde obezite ve %8,1'inde morbid obezite vardır (7). Tümör nekrozis faktör-A, retinol bağlayıcı protein, rezistin gibi adipokin ve sitokinlerin artışı insülin direnci oluşumuna katkıda bulunur. Aynı zamanda obezitede insülin duyarlılığını artıran

adiponektin seviyesinde azalma oluşur (34). Obezitede mitokondri kitle ve/veya fonksiyon bozukluğu meydana gelerek hem insülin duyarlılığı azalır hem de beta hücre işlevi zarar görür (35). Dolayısıyla obezite tedavisi diyabet riskinde ve regülasyonunda önemli bir rol oynar. Kabaca vücut ağırlığında %5'lik bir azalma ile, Tip 2 Diyabet riski %50'den daha fazla azaltılabilir (36).

2.3.3. Serebrovasküler Olay

İnme, halihazırda yetişkin engelliliğinin önde gelen nedenidir, kaybedilen toplam engelli yaşam sürelerinin %7'sini ve Avrupa'daki toplam ölüm nedenlerinin %12'sini oluşturmaktadır (37). İnmeden etkilenen çoğu insan 65 yaşın üzerindeyken, günümüzdeki uzun yaşam süreleri ile inme prevalansı ve buna bağlı engellilik oranı artacaktır.

Obezite; hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi dahil olmak üzere inme risk faktörlerinin gelişimi için güçlü bir risk faktörüdür. Bununla birlikte, bu potansiyel faktörlerin düzeltilmesinden sonra bile, obezitenin inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (38). Artan leptin, adiposit proteinlerinin düzensizliği, artmış insülin direnci ve C-reaktif protein, doğrudan obezite ile ilişkili kardiyovasküler morbidite ve mortalite insidansında rol oynayan faktörler olabilir. Viseral yağ, subkutan yağdan çok daha büyük bir sağlık riskini oluşturur (39).

Kemirgen çalışmalarından elde edilen kayıtlar, obezitenin enflamasyonu arttırarak serebral mikrodamarların geçirgenliğinde artışa sebep olduğunu ve inme sonucunu kötüleştirdiğini göstermiştir. Obez bireylerdeki kan beyin bariyeri geçirgenliğindeki artış nedeniyle normal kilolu insanlara göre daha fazla serebral ödem görülmekte ve inmenin mortalite ve morbiditesinde artış meydana gelmektedir (40).

Obezite ayrıca serebral vaskülaritenin yapısı ve duyarlılığını arttırarak inme sonucunu kötüleştirir. Obez bireylerde vasküler remodeling nedeniyle middle serebral arter lümen çapı azalır ve vasküler damarın kalınlığında artış oluşur (41). Bu yapısal remodeling metalloproteinaz 1 ve 9'un aktivitesi olup vasküler duvarda kollajen 1 birikiminin artması ile gerçekleşir (41). Obezite ayrıca vasküler tonusu etkileyen faktörlerin üretimini ve yanıtını etkiler. Yapılan çalışmalarda obez hayvanların serebral arterleri, 5-hidroksitriptamin (5-HT), potasyum klorür ve endotelin-1'e (ET-

1) yanıt olarak artmış vazokonstrüksiyon ve asetilkoline yanıt olarak artmış vazodilatasyon gösterir (42). Obez hastaların periferik kan damarlarında da benzer bulgular elde edilmiştir. Obezite artmış intima-media kalınlığı ve arterlerde elastikiyetin azalması, endotel aracılı vazodilatasyon ve endotelin-1 aktivitesinin artması ile ilişkilidir (43, 44). Artan VKİ; artmış serebrovasküler direnç ve azalmış serebral kan akışı ile ilişkilidir. Hem preklinal hem klinik veriler, artmış vasküler direnç ve bozulmuş otoregülasyon ile karakterize serebrovasküler disfonksiyonun inmeye katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (45). 8 kohort çalışmayı içeren yeni bir meta-analizde saptanmıştır ki, VKİ'deki her 1 birim artışta (ortalama boydaki bir insan için 7 kg) iskemik inme riski %5 artar ve risk VKİ 20 kg/m²'lik bir VKİ'den başlayarak doğrusal olarak artış gösterir (46) (47, 48).

Şu anda inme için tek tedavi, doku plazminojen aktivatörü (tPA) kullanılarak veya mekanik alım yoluyla trombolizdir. Klinik kanıtlar tPA tedavisinden sonra serebral arterlerin rekanalizasyonunun olduğunu göstermektedir. Ancak obez inmeli hastalarda rekanalizasyon oranı azalır, bu da obez bireylerde tPA'nın etkinliğinin azaldığını gösterir (49). Önerilen maksimum tPA dozu 0,9 mg/kg olduğundan artan kilolarda tPA dozunun düşük kalabileceği bu duruma potansiyel bir açıklama olarak getirilmiştir. İnme tedavisi gören hastalarda <100 kg olan hastaların >100 kg olan hastalara göre tedaviden daha fazla fayda gördükleri bildirilmiştir (50).

2.3.4. Hipertansiyon

Hipertansiyon obezite ilişkili, VKİ ile orantılı olarak artış gösteren metabolik bir hastalıktır (4). Obezite kronik böbrek hastalığı, esansiyel hipertansiyon, diyabet ve diğer komorbid durumlar için önemli bir risk faktörüdür (51). Framingham Kalp Çalışması'na göre esansiyel hipertansiyonlu vakalar, erkeklerde % 65 kadınlarda %78 sıklıkla obezite ile ilişkilendirilmiştir (52).

Obezite renal tübüler sodyum reabsorbsiyonunu arttırarak, basınç natriürezini bozarak ve sempatik sinir sisteminde renin-anjiyotensin-aldosteron sistem aktivasyonu yoluyla hacim artışına neden olur ve özellikle visseral adiposite arttığında kan basıncını arttırır. Enflamasyon, oksidatif stres ve lipotoksiste gibi diğer faktörler de obezite aracılı hipertansiyon ve böbrek fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabilir (51).

Başlangıçta obezite, artmış tübüler reabsorbsiyona rağmen sodyum dengesini korumak amacıyla telafi edici mekanizmalar olarak işlev gören renal vazodilatasyon ve glomeruler hiperfiltrasyona neden olur. Ancak bu kompensasyon mekanizmaları artmış intra-arteriyel basınç artışı sonucu glomeruler hasara yol açabilir ve hipertansiyonu şiddetlendiren böbrek hasarına yol açarak bir kısır döngüyü başlatabilir. Framingham Kalp Çalışması esansiyel hipertansiyonlu vakaları kadınlarda %78, erkeklerde %65 sıklıkla obezite ile ilişkilendirmiştir. Dahası Framingham kalp çalışmasında, “yağlı böbrekleri” (yüksek perinefrik yağ seviyesi) olan bireylerde hipertansiyon riski daha yüksek bulunmuştur (52).

Kalori sınıtlaması ve artan fiziksel aktivite yoluyla vücut ağırlığının azaltılması, obezite ve hipertansiyonun yönetimi için önemli bir ilk adımdır (51). Sadece %5-10 arasında kilo kaybı bile normotansif bireylerde olduğu kadar hipertansif obez bireylerde de kan basıncını düşürür ve antihipertansif ilaçlara olan ihtiyacı azaltır (53).

2.3.5. Koroner Arter Hastalığı

Obezite, kardiyovasküler sistem üzerinde önemli bir etkisi olan kronik metabolik bir hastalıktır (54). Obezite düşük kardiyak debi, artmış sol ventrikül kütlesi ve duvar kalınlığı, azalmış iç hacim nedeniyle daha düşük kardiyak output ve artmış periferik rezistansa neden olarak kardiyovasküler sistem üzerinde yapısal ve fonksiyonel adaptasyonlara neden olur (55). Obezitenin dislipidemi, hipertansiyon, glikoz intoleransı, endotel disfonksiyonu ve enflamasyon ilişkili komorbiditeler yoluyla KAH riskini dolaylı olarak etkilediği bilinmektedir (56, 57). Kardiyovasküler hastalık (KVH) riski üzerindeki dolaylı etkilerine ek olarak, Framingham Kalp Çalışması (58) ve Manitoba Çalışması’ndaki(59) erken epidemiyolojik kanıtlara göre obezite KVH gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Normal kilodaki insanlarda karşılaştırıldığında, obezitenin yaklaşık %60 daha yüksek oranda KVH ile ilişkili olduğu saptanmıştır (60).

Patofizyolojik açıdan obezite kaynaklı aterosklerozun altında yatan mekanizmalar Lovren ve arkadaşları tarafınca gözden geçirilmiştir ve bu çalışmada visseral yağ dokusu tarafından pro-enflamatuar adipokinlerin salınması, adipoz doku tarafınca serbest radikal üretiminde yükselmeye bağlı artmış oksidatif stres, yağ

dokusu içindeki yağ dokusu makrofajları, T ve B hücrelerinin fibröz plaklara ve koroner lezyonlara yol açtığı ortaya konmuştur (61).

2.3.6. Tromboembolik Hastalıklar

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, protrombotik moleküllerin plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve doku faktörünün artmış ekspresyonu ve artmış trombosit aktivasyonu aracılığı ile gelişen obezite ve tromboz arasındaki bağlantıyı desteklemektedir. Obezite, insülin direnci, Tip-2 diyabet ve hepatik steatoz dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar ve Metabolik Sendrom'la ilişkili bozukluklar, özellikle makrofajların yağ dokusuna infiltrasyonuna neden olarak bağışıklık hücrelerinin aktivasyonuna neden olur. Doğal bağışıklık hücrelerinden olan doku faktörü prokoagülan ve hemostatik fonksiyonlarda ve enfeksiyöz mikroorganizmalara karşı savunmada rol oynar (62). Bununla birlikte doku faktörünün obezitede prokoagülan bir faktör olduğu açıkça aydınlatılmasına rağmen, yeni genetik ve farmakolojik kanıtlar, G-proteini ile işaretlenmiş doku faktörünün proteaz aktivasyon reseptörleri (PAR1-PAR2) aracılığıyla metabolik sendromun birçok etkisini yönlendirdiğini göstermektedir. Adipositlerde TF-PAR-2 sinyali metabolizmayı ve enerji tüketimini azaltarak diyet kaynaklı obeziteye katkıda bulunurken, hematopoetik ve myeloid hücrelerde TF-PAR2 sinyali yağ dokunun enflamasyonu, hepatik steatoz ve insülin direncini tetikler (63).

2.4. Obezite Tedavisi

Mevcut müdahaleler ve politika değişiklikleri henüz toplumdaki VKİ artışına dur diyememektedir (9). Çok sayıda sakatlık ve ölümcül hastalığın habercisi olan obezite, 21. yüzyılın en önemli halk sağlığı sorunlarından birini temsil ediyor ve şimdiye kadar elde edilen sağlık kazanımlarının çoğunu tersine çevirmekle tehdit ediyor. Geçen yüzyılda obezite salgınını durdurma savaşını zaten kaybettik (64). Bu durumu engellemek için, uyumlu, eşgüdümlü ve spesifik eylemlere yönelik artan bağlılık ile obezite ile savaş, en öncelikli konu olmalıdır. Obezite salgınının sürdürülebilir bir şekilde ortaya koyduğu zorluklarla başa çıkmak için kapsamlı ve proaktif bir stratejiye

acilen ihtiyaç vardır. Erken yetkin tanı, tedavi ve önleme programlarının geliştirilmesini ve uygulanmasını teşvik etmek zorunludur.

Kilonun %10 kadar kaybedilmesi ortalama kan basıncında ve hiperlipidemisinin iyileştirilmesine katkı sağlamaktadır. Kilodaki her %1'lik kayıp tansiyonda ortalama 1 mm/Hg sistolik basınç ve 2 mm/Hg diyastolik basınç farkına yol açar (65). Kilo kaybının kan basıncı üzerine olan bu etkisi sodyumdan bağımsızdır. Kilo kaybındaki her %1'lik kayıp ise, LDL-kolesterolde %1'lik bir azalmaya yol açar (66). Glisemik kontrolün sağlanması için ise yapılan çalışmalar kiloda %5'lik bir kaybın etkili olacağını göstermektedir (67).

2.4.1. Yaşam Tarzı Değişikliği, Diyet, Egzersiz

Obezite tedavisinde öncelikli öneri düşük kalorili diyet, fiziksel aktivite ve davranışsal terapiden oluşan en az altı aylık kapsamlı ve yüksek yoğunluklu, yaşam tarzı değişikliği olmalıdır. Obeziteye sahip kişiler, bu yaklaşımla sağlık ve yaşam kalitesindeki iyileşmelerle birlikte, tipik olarak başlangıç ağırlığının yaklaşık %8'ini kaybederler (68).

Kılavuzlar hastaların günlük aldıkları kalori miktarından 500–750 kcal / gün kalori kısıtlaması yapılarak düşük kalorili ve az yağlı bir diyet önermektedir. Bu diyet ile 0,5–1,0 kg/hafta ağırlık kaybı sağlanacaktır. Buna göre, kadınlar için genellikle 1200–1500 kcal / gün ve erkekler için 1500-1800 kcal/ gün diyet verilirken, yüksek VKİ veya fiziksel olarak aktif bireyler için daha yüksek kalori miktarı olan diyetler önerilir. Kalori hedefi, hastaların beklenen kilo kaybı oranlarına göre revize edilebilir. Diyet makrobesin içeriğinin bireyin kardiyometabolik risk faktörleri, diyet tercihleri ve rejime uyma kabiliyetine göre kişiselleştirilerek belirlenmesi önerilmektedir (69). Çok düşük kalorili diyetler (800 kcal/gün) hastanın yakın izlemine gerektirir ve önerilmez (69).

Fiziksel aktivite obezite ile ilişkili mortalite riskini azaltabilmektedir. Haftalık 150-180 dakikayı içeren aerobik egzersizler (tempolu yürüyüşler gibi) lipid seviyelerinde, visseral yağ miktarında ve kan basıncında azalma gibi pek çok faydayı beraberinde getirir (70). Ayrıca, Wing ve arkadaşları 6 ayda sadece diyetle sağlanan 9,1 kilogramlık kilo kaybının egzersizle 10,3 kilografa kadar arttığını saptamışlardır (71).

Obezite Kılavuzları, hastaların diyet ve fiziksel aktivite düzenlerini değiştirmek için bir dizi strateji ve teknik sunan davranış terapisi konusunda da bilgilendirilmelerini önermektedir (69). Davranışsal tedavi ayrıca hastaların değişime bağlılıklarını ve olumsuz düşünceyi engelleme amacıyla bilişsel teknikleri desteklemeye yönelik motivasyonel görüşmeyi de içermelidir (72). Sadece seansların sıklığı değil aynı zamanda bileşenleri de kilo kaybına bütüncül yaklaşım için önemlidir. Örneğin kilo kaybı ile ilgili günlük tutulması, ailenin seanslara katılması, sosyal destek, grup danışmalığı, hedef belirleme tekniklerini de içermelidir (73).

2.4.2. Farmakolojik Tedavi

Obez bireylerde diyet, egzersiz ve davranış değişimi eğitimi sonrasında ilaç tedavisi riskler ve avantajlar göz önüne alınarak tercih edilebilmektedir (74). Tıbbi tedaviler ile amaçlanan 12-24 haftada ağırlığın %10 kadarını kaybettirmektir (75). Güncel kılavuzlara göre farmakolojik tedavi $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ya da $VKİ \geq 27 \text{ kg/m}^2$ olup obezite ilişkili komorbiditeye (tip 2 DM, HT, koroner arter hastalığı, dislipidemi, OSAS gibi) sahip bireylere önerilmektedir (76).

Obezite tedavisinde mevcut kabul edilen farmakoterapi tedavileri 2 ana ilaç sınıfını içerir; iştahı bastırmak için kullanılan ilaçlar (örneğin sibutramin hidroklorür gibi serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri) ve metabolizmayı değiştirerek etki gösteren ilaçlar (örneğin gastrointestinal lipaz inhibitörü orlistat). Her iki ilaç grubunun da kanıt düzeyi B kategorisidir. Bunun nedeni uzun vadeli ilaç çalışmalarının olmamasıdır (28).

Orlistat

Pankreatik lipaz gastrik lipazın geri dönüşümlü inhibisyonunu yaparak yemeklerle alınan yağın %30'unun barsaklardan emilimini bloke ederek etki gösterir. Yemeklerden önce günde üç kez 120 mg standart dozda alınır. Yapılan çalışmalar orlistatin 1 yılda plaseboya göre 6,6 ila 8,8 kg daha fazla kilo kaybına neden olduğunu göstermektedir (77).

İlaç kullanımı sırasında çeşitli yan etkiler görülebilir. Fekal yağ kaybı ve buna bağlı gastrointestinal semptomlar (yağlı lekelenme, ishal, gaita inkontinansı)

başlangıçta yaygındır, ancak hastalar ilacı kullanmayı öğrendikçe diyetle aldıkları yağ miktarı azalır ve yan etki semptomları azalır. Orlistat, yağda çözünen vitaminlerde küçük fakat önemli bir azalmaya neden olabilir. Çok nadir olarak ciddi karaciğer yetmezliği vakaları bildirilmiştir. İlaç etkileşimi azdır; asiklovir hariç diğer ilaçların emilimini etkilememektedir (74).

Fentermin/Topiramet

2012 yılında, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) $VKİ \geq 30 \text{ kg / m}^2$ veya $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ olup kilo ile ilişkili en az bir komorbiditeye (HT, DM, dislipidemi vb.) sahip olan bireyler için kullanımını onaylamıştır (78).

Fentermin; norepinefrin taşıyıcısının güçlü bir inhibitörüdür ve hipotalamik proopiomelanokortin (POMC) arcuat nükleus nöronlarının aktivasyonu ile iştah baskılayıcı olarak etki eder (79).

Topiramet, voltaj kapılı iyon kanallarının modülasyonu, γ -aminobütirik asit (GABA) -A reseptörü aracılı inhibitör akımların aktivitesini artırarak ve/veya α -amino-3-hidroksi-5 metil-4-izoksazolepropiyonik asit (AMPA)/kainat glutamat reseptörleri inhibisyonu yoluyla iştahı baskılayan bir antiepileptik ilaçtır (79, 80).

Geçirilen 14 gün içinde monoamin oksidaz inhibitörü almış, hipertiroidizm veya glokomu olan hastalarda kullanımı kontrendikedir, ayrıca böbrek taşı gelişimine neden olduğundan fentermin/topiramet kullanılacak hasta seçiminde dikkatli olunmalıdır (81).

Ağız kuruluğu, hipertansiyon ve taşikardi, parestezi gibi yan etkiler görülebilmektedir. Kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde (hipertansiyon veya koroner kalp hastalığı) kullanımı önerilmemektedir. Kullanımındaki bir diğer kısıtlılık uzun süreli deneyime sahip olunmaması nedeniyle güvenilirlik profili konusunda yetersizliktir. Obez, postmenopoz kadınlar ve kardiyovasküler hastalığı olmayan erkekler için, özellikle orlistat, lorcaserin veya liraglutide tolere edilememesi durumunda obezitenin farmakolojik tedavisinde tercih edilebilir (82).

Bupropion-Naltrekson

Vücut kitle indeksi $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ veya $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ ve kilo ile ilişkili en az bir komorbidite varlığında diyet ve egzersiz ek olarak bupropion-naltrekson

kombinasyonu kullanımı onaylanmıştır. Bupropion, dopamin ve noradrenalin geri alım inhibitörüdür ve depresyon ve sigarayı bırakma tedavisinde kullanılan bir antidepresan ilaçtır. Naltrekson ise alkol ve opioid bağımlılığını tedavi etmek için kullanılan bir opioid reseptör antagonistidir. Bupropion-naltrekson kombinasyonunun kardiyovasküler güvenliği kanıtlanmamıştır (83). Kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda kontrendikedir (84). Baş ağrısı, mide bulantısı, kabızlık, uykusuzluk, ağız kuruluğu gibi yan etkiler oluşturabilmektedir (85, 86).

Lorcaserin

2012 yılında FDA tarafından onaylanan Lorcaserin, selektif serotonin 2C reseptör agonistidir. İştahı baskılayarak kilo kaybına katkıda bulunur (87, 88). Üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, baş ağrısı, baş dönmesi ve mide bulantısı gibi yan etkilere sebep olmaktadır. Lorcaserin ile tedavi edilen hastalarda kalp valvülopatisinde bir artış olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır (87, 89).

Sibutramin

Sibutramin hipotalamusta serotonin ve norepinefrinin geri alımını seçici olarak inhibe ederek kilo kaybına neden olur (90, 91). Sempatomimetik etkili sibutramin yapılan çalışmalarda inme ve myokard enfarktüsü için yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir (92, 93). Bu ciddi etkiler nedeniyle Avrupa İlaç Ajansı sibutramin pazarlamasını Avrupa Birliği ülkelerinde askıya almış (94), 2010 yılında da FDA sibutramini piyasadan tamamen kaldırmıştır (95).

Liraglutid

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonisti olan liraglutide başlangıçta DM tedavisi için onay olsa da daha sonra klinik deneyler ve gözlemler sonucunda kilo kaybına yol açtığı saptanması üzerine obezite tedavisinde de kullanıma girmiştir. İştahın azaltılması ve gecikmiş mide boşalması yoluyla alınan enerjinin azalmasına neden olarak kilo kaybına yol açar (96, 97). Doğal GLP-1 gibi liraglutid, insülin sekresyonunu uyararak ve glukagonu azaltarak kan şekeri regülasyonunu sağlarken vücut ağırlığını da azaltır (98).

Avrupa’da Heine ve arkadaşlarının yaptığı 20 haftalık randomize kontrollü bir çalışmada 1.2, 1.8, 2,4 ve 3,0 mg liraglutid uygulaması ile sırasıyla 4.8, 5.5, 6.3, ve 7.2 kg ağırlık kaybı, plasebo grubunda ise 2.8 kg ve orlistat ile tedavi edilen grupta ise 4.1 kilogram ağırlık kaybı olduğu izlenmiş; liraglutidin plasebo ve orlistata göre daha etkili olduğu saptanmıştır. Plasebo grubunda %5’lik kilo kaybı %30 oranında olguda sağlanırken 3.0 mg liraglutid uygulaması ile bu oran % 76 civarındadır (99).

En sık görülen yan etkileri gastrointestinal sistem üzerinedir (96). Genellikle tedavinin ilk dört haftasında bulantı ve kusma oluşur (97). Kardiyovasküler mortaliteyi plaseboya kıyasla %22 ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %15 azalttığı bilinmektedir (100).

Eksenatid

Eksentin-4 ‘Gila Canavarı’nın tükürüğünde tanımlanan doğal olarak oluşan bir peptittir ve insan GLP-1 amino asit dizisi ile %53 oranında benzerlik gösterir. İnsan GLP-1 hormonu dipeptidil dipeptidaz IV (DDP-IV) ile hızla bozunur. Eksentin-4’ün sentetik bir versiyonu olan eksenatid bir inkretin mimetiğidir ve DDP-IV tarafından proteolitik bozulmaya direnç gösterir. Glukagon benzeri etkiler gösterir. FDA tarafınca glisemik kontrolü iyileştirmek için glikoza bağımlı insülin sekresyonu artışı, alfa hücreleri tarafından glukagon salınım inhibisyonu, gastrik boşalmanın gecikmesi ve iştah baskılayıcı etkileri nedeniyle Tip 2 DM hastalarında onay verilmiştir. Uzun etkili GLP-1 analogu olan eksenatid DM tedavisi yanında doz bağımlı olarak kilo kaybına da yol açmaktadır (101, 102). Plaseboya göre kilo kaybında artış, tansiyon ve glikolize hemoglobin seviyelerinde anlamlı düşüş sağlanmaktadır (103). Baş ağrısı, bulantı ve kusma en önemli yan etkileridir ve bu yan etkiler doz bağımlıdır (104).

Pramlintid

Kandaki yüksek glikoz seviyelerine yanıt olarak pankreas beta hücrelerinden insülin ile birlikte salınan bir peptit hormon olan amilin, beyin sapını etkileyerek hem gıda alımını hem de vücut ağırlığını azaltır (105). Bir yıl boyunca pramlintid ile tedavi edilen diyabetik hastalarda plaseboya göre daha yüksek kilo kaybı oranları görülmüştür (106). Leptin ve pramlintid kombinasyonu ile bu anlamlı kilo kayıpları izlenmiş olmasına rağmen önerilen çok daha fazla çalışma yapılmasıdır (107).

2.4.3. Cerrahi Tedavi

Cerrahi obezite tedavisi ilk kez 1954'de jejunoileal bypass operasyonu ile uygulanmış ve günümüze kadar çeşitli şekillerde uygulanmaya devam edilmiştir (108). İlk zamanlarda obezite cerrahisi için Roux-en-Y Gastrik Bypass en sık uygulanan prosedür iken, son zamanlarda sleeve gastrektomi öne çıkmaktadır (109). Kilo kaybı pek çok mekanizma ile oluşmaktadır. Emilim bozukluğu, artmış inkretin, azalmış Ghrelin hormonu, postop besinlerin barsağa hızlı geçişi ile GLP-1, nöropeptid YY, oksinto-modülün seviyelerinin artışı, karaciğer insülin duyarlılığında artış başlıca açıklayıcı faktörlerdir (108).

Cerrahi Tedavi Endikasyonları

Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMED) tüm hastaların obezite cerrahisi öncesi en az altı ay süreyle bir endokrinolog tarafından takip edilmesini ve öncelikle cerrahi dışı tedavi yöntemlerinin uygulanmasını önermektedir (108).

Obezite cerrahisi önerilen bireyler (108);

- VKİ ≥ 40 kg/m²
- VKİ 35.0-39.9 kg/m² olup en az 1 adet obezite ilişkili komorbidite varlığı [tip 2 DM, HT, dislipidemi, obezite-hipoventilasyon sendromu, uyku-apne sendromu, pickwick sendromu (uyku-apne sendromu ve obezite-hipoventilasyon sendromunun bir arada olması), NAFLD, NASH, psödotümör serebri, gastro-özofageal reflü hastalığı, astım, venöz staz hastalığı, ileri derecede üriner inkontinans, günlük yaşamı etkileyen artrit]
- VKİ 30-35 kg/m² arasında olan hastalarda metabolik sendrom eşlik etmesi ya da etkin tedaviye rağmen yeterli glisemik kontrol sağlanamamışsa rutin olarak olmasa da seçilmiş vakalara obezite cerrahisi uygulanabilir.

2.5. Hemostaz Ve Tromboz

Hemostaz normal şartlar altında kanı sıvı halde tutan ve vasküler yaralanma sonrası aşırı kanamayı önleyen fizyolojik süreçleri dengeleyerek vasküler bütünlüğü korur. Kan akışkanlığının korunması bozulmamış bir vasküler endotele ve trombositleri hareketsiz konumda tutan ve karmaşık bir dizi düzenleyici yola bağlıdır. Aksine vasküler yaralanma bölgesinde kanamanın durdurulması için hızla hemostatik tıkaç oluşumu gerekmektedir. Hemostazın bozulması kanamaya veya tromboza yol açabilir (110).

Damarın intimal astarındaki hasar, altta yatan subendotelyal matrisi ortaya çıkarır. Vasküler hasar bölgelerindeki matris proteinlerine yapışır. Adherent trombositler aktivasyona uğrar ve yaralanma bölgesine diğer plateletleri çağırır, aynı zamanda trombin oluşumunu ve fibrin oluşumunu teşvik eder. Güçlü bir trombosit agonisti olan trombin, trombosit çağırılmasını ve aktivasyonunu artırır. Aktive edilmiş trombositler daha sonra damar sistemindeki sızıntıyı kapatan bir tıkaç oluşturmak için bir araya gelir (111).

Trombositler, sırasıyla endotelyal hücreler ve subendotelyumdan kaynaklanan von Willebrand faktörü (vWF) ve kollajene yapışır. Bu yapışma trombosit tıkaç oluşumunda bir sonraki adım olan trombosit aktivasyonu ile sonuçlanır. Böylelikle trombositler trombin oluşumunu ve sonrasında fibrin tıkaç oluşumuna sebep olurlar. Bu olaylar, trombosit yüzeyinde, kolajeni bağlayan $\alpha 2\beta 1$ ve glikoprotein (GP) VI ile yapısal olarak eksprese edilen reseptörlere ve vWF'yi bağlayan GPIIb ve GPIIb/IIIa'ya ($\alpha IIb\beta 3$) bağlıdır. Böylelikle trombosit adhezyon ve aktivasyonu sağlanmış olur.

Kollajen ve vWF'ye yapışma, trombosit aktivasyonu ile sonuçlanan sinyal yollarını başlatır. Bu yollar, siklooksijenaz-1 (COX-1) bağımlı sentezi ve tromboksan A₂'nin salınmasını indükler ve ADP'yi açığa çıkartır. Tromboksan A₂ güçlü bir vazokonstriktördür ve ADP gibi o da trombositleri lokal olarak aktive edip yaralanma yerine çağırır. Bu işlem trombosit tıkaçının genişlemesine neden olur (112).

Aktifleştirilmiş trombositler pıhtılaşma faktörlerinin bir araya getirildiği bir yüzey sağlamanın yanı sıra, faktör V, faktör XI, fibrinojen ve faktör XIII bırakarak fibrin oluşumunu ve stabilizasyonu da teşvik eder. Trombin etkisinden kaynaklanan fibrin ağı, trombosit agregatlarının yaralanma yerinde sabitlenmesine yardımcı olur. Aktifleştirilmiş trombositler ayrıca yaralanma bölgelerinde, vWF, trombospondin ve

fibronektin gibi, trombosit yapışmasını artıran trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF) ve transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF β) gibi büyüme faktörlerini de serbest bırakarak yara iyileşmesini teşvik eder. Trombosit agregasyonu trombosit tıkaçının oluşumunda son adımdır (110).

2.6. Trombositler

Trombositler, kemik iliği megakaryositlerinin programlanmış fragmentasyonundan sonra dolaşıma salınan anükleer hücresel partiküllerdir. Kan dolaşımına girdiklerinde, trombositlerin ömrü 7 ila 10 gündür (110). En yaygın PLT referans aralığı 150–350.000 μ L'dir, ancak bazı kaybaklarda 150–400.000 μ L (113) veya 150–450.000 μ L (114) olarak kabul edilir.

Karaciğer ve böbreklerde sentezlenen bir glikoprotein olan trombopoietin, megakaryositik proliferasyon ve olgunlaşmanın yanı sıra trombosit üretimini düzenler. Ayrıca diğer hormonal ve immün ajanlarlar, trombopoietik hücrelerin olgunlaşmasını ve trombositlerin dolaşıma salınmasında etkilidirler. Bunlardan trombopoietin, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör, interlökin (IL)-1, tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa ve IL-6 önemlidir (115). Kararlı hal koşullarında, trombopoietin düzeyleri cinsiyet (erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek) ve trombosit sayısından (düşük trombosit sayısı olan hastalarda biraz daha yüksek) etkilenir ancak retiküle (büyük) trombosit sayısı ve MPV'den etkilenmez (116). Ancak stres koşullarında trombopoietin, trombosit progenitörleri, fonksiyonel aktivite ve yüksek trombosit sayısı arasında pozitif bir korelasyon vardır (117).

Trombositler prokoagülan olaylar için hayati öneme sahiptir aynı zamanda fibrinolitik sürece de katkıda bulunur. Trombositler kanama veya pıhtılaşma olaylarının dengesini kurar: trombosit sayıları düşük olduğunda (trombositopeni), aşırı kanama olabilir ve trombosit sayıları yüksek olduğunda (trombositoz), tromboz oluşabilir (110).

2.7. Trombosit Göstergeleri

Trombositlerin en büyük işlevi kanın bir bileşeni olarak hemostaz oluşumuna katkıda bulunmaktır. Klinik laboratuvar tekniklerindeki son gelişmeler trombositlerin tromboz, bağışıklık, inflamasyon ve anjiyogenezdeki rolünün daha iyi anlaşılması için yeni ufuklar açmıştır (118-120). Yeni yapılan çalışmalarda trombosit belirteçleri çeşitli hastalıkların takibi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmaya başlanmıştır. Örneğin trombositlerin büyüklüğü işlevlerini etkileyebilir (121). Ortalama trombosit hacmi (MPV), trombositlerin fonksiyonel değişikliklerini ve aktivasyonunu tahmin etmek için yararlı olabilir (122) (123). Ayrıca trombosit dağılım genişliği (PDW) trombosit hacim indeksi olarak kullanılabilir. MPV, platelet dağılım genişliği (PDW) ve diğer tam kan sayımları rutin olarak hematolojik analizörler tarafından kolayca değerlendirilebilir (123). MPV çeşitli kardiyovasküler hastalıklar, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıklarda artış göstermektedir (123-126). Buna karşılık romatoid artrit ve ülseratif kolit gibi bazı enflamatuvar hastalıklarda düşük MPV düzeyleri gösterilmiştir (123, 127, 128).

Sonuç olarak, trombosit aktivasyonu artık obezite, aterotromboz, hipertansiyon ve diyabette terapötik bir hedef olarak görülmektedir.

2.7.1. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

MPV; ortalama trombosit hacmi (MPV), hastanın trombositlerinin femtolitre (fL) cinsinden ölçülen ortalama hacmidir. MPV'nin değerlendirilmesi trombosit sayısı göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. MPV $[\text{platecrit yüzdesi}/\text{platelet sayısı} (10^9/\text{L})] \times 10^5$ formülü ile tam kan sayımından sağlanan veriler kullanılarak hesaplanabilmektedir (129). Hematolojik analizörlerden kolayca elde edilebilen ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit fonksiyonlarını ve aktivasyonunu kullanarak ilgili hastalıklarda prognostik ve terapötik bir belirteç olarak kullanılabilmektedir (123). MPV değeri daha yüksek trombositler, daha fazla tromboksan-A2, b-tromboglobulin ve adezyon molekülleri salgılayarak, küçük boyutlu trombositlerden daha fazla metabolik ve enzimatik aktiviteye sahiptir (124, 130). Trombositler aktivasyon sırasında daha büyük bir yüzey alanı elde etmek için

şekil değiştirir. Şekilleri diskoidden küresel hale değişir. “Psödopodi” oluşur. Bu durum MPV değerinin artmasına sebep olur (131).

MPV ölçüm değeri çeşitli faktörlere göre değişkenlik gösterebilir. Bunlar arasında; trombosit sayısı, kullanılan antikoagülan çeşidi, venöz kan alımı ile ölçüm arasında geçen zaman ve ölçüm metodu gibi faktörler sayılabilir. Elektiriksel impedans (Coulter Hematoloji Analizörü) ve optik dansitometrik ölçüm yöntemleri trombosit volüm ölçümü için (Technicon) kullanılmaktadır. Trombositler dar bir boşluk boyunca ilerlerken hacim ölçümü her iki yöntemin temelini oluşturur. Akış sitometri yöntemi ile ölçüm pahalı bir yöntemdir (132). Elektrik impedans ve optik dansitometrik ölçüm yöntemlerinde, MPV değerlerinde %40’a varabilen farklılıklar olabileceği bildirilmiştir. Tam kan sayımı için periferik kan örneklerinde antikoagülan olarak EDTA (Etilen Diamin Tetra Asetikasit) kullanıldığında, trombositlerde şişme ve buna bağlı olarak hacim artışı meydana gelmektedir. EDTA’nın kullanıldığı durumlarda normal MPV değerleri 7-13 fL arasındadır(132). Optik Dansitometri yönteminde, EDTA kullanımı ile trombositlerde şişme meydana gelmekte, şişmiş trombositlerde daha düşük optik dansitometri değerleri tesbit edileceğinden MPV değerleri %10 daha yüksek tesbit edilmektedir (132). MPV ölçümünün doğruluğu için çoğu laboratuvar, işlem sürelerini daha da kısaltmakta ve standart tüplere MPV stabilizatörleri ekleyerek standart bir hematolojik antikoagülan olarak EDTA’ya güvenmeye devam etmektedir (133). Örneğin, EDTA’ya katkı maddesi olarak kullanılan wortmanin ve tyrphostin (ED-WORTY) çözeltisinin trombosit sinyal yollarını bloke ettiği ve örnekleri koruduğu ve örneklemeden sonraki 6 saat içinde MPV ve diğer trombosit indekslerinin güvenilir bir şekilde ölçülmesine izin verildiği gösterilmiştir (133).

Ortalama trombosit hacmi (MPV) potansiyel olarak trombosit reaktivitesinin önemli bir biyobelirtecidir ve literatürden elde edilen çeşitli kanıtlar MPV ile hipertansiyon (134), obezite (1), hiperkolesterolemi (135) gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri arasında doğrudan bir korelasyon olduğunu göstermektedir. MPV'nin popülasyon tabanlı çalışmalarda miyokard enfarktüsü (MI) için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (124). Buna göre, trombosit reaktivitesini azaltan aspirin ve ADP/P2Y₁₂ reseptör blokerleri gibi anti-trombosit

ilaçları inme ve MI dahil olmak üzere birçok kardiyovasküler durumun birincil ve ikincil korunmasında yaygın olarak kullanılır (136) (137).

Sigara içme, hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet gibi yerleşik kardiyovasküler risk faktörleri değişik faktörlere bağlı olarak MPV'yi etkileyebilir. Düşük dereceli inflamasyon MPV üzerinde etkilidir. Özellikle prospektif çalışmalardan ve bir meta-analizden elde edilen kanıtlar, MPV'deki artış ile tromboz riski arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Yüksek MPV, çeşitli yerleşik risk faktörleri, kardiyovasküler bozukluklar ve arteriyel ve venöz trombozlara eğilimli düşük dereceli inflamatuvar durumlarla ilişkilidir. Aktif romatoid artrit veya ailesel Akdeniz ateşi atakları gibi yüksek dereceli inflamatuvar hastalıklar, anti-inflamatuvar tedavi sırasında aksine düşük MPV seviyeleri ile ortaya çıkar. Yaşam tarzı değişikliği, antihipertansif, lipid düşürme ve diyet terapileri de MPV değerlerini etkileyebilir, ancak bu etkilerin trombotik uç noktalarla yapılan büyük prospektif çalışmalarda araştırılması gerekir (123).

2.7.2. Platelet/Lenfosit Oranı (PLR)

Son yıllarda, PLR birçok hastalık için kolayca kullanılabilen bir inflamatuvar belirteç olarak ortaya çıkmıştır. Çalışmalar kardiyovasküler ve onkolojik hastalıklarda PLR'de önemli bir yükseklik olduğunu göstermektedir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, PLR'nin ST elevasyonu olmayan miyokard enfarktüsünde prognozu belirleyen bir faktör olduğu gösterilmiştir (138). Smith ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma da dahil olmak üzere bir dizi çalışma PLR'nin periampuller pankreatik karsinomada (139), Asher ve arkadaşları ise, PLR'nin over kanserinde prognozu belirleyen yeni bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir (140). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, PLR'nin dipper hipertansiyonda, non-dipper hipertansiyona göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Periferik arteriyel oklüzyon hastalığı olan hastalarda PLR'nin, ekstremitelerin kritik iskemisi ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (141).

Önceki araştırmalar koroner kalp riski ile trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve nötrofil/lenfosit oranı (NLR) arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (141) (142).

2.7.3. Platelet Dağılım Genişliği (PDW)

Platelet dağılım genişliği (PDW), trombosit boyutunun değişkenliğini doğrudan yansıtabilen bir parametredir. Normal değeri 0-99,9fL arasındır. Yüksek değeri retiküle trombosit üretiminin arttığını gösterir ve aynı zamanda yüksek aktivite göstergesidir (143). Fizyolojik koşullar altında MPV ve PDW arasında doğrudan bir ilişki vardır; her ikisi de genellikle aynı yönde değişir (144).

Trombosit aktivasyonunun bir parametresi olan PDW, akut koroner sendromda artış göstermektedir (145). Ayrıca Amin ve arkadaşları orak hücre hastalığında vazo-oklüzif krizde PDW'nin arttığını tespit etmişlerdir. PDW artışından megakaryoid hiperplazinin sorumlu olduğu sonucuna varmışlardır (146). Bununla birlikte, pıhtılaşma vazo-oklüzif krizde aktive edilir ve muhtemelen bu PDW artışına bu durum da neden olur (144).

2.7.4. Platekrit (PCT)

Platekrit kandaki trombositlerin kapladığı hacmi yüzde olarak yansıtan değerdir (147). Toplam trombosit kütlesi hakkında daha iyi bilgi veren PCT hesaplaması aşağıdaki formüle göre yapılır: $PCT = [(Trombosit\ sayısı \times MPV) / 10.000]$. PCT normal değeri %0-0,99 arası kabul edilmiştir. Furuncuoğlu ve arkadaşları beden kitle indeksi ve platekrit (PCT) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon bulmuşlardır (148). Bu bağlamda, PCT ve PLR değerleri bize inflamasyon hakkında daha doğru bir kavrayış ve ayrıca trombojenik aktivite hakkında bilgi sağlayabilir (149).

PCT özellikle kardiyovasküler hastalıklarda artış gösteren trombosit aktivasyonunu değerlendirmek için kullanılır (150).

Literatür taraması, MPV ile karşılaştırıldığında PCT ve inflamasyon arasında pozitif korelasyon sağlayan daha tutarlı veriler göstermiştir. Örneğin, yüksek PCT'nin kadınlarda non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (151). Ayrıca, yüksek PCT yüzdelerinin otoimmün gastrit (127) ve akut koroner sendromlarla ilişkili olduğu (152), PCT'nin inflamatuvar barsak hastalıklarının şiddeti veya aktivasyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (153, 154).

2.8. Ortalama Eritrosit Genişliği (RDW)

Ortalama eritrosit genişliği (RDW) eritrosit büyüklüklerinin dağılım heterojenitesini ölçen bir birimdir. Kırmızı kan hücrelerinin heterojenitesi normal olarak tarif edilen değerin üstünde ise anizositoz olarak tanımlanır. Maalesef kırmızı kan hücrelerin büyüklüğü (MCV) ve anizositozu (RDW) periferik yaymada görmek kolay değildir. Fakat parçacık boyutlandırma teknolojileri sayesinde hızlı ve kesin bir şekilde kantatif olarak eritrositlerin heterojeniteleri ölçülebilmektedir (155).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı

Çalışma 1 Mayıs 2017-1 Mart 2019 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi (ZBEÜ) Obezite ve Diyabet Merkezine başvurarak obezite tanısı almış ve takiplerine düzenli gelmiş 300 hastada gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Etik Kurulu ve kurum izinleri doğrultusunda hastane veri tabanından retrospektif olarak taranmış, başvuru anı ve 6. ay poliklinik kontrollerindeki verileri, çalışma kapsamında değerlendirilecek değişkenler saptanarak analiz için kaydedilmiştir.

3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi

Araştırma evrenini 1 Mayıs 2017-1 Mart 2019 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi (ZBEÜ) Obezite ve Diyabet Merkezine başvurarak obezite tanısı almış ve takiplerine düzenli gelmiş 300 hastadan oluşmaktadır. Çalışmada örneklem seçilmemiş olup, hastaların tamamına ulaşılması hedeflenmiştir.

Araştırmaya dahil olma kriterlerini sağlayan toplam hasta sayısı 300 kişidir. Çalışmada araştırma kriterlerine uyan hastaların tamamı analizlere dahil edilmiş ve kümülatif olarak araştırma evreninin %100'üne ulaşılmıştır.

3.3. Araştırma Tipi ve Değişkenleri

Çalışma çözümleyici (analitik) tipte epidemiyolojik bir araştırmadır. Araştırma kapsamı dahilinde ilgili kliniğe ait 1 Mayıs 2017- 1 Mart 2019 tarihleri arasındaki poliklinik verileri, veri kaybı minimum olacak şekilde analize dahil edilmiş ve bu yönüyle elde edilen bulgular ilgili tarihler arasında başvuran hastalar için temsil edici nitelik taşımaktadır.

Çalışmada hastaların;

- ✓ Bazı sosyodemografik ve fiziksel özellikleri (yaş, cinsiyet)
- ✓ Bazı fizik muayene ve ölçüm bilgileri (0. ve 6. ay sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri, boy, kilo ve beden kitle indeksleri, bel çevresi ölçümü)
- ✓ Tam kan sayımı
- ✓ 0. ve 6. ay LDL, TAG, açlık kan şekeri düzeyleri not edilmiştir.

Obezite tedavisi (diyet, egzersiz, medikal obezite tedavisi) ile kilosunun %10 ve daha fazlasını kaybeden bireyler ile %10 undan daha azını kaybeden bireyler karşılaştırılmıştır. Aynı zamanda tüm hastaların başlangıç ve kilo kaybı sonrası 6. Ay değerleri kendi değerleri arasında karşılaştırılmıştır.

- o Başvuru ve 6. ay kontrollerinde alınan trombosit belirteçleri arasındaki ilişkinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda;

- ✓ Başlangıç kilosunun %10'undan fazlasını kaybeden hastalar obezite tedavisine yanıtı olarak kabul edilmişlerdir.

3.4. Araştırmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

- ✓ 1 Mayıs 2017-1 Mart 2019 tarihleri arasında ZBEÜ Obezite ve Diyabet Merkezi Obezite Polikliniği'ne başvuran 18 yaş üzeri;
 - o Beden kitle indeksi 40 ve üzeri olarak morbid obezite tanısı almış ve obezite tedavisi başlanmış (diyet, egzersiz, yaşam tarzı değişikliği, medikasyon seçeneklerinden her biri ya da herhangi birisi ile kilo kaybı sağlayan) hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.
 - o VKİ 40 kg/m² altında olan, tanımlanmış karaciğer ve böbrek hastalığı, kalp yetmezliği ve malignitesi olan,
 - o Splenektomi operasyonu geçirmiş,
 - o Kilo kaybı olmayan ya da kilo artışı olan,
 - o Serebrovasküler olay ve derin ven trombozu geçirmiş,
 - o Tedavisinin başlangıcında ve 6. ayında rutin kontrollerine gelmeyen
 - o Poliklinik dosyaları yetersiz olan, bilgilerine ulaşamayan hastalar
 - o Endokrin kökenli obezitesi olan hastalar

- o Son 6 ayda doğum yapmış, hormon replasman tedavisi alan, oral kontraseptif kullanan hastalar
- o Antitrombotik ilaç kullanan hastalar,
- o Genetik testlerle kanıtlanmış trombofili eğilimi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.5. Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı

Çalışmada veri aracı olarak tez sahibi araştırmacı ve ilgili öğretim üyesi danışmanlığında literatürler doğrultusunda hazırlanan bir veri formu kullanılmıştır. Veri formunu oluşturan değişkenler ilgili izinler gözetilerek, hasta dosyalarından doldurulmuştur. Oluşturulan veri formu sonrasında Microsoft Excel dosyasına girilmiş ve en son da ".sav"(SPSS) uzantılı dosya haline getirilerek analizler bu dosya üzerinden gerçekleştirilmiştir.

3.6. Verilerin Analizi

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19,0 paket programında yapılmıştır. Nitel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile; nicel değişkenler aritmetik ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin bağımsız gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi; grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon testi kullanılmıştır. Nitel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Yates Ki-kare Testi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.7. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi

Çalışma tez sahibi araştırma görevlisi tarafından ilgili öğretim üyesi danışmanlığında planlanmış, verilerine erişilmiş, analizleri yapılmış ve rapor haline getirilmiştir.

Çalışmada oluşan tüm kırtasiye giderleri ise tez sahibi araştırma görevlisi tarafından karşılanmıştır. Çalışma için ek bütçe ayrılmamıştır.

3.8. Araştırma Ön Denemesi

Çalışmanın kayıtlara dayalı retrospektif bir araştırma olması nedeniyle ön deneme yapılmamıştır ancak hastane kayıt sistemiyle ilgili teknik bilgiler ve hasta kayıtlarına erişim durumu araştırma kapsamı açısından tez sahibi araştırma görevlisi ve ilgili danışman öğretim üyesi tarafından araştırma öncesi değerlendirilmiştir.

3.9. Etik Kurul ve Kurum İzinleri

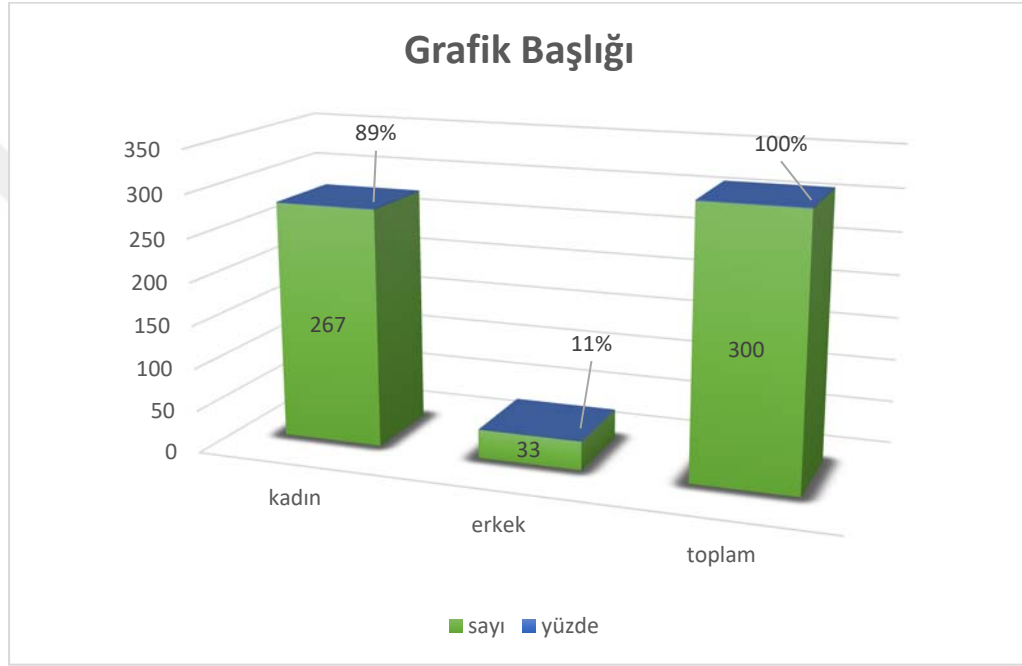
Çalışma için ZBEÜ Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuş ve araştırma için etik kurul onayı alınmıştır. Ayrıca çalışma verilerine erişim ve kullanım izni ise ilgili kliniğin bağlı olduğu başhekimlikten yazılı olarak talep edilmiş ve alınmıştır (20/06/2019 tarihli 33479383/35 sayılı etik kurul toplantı kararı ile).

Çalışma verileri sadece bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı bilgiler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 2017-2019 yılları arasında morbid obezite tanısı ile kilo kaybı sağlayan, 300 morbid obez olgunun verileri analiz edildi. Olguların 267 (%89)'si kadın ve 33 (%11)'ü erkekti. Bu grubun yaş ortalamaları $48,91 \pm 11,68$ yıl, VKİ ortalaması $46,53 \pm 5,15$ kg/m^2 bulundu. Grubun çoğunluğunu kadın cinsiyet oluşturmaktaydı (Şekil 2).

Şekil 2: Çalışmaya Dahil Edilmiş Morbid Obez Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı



Tablo 5: Çalışmaya dahil edilen morbid obez olguların başlangıç demografik ve laboratuvar bulguları

	Minimum	Maksimum	Ortalama	SS
Yaş(yıl)	19	75	48,91	11,6
Boy(cm)	139	181	158	7,4
Ağırlık(kg)	86	178,8	117,4	15,3
VKİ(kg/m ²)	40,0	66,4	46,5	5,15
BÇ(cm)	63	280	116,4	33,4
SKB(mmHg)	90	197	135,6	21,5
DKB (mmHg)	53	140	84,8	13,02
AKŞ(mg/dl)	63	280	116,41	33,4
Trigliserit(mg/dl)	45	498	163,06	74,4
LDL-k (mg/dl)	57	244	126,3	34,13

(SS: standart sapma, BÇ: bel çevresi, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diastolik kan basıncı, AKŞ: açlık kan şekeri, VKİ: vücut kitle indeksi)

Çalışmaya alınmış tüm bireyler morbid obezdi. Hastaların vücut kitle indeksi ortalaması 46,5 kg/m² en düşük beden kitle indeksi 40 kg/m², en yüksek beden kitle indeksi 66,4 kg/m² saptandı. Olguların tamamına ait demografik ve biyokimyasal verilere ulaşıldı. Yapılan analizde; olguların AKŞ ortalamaları 116 mg/dl ile normal olarak tanımlanan aralığın üzerinde, bel çevresi ortalaması 124 cm ile 110 cm'nin üzerindeydi. Triglicerit seviyeleri ortalaması 163 mg/dl ile metabolik sendrom tanı kriteri olan 150 mg/dl'nin üzerindeydi. Tansiyon ortalamaları sistolik basınç 135,6 mmHg, diyastolik basınç 84,8 mmHg ile pre-hipertansiyon aralığındaydı (Tablo 5).

Çalışmaya dahil edilen bütün hastalar (300 hasta) morbid obez ve obezite tedavisi ile kilo veren hastalar arasından seçilmiştir. Yapılan istatistikler hastaların başlangıç kiloları ile 6. Aydaki kilo kaybı sonrası karşılaştırma yapılarak oluşturulmuştur. Yapılan bu istatistikleri içeren bilgiler Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6: Tüm olguların başlangıç ve 6. Aydaki kilo kaybı sonrası demografik ve laboratuvar bulguları

	BASLANGIC			KILO KAYBI SONRASI (6. AY)			6-0 AY
	n	Ort±SS	Ortanca (min-max)	n	Ort±SS	Ortanca (min-max)	
KİLO (kg)	300	117,4±15,3	115,0 (86,0-178)	300	107,6±70,0	106,0 (76-160)	0,000*
VKİ (kg/m²±SS)	300	46,53±5,15	45,40 (40,0-66,4)	300	42,65±4,98	41,75 (31,6-61,1)	0,000*
SİS (mm/Hg±SS)	300	135,6±21,5	133,5 (90-197)	300	133,3±21,9	131,0 (79-252)	0,025*
DİY (mm/Hg±SS)	300	84,84±13,0	85,00 (53-140)	300	83,00±12,0	83,00 (52-130)	0,010*
LDL-k (mg/dl±SS)	300	126,3±34,1	124,5 (57-244)	300	111,2±30,5	110 (40-218)	0,000*
TAG (mg/dl±SS)	300	163,0±74,4	148,5 (45-498)	300	157,2±74,1	146,0 (53-599)	0,012*
AKS (mg/dl±SS)	300	116,4±33,4	106,0 (63-280)	300	112,2±38,2	102,5 (73-485)	0,000*
BC (cm±SS)	300	124,1±11,2	124,0 (98-158)	300	117,7±10,6	117,0 (92-160)	0,819

(Ort: Ortalama, min: Minimum, en küçük değer, max:Maksimum, en büyük değer, SS:standart sapma, VKİ:Vücut kitle indeksi, SİS:Sistolik kan basıncı, DİY:Diyastolik kan basıncı, LDL-k:LDL kolesterol, TAG:Triglicerid, BC:Bel çevresi)

Çalışmaya dahil edilen hastaların başlangıçtaki kilo ortalaması 117,4 kg, en az kiloya sahip olan hasta 86 kg, en yüksek kiloya sahip hasta ise 178 kg olarak saptandı.

Diyet, egzersiz yaşam tarzı değişimi, anti-obezite ilaç kullanımı (orlistat) gibi çeşitli yollarla 6. ayın sonunda hastaların demografik ve laboratuvar verileri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldı. Ağırlık kaybı (kg olarak) başlangıçtaki ağırlıktan takipteki ağırlık çıkartılarak kilogram cinsinden hesaplandı. Kilo kaybı yüzdesi (%) ise; “ $100 \times [(6. \text{ Aydaki kilosunu-başlangıç kilosunu}) / \text{ilk ağırlık}]$ ” şeklinde formülize ederek hesaplandı. Buna göre 6. ayın sonunda hastaların;

- ✓ Kilo ortalaması 117,4 kg’dan 106 kg’a, VKİ ortaması ise 46,53’ten 41,75 kg’a geriledi (Tablo 6). Hastaların 6 ayda vermiş oldukları kilo kaybı ve bu kilo kayıplarına göre ölçülen vücut kitle indeksleri (VKİ) istatistiksel açıdan anlamlı saptandı (Tablo 6). Hastalar totalde ortalama başlangıç kilolarının %8,34’ünü kaybettiler. Maksimum kilo veren hasta kilosunun %24’ünü en az kilo veren hasta ise kilosunun %0,38’ini kaybetmiştir (Tablo 8).
- ✓ Kilo kaybı ile hastaların sistolik ve diyastolik tansiyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşme saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 6).
- ✓ Hastaların LDL-Kolesterol ve TAG seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşme saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 6).
- ✓ Hastaların açlık kan şekeri seviyelerinde kilo kaybı ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşme saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 6).
- ✓ Bel çevresi ortalamasında kilo kaybı ile bir düşme sağlansa da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p > 0,05$) (Tablo 6).

Tablo 7: Tüm olguların başlangıç ve 6. Aydaki kilo kaybı sonrası trombosit göstergelerindeki değişimi

	BASLANGIC (0. AY)			KILO KAYBI SONRASI (6. AY)			6-0 AY
THR PRMT	n	Ort±SS	Ortanca (min-max)	n	Ort±SS	Ortanca (min-max)	P
PLT	300	282,0±69,9	276,5 (139-554)	300	274,4±70,0	266,0 (120-638)	0,000*
PCT	300	0,248±0,05	0,243(0,12-0,43)	300	0,245±0,05	0,239(0,12-0,45)	0,086
PDW	300	25,14±34,2	16,80 (15,7-171)	300	16,76±0,44	16,80 (15,6-18,2)	0,058
MPV	300	13,29±17,9	8,900 (6,60-101)	300	9,048±0,93	9,000 (6,80-11,9)	0,71
PLT/LE	300	180,9±341	121,8 (7,14-3850)	300	139,2±129	118,7 (45,9-1760)	0,002*

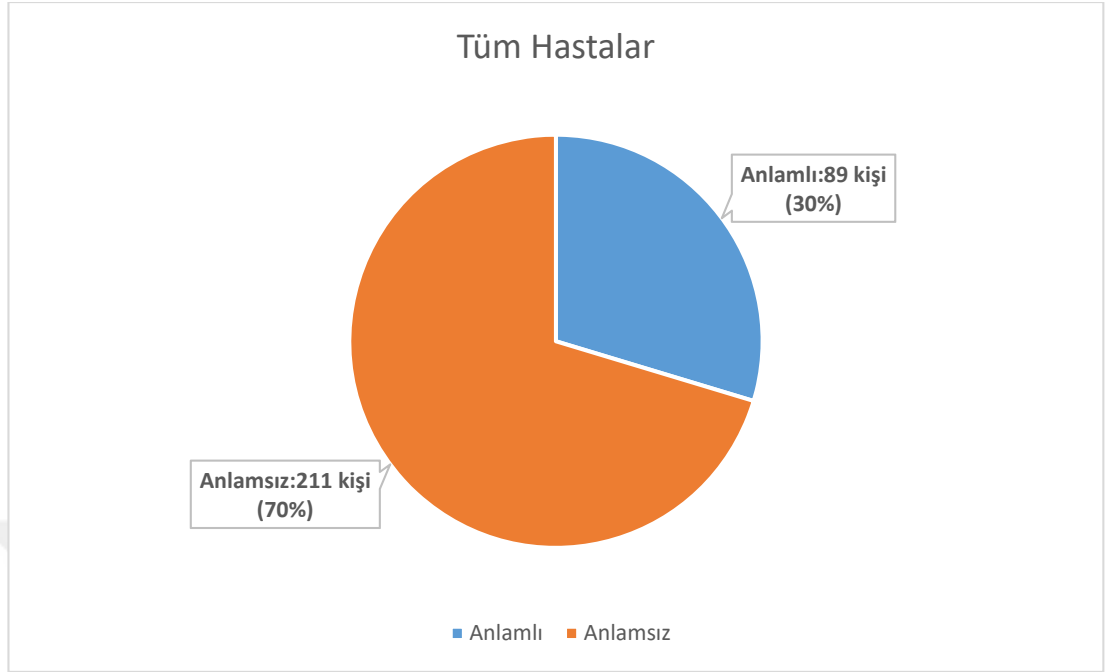
(THR PRMT: trombosit parametreleri, Ort: ortalama, min: Minimum-en küçük değer, max: Maksimum-en büyük değer, SS: standart sapma, PLT: platelet sayısı, PCT: platekrit düzeyi, PDW: platelet dağılım genişliği, MPV: ortalama trombosit hacmi, PLT/LE: platelet/lenfosit oranı)

Çalışmamızda hedefimiz hastalarımızın 6 ayda kilo kaybı ile trombosit göstergelerinde (platelet sayısı, PCT: platekrit düzeyi, PDW: platelet dağılım genişliği, MPV: ortalama trombosit hacmi, PLT/LE: platelet/lenfosit oranı) değişim olup olmadığının incelenmesiydi. Bu amaçla 6 ayda kilo kaybı olan 300 hastanın başlangıç değerleri ve 6. Ayda çalışılan hemogram panelinde rutin olarak ölçülen trombosit sayısı ve trombosit göstergeleri karşılaştırıldı (Tablo 7).

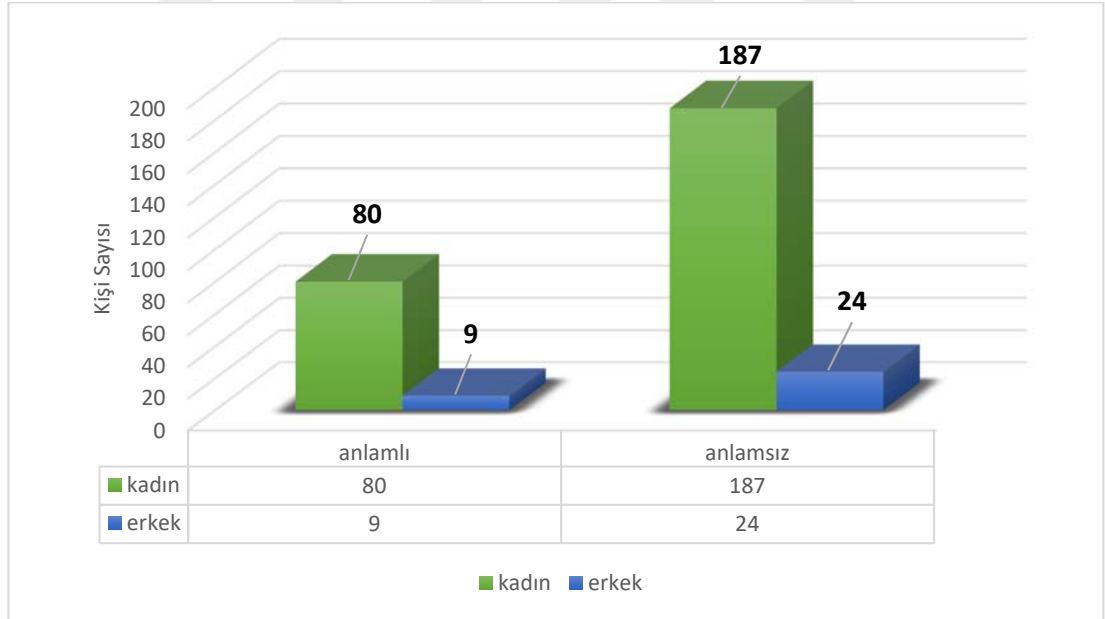
- ✓ Kilo kaybı ile hastaların platelet sayısı düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşme saptandı ($p<0,05$) (Tablo 7).
- ✓ Platekrit düzeyi (PCT) ortalamasında kilo kaybı ile bir düşme sağlansa da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p>0,05$) (Tablo 7).
- ✓ Platelet dağılım genişliği (PDW) ve ortalama trombosit hacminde (MPV) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşme saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 7).
- ✓ Trombosit göstergelerinden olan platelet/lenfosit oranında (PLR) çalışmamızda öngörüldüğü üzere istatistiksel olarak anlamlı bir düşme saptandı ($p<0,05$) (Tablo 7).

Başlangıç kilosundan %10 ve daha fazlasını veren hastalar “Anlamlı”, %10’dan daha az kilo veren hastalar “Anlamsız” grup olarak kabul edilerek 2 gruba ayrılmışlar ve her iki grup arasında trombosit göstergeleri arasındaki değişim ayrıca incelenmiştir. “Anlamlı” kabul edilen grupta 89 kişi bulunmakta ve toplam grubun %29,7’sini oluşturmakta, “Anlamsız” kabul edilen grup ise 211 kişi ile toplam grubun %70,3’ünü oluşturmaktaydı (Şekil 3).

Şekil 3: Kilo Kaybı Oranlarına Göre Hastalar



Şekil 4: Anlamlı ve Anlamsız Gruplar Arasında Kadın-Erkek Sayıları



“Anlamlı” grubun 9’u erkek, 80’i kadın, “Anlamsız” grubun 24’ü erkek, 187’si kadın (Şekil 4) ve grupların yaş ortalaması anlamlı grupta $48,8 \pm 11,3$ yıl; “Anlamsız” grupta ise $48,9 \pm 11,8$ yıl olarak tespit edilmiş olup benzerdir.

Tablo 8: “Anlamlı” ve “Anlamsız” Grupların Başlangıç Ağırlık ve VKİ ortalamaları

	Anlamlı Grup (n=89)	Anlamsız Grup (n=211)	Toplam (n=300)
Ağırlık-0(kg±SS)	117,42±16,4	117,49±14,8	117,47±15,3
Ağırlık-6(kg±SS)	102,17±14,5	109,97±13,9	107,6±14,5
KİLOYD(kg±SS)	12,9±2,6	6,3±2,2	8,34±3,8
VKİ(kg/m²±SS)	46,7±5,2	46,4±5,14	46,5±5,15

(Ağırlık-0: Başlangıçtaki ağırlık, Ağırlık-6:6. Ayda kilo kaybı sonrası ağırlık SS: standart sapma KİLOYD:0 ve 6. Ay arası kilo kaybı yüzde değişimi, VKİ: vücut kitle indeksi)

Anlamlı ve Anlamsız grubun kilo ortalaması 117 ile başlangıçta benzerdi. Anlamlı grup 6. ayda başlangıca göre ortalama %12,9±2,6 kilo, Anlamsız grup ise kilosunun ortalama %6,3±2,2’sini kaybetmiştir (Tablo 8).

Tablo 9: “Anlamlı” ve “Anlamsız” gruptaki hastaların demografik ve laboratuvar bulgularının yüzde değişimlerinin 6 aylık kilo kaybı sonrası değişimi

	ANLAMLI			ANLAMSIZ			
	n	Ort±SS	Ortanca(min-max)	n	Ort±SS	Ortanca(min-max)	p
SBYD	89	-0,010±0,14	-0,0190(-0,26-0,55)	211	-0,005±0,14	-0,0173(-0,35-0,60)	0,626
DBYD	89	-0,002±0,18	0,0341(-0,29-0,94)	211	-0,011±0,14	0,0200(-0,45-0,39)	0,686
LDLYD	89	-0,120±0,19	-0,1237(-0,55-0,61)	211	-0,091±0,19	0,0964(-0,50-0,67)	0,289
TAGYD	89	-0,027±0,36	0,0955(-0,55-1,69)	211	0,032±0,33	-0,0190(-0,58-1,52)	0,031*
AKSYD	89	-0,478±0,17	-0,0598(-0,53-0,73)	211	-0,004±0,32	-0,0185(-0,37-4,20)	0,040*
BCYD	89	-0,077±0,05	-0,0755(-0,27-0,02)	211	-0,039±0,04	-0,0339(-0,19-0,12)	0,000*

(Ort: ortalama, min: Minimum-en küçük değer, max: Maksimum-en büyük değer, SS: standart sapma, SBYD: sistolik basınçtaki yüzde değişimi, DBYD: diyastolik basınç yüzde değişimi, LDLYD: LDL kolesterol yüzde değişimi, TAGYD: trigliserid yüzde değişimi, AKSYD: açlık kan şekeri yüzde değişimi, BCYD: bel çevresi yüzde değişimi)

- ✓ 6. Ayda kilosunun %10’undan fazlasını kaybeden Anlamlı grup ile %10’undan daha azını kaybeden Anlamsız grup arasında sistolik ve diyastolik tansiyonun 0. Ve 6. ayları arası ölçüm değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşmadı (p>0,05) (Tablo 9). Ancak tüm hastalar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel açıdan anlamlı bir düşme saptandı (p<0,05) (Tablo 6).

- ✓ Anlamlı grup ile Anlamsız grup arasında LDL kolesterolün 0. Ve 6. aylardaki yüzde değişim değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşmadı ($p>0,05$) (Tablo 9).
- ✓ Anlamlı grup ile Anlamsız grup arasında trigliseridin 0. Ve 6. aylardaki yüzde değişim değerleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı saptandı ($p<0,05$) (Tablo 9). Tüm hastalar arasında yapılan karşılaştırmada da trigliserid düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı bir düşme saptanmıştı ($p<0,05$) (Tablo 6).
- ✓ Anlamlı grup ile Anlamsız grup arasında hastaların AKŞ seviyelerinde kilo kaybı ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşme saptandı ($p<0,05$) (Tablo 9).
- ✓ Anlamlı grup ile Anlamsız grup arasında bel çevresi ortalamasının 0. Ve 6. aylardaki yüzde değişim değerleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı saptandı ($p<0,05$) (Tablo 9).

Tablo 10: “Anlamlı” ve “Anlamsız” gruptaki hastaların trombosit sayısı ve trombosit göstergelerinin kilo kaybıyla değişimi

	ANLAMLI			ANLAMSIZ			
	n	Ort±SS	Ortanca(min-max)	n	Ort±SS	Ortanca(min-max)	p
PLTYD	89	-0,051±0,13	-0,0495(-0,32-0,45)	211	-0,003±0,14	-0,127(-0,52-0,56)	0,007*
PDWYD	89	-0,049±0,20	0,0000(-90-0,05)	211	-0,049±0,20	0,000(-0,90-0,06)	0,149
MPVYD	89	-0,031±0,22	0,0115(-0,90-0,16)	211	-0,038±0,21	0,0110(-0,91-0,17)	0,396
PCTYD	89	-0,034±0,11	-0,0312(-0,36-0,24)	211	0,0093±0,13	-0,0033(-0,51-0,49)	0,017*
PLT/LYYD	89	0,478±2,63	-0,0839(-0,96-18,6)	211	0,5841±2,51	0,0047(-0,90-19,8)	0,008*

(Ort: ortalama, min: Minimum-en küçük değer, max: Maksimum-en büyük değer, SS: standart sapma, PLTYD: Platelet yüzde değişimi, PCTYD: Platekrit yüzde değişimi, PDWYD: Platelet dağılım genişliği yüzde değişimi, MPVYD: Ortalama trombosit hacmi yüzde değişimi, PLT/LEYYD: platelet/lenfosit oranı yüzde değişimi)

6. Ayda kilosunun %10’undan fazlasını kaybeden Anlamlı grup ile %10’undan daha azını kaybeden Anlamsız grupların platelet değerleri ve platelet göstergelerinin 0. Ve 6. ayları arası ölçümleri istatistiksel açıdan karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmaya göre ulaşılan sonuçlar Tablo 10’da özetlenmiştir (Tablo 10).

- ✓ Anlamlı grupta Anlamsız gruba göre kilo kaybı ile hastaların platelet sayısı düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşme saptandı ($p<0,05$) (Tablo 10).

- ✓ Anlamalı ve Anlamsız grup arasında Platelet dağılım genişliği ve ortalama trombosit hacminde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 10).
- ✓ Platekrit düzeyindeki yüzde değişim farkı Anlamalı grup ile Anlamsız grup arasında istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$) (Tablo 10).
- ✓ Platelet/lenfosit oranında her iki grup arasında fark, tüm hastaların 0. Ve 6. Ayları arasında yaptığımız istatistikle (Tablo 7) benzer şekilde anlamlı saptandı ($p<0,05$) (Tablo 10).



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 1 Mayıs 2017-1 Mart 2019 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi (ZBEÜ) Obezite ve Diyabet Merkezine başvurarak morbid obezite tanısı almış ve takiplerine düzenli gelmiş 300 hasta değerlendirilmiş, kilo kaybı sağlanmış hastaların trombosit göstergelerindeki değişimler analiz edilmiştir. Trombosit sayıları ve trombosit göstergeleri son yıllarda miyokardiyal enfarktüs, aterom plak oluşumu, serebrovasküler olay, maligniteler, romatoid artrit gibi hastalıklarda değişim göstererek bu hastalıkların takibi ve değerlendirmesinde kullanımı araştırılmaya başlanan parametrelerdir.

Obezite, farklı yollar aracılığı ile multiorgan sistemlerini etkileyen, kardiyovasküler hastalık, ateroskleroz gibi çok sayıda komplikasyon ile ilişkili kronik ve karmaşık bir metabolik bozukluktur (1, 2). 1995 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafınca beden kitle indeksi (BKİ)'ne dayanarak tanımlanmış ve derecelendirilmiştir. $[BKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m}^2)]$ formülü ile değerlendirilir. Yetişkinlerde BKİ 30 kg/m² ve üzeri ise obezite, 40 ve üzeri ise morbid obezite olarak tanımlanmıştır (3). Son 50 yılda dünya genelindeki obezite prevalansı pandemik oranlara yükselmiştir (6, 7). Dünya Sağlık Örgütü tarafınca 2016 yılında yayınlanan bildiride 16.093.644 obez hasta sayısı ve %29,5 prevalans ile Türkiye'nin obezitenin en sık görüldüğü Avrupa ülkesi olduğundan bahsedilmektedir (4).

VKİ 27 kg/m²'nin üzerinde olan bireylerde hipertansiyon riskinin üç kat arttığı gösterilmiştir (5). Türkiye'de ise hipertansiyon prevalansı "Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri" '(TEKHARF çalışması)' araştırması sonucunda %33,7 olduğu saptanmış ve yaş ilerledikçe prevalansın arttığı bildirilmiştir (4). Morbid obez bireylerin incelendiği çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde hastaların sistolik kan basıncı ortalaması 135,6 diyastolik basınç ortalaması 84,8mmHg ile pre-hipertansiyon aralığında saptandı. Çalışmaya katılan 300 hastanın 6. ay sonundaki kilo kaybı sonrası, hem sistolik hem diyastolik kan basıncındaki azalma, başlangıç değerlerine göre anlamlı saptandı (sistolik kan basıncı: $p < 0,05$), (diyastolik kan basıncı: $p < 0,05$).

Dislipidemisi olan bireylerin %36,1'i obezdir. Obez bireylerde TAG, total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri yüksek, HDL-kolesterol düzeyinin ise düşük

olması beklenir (156). Çalışmamızda morbid obez olguların başlangıçtaki trigliserid oranı, kilo kaybı sonrası 6. aydaki trigliserid oranlarına göre anlamlı derecede yüksekti ve kilo kaybı sonrası trigliserid düzeylerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$). Bu sonucun saptanmasındaki etyoloji insülin direncine bağlı karaciğerde trigliserit yapımında artış, trigliseritten zengin lipoproteinlerin lipolizinde defekt, yüksek karbonhidratlı gıda alımı ile hepatik VLDL-kolesterol yapımında artış ile açıklanabilir (156). Çalışmamızda LDL-kolesterol düzeyi ortalaması hastaların başlangıç kilolarında 125 mg/dl, 6. ayda kilo kaybı sonrası 111 mg/dl saptandı ve LDL-kolesteroldeki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlar açıkça obezitenin kardiyovasküler hastalıklar, insülin direnci ve Tip 2 Diyabete yatkınlık sağladığını göstermiştir (63, 157, 158). Tip 2 DM gelişiminde obezite önemli risk faktörlerinden biridir (159). Obez hastalarda %40-60'a varan oranlarda diyabet gelişebilmektedir. Tip 2 DM tanısı olan hastaların %80'inin ise obez olduğu bilinmektedir (160). TURDEP II çalışmasında Türkiye'de DM prevalansı %13,7 civarında saptanmıştır (161). Swedish Obese Subjects çalışmasında Sjostrom ve arkadaşları obezlerde diyabet sıklığını %13-16 olarak bulmuşlardır (162). Çalışmamızda ise diyabetik bireyler çalışmaya alınmamasına rağmen, obez olgularımızın açlık kan şekeri ortalaması 116 ± 33 mg/dl ile bozulmuş açlık glikozu bandında saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların 6. ayda kilo kaybı ile açlık kan şekeri ortalaması 116 mg/dl'den 112 mg/dl'ye gerilemiş ve kilo kaybıyla elde edilen bu sonuç $p=0,000$ ile istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$).

Abdominal obezite özellikle kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olup (163, 164), arteriyel ve venöz tromboembolizm için önemli bir risk faktörüdür (165, 166). Obez hastalar arasında visseral yağın fazla olduğu hastalar insülin direnci, hipertansiyon, tromboz ve ateroskleroza eğilim gibi eşlik eden hastalıklar nedeniyle, yapılan çalışmalarda en kötü metabolik durum ile karakterize edilmiştir (167-169). Bizim çalışmamızda da 6. ayın sonundaki kilo kaybıyla bel çevresindeki düşüş (bel çevresi ortalaması 0. Ay:124 cm, 6. Ay:117 cm) başlangıca göre anlamlı saptanmış ($p<0,05$) ve yukarıda da belirtildiği gibi bel çevresindeki bu düşüşe sistolik ve diyastolik kan basıncında anlamlı düşme, açlık kan şekerinde anlamlı azalma, triaçilgliserid düzeyinde anlamlı azalma eşlik etmiştir.

Trombositler, kemik iliği megakaryositlerinin programlanmış fragmentasyonundan sonra dolaşıma salınan anükleer hücresel partiküllerdir. Sağlıklı kadın ve erkekler arasında yapılan çalışmalarda trombosit sayısının kadın ve erkekler arasında farklı çıktığı saptanmıştır. Anna M. Ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı çalışmada kadınların trombosit sayılarının erkeklerden daha yüksek olduğu saptanmıştır (116). Trombositlerdeki cinsiyet farklılığı, kadınlarda daha yüksek vücut yağ oranlarına bağlı olabilir. 2007 yılında 6319 fazla kilolu, obez ve morbid obez hastanın katıldığı geniş kapsamlı bir çalışmada normal kilolu insanlara kıyasla obez hastalarda trombosit sayısının anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir (170). Megakaryositopoezde, yağ dokusundan kaynaklanan İnterlökin-6 (IL-6) gibi diğer interlökinler, büyüme faktörleri, trombopoietin ile sinerjistik olarak etki ederek trombosit sayısını arttırır. IL-6'nın hem maymunlara hem de insanlara in-vivo uygulanmasının dolaşımdaki trombosit sayısını arttırdığı bildirilmektedir (170). Obeziteye trombosit aktivasyonunun eşlik edip etmediği konusunda devam eden bir tartışma vardır. Leptin reseptörünün trombositlerde eksprese edildiği (171) ve leptinin agonistler tarafından trombosit agregasyonunu güçlendirdiği (171, 172) obezite ve trombotik komplikasyon arasındaki olası doğrudan bağlantıya ışık tuttu. Davi ve arkadaşları, bir tromboksan B2 (TxB2) metabolitinin (11-dehidrotromboxan B2, 11-dehidro TxB2) idrar atılımını ölçerek obez bireylerde trombosit aktivasyonu göstermiştir (173). Aksine, diğer çalışmalar obez bireylerde (174), obez ve aşırı kilolu kadınlarda (175), fazla kilolu prediyabetiklerde (176) artmış trombosit aktivasyonuna dair bir kanıt bulamamış ve vücut ağırlığı ile plazma β -tromboglobulin (BTG) arasında negatif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (177). Bizim çalışmamızda, obez bireylerde trombosit sayısı ortalaması başlangıçta 282.000 ± 69.000 saptandı. Çalışmamızdaki obez hastalarda bulunan yüksek trombosit sayılarının, obezitenin yol açtığı kronik inflamasyonun ve hipoksinin varlığına ikincil olduğu düşünülmüştür (178). Dallal ve arkadaşları obez hastalarda yapılan Roux-en-Y gastrik bypass cerrahisi uygulanarak kilo veren hastalarda 1 yılın sonunda trombosit sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptamışlardır. Hans-Erik Johansson ve arkadaşları ise obez hastaları, bariyatrik cerrahi sonrası 1. ve 3. yıllarında uzun süreçte gözlemlemişler ve onlar da çalışmalarında trombosit sayılarının kilo kaybı ile azalmaya 3. yılda dahi devam ettiğini gözlemlemişlerdir. Bizim çalışmamızda da

yukarıdaki çalışmalarla benzer şekilde, 6. ayda kilo kaybı sonrası trombosit sayılarında anlamlı oranda düşme gözlemlenmiştir. (Platelet yüzde değişimi için $p=0,007$, platelet farkı için $p=0,000$ ile her iki durumda $p<0,05$ saptandı.)

Ortalama trombosit hacmi (MPV) dahil olmak üzere çok sayıda trombosit belirteci, hem tromboza eğilim hem de inflamasyon ile bağlantılı olarak araştırılmıştır. Yuri Gasparyan ve arkadaşları yazdıkları derlemede MPV'yi tromboz ve enflamasyona eğilimli hastalıklarda prognostik ve terapötik bir belirteç olarak görmektedir. Sigara içme, hipertansiyon, obezite, dislipidemi ve diyabet gibi yerleşik kardiyovasküler risk faktörleri düşük dereceli enflamasyona sebep olarak MPV'yi etkileyebilir. Özellikle prospektif çalışmalardan ve meta-analizlerden elde edilen kanıtlar, MPV'deki artış ile tromboz riski arasında bir korelasyon olduğunu düşündürmektedir. Yüksek MPV, çeşitli yerleşik risk faktörleri, kardiyolojik ve serebrovasküler bozukluklar, arteriyel ve venöz trombozlara eğilimli düşük dereceli inflamatuvar durumlarla ilişkilidir. Yaşam tarzı değişikliği, kilo kaybı, antihipertansif, lipit düşürücü ve diyet tedavileri de MPV değerlerini etkileyebilir, ancak bu etkilerin trombotik sonlanım noktalarına sahip büyük prospektif çalışmalarda araştırılması gerekir (123). Bu bilgilerin ışığında biz de trombosit göstergelerinin obez bireylerde yüksek olacağını ve obezite tedavisi ile bu belirteçlerde gerileme olacağını göstermeyi hedefledik. Bu şekilde tromboz eğilimi yaratarak kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylara sebep olan obezitenin olumsuz etkilerinin azalışını trombosit parametreleri olan MPV, RDW, PCT ve PLT/LE oranları ile öngörmeyi planladık.

Üzerine en çok çalışma yapılmış trombosit göstergelerinden olan ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit aktivasyonunun belirleyicisidir (179). MPV; hastanın trombositlerinin femtolitre (fL) cinsinden ölçüldüğü trombosit hacminin ifadesidir. EDTA'nın kullanıldığı hemogram tüplerinde normal MPV değerleri 7-13 fL arasındadır (134). Yüksek MPV düzeyi, koroner kalp hastalığı olan hastalarda (180) ve miyokard enfarktüsü sonrası ölüm veya tekrarlayan vasküler olaylar için (181) bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Ayrıca diyabet (182), hiperkolesterolemi (183), sigara içimi (184) gibi vasküler risk faktörleri olan hastalarda trombosit boyutunun arttığı bildirilmiştir. Türkiyede 2005 yılında Çoban ve arkadaşlarının yaptığı 100 obez ve 100 kontrol grubunu içeren 200 kişilik bir çalışmada obez hasta grubunda MPV düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel

olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (185). Furman-Niedziejko ve arkadaşlarının 2014 yılında 382 hastayı kapsayan çalışmalarında da metabolik sendromu ve abdominal obezitesi olan bireylerde ortalama trombosit hacminin bel çevresi ile pozitif korelasyon gösterdiği ve bu anormallikleri olmayan hastalara göre MPV'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (186). Çalışmamızdaki 300 morbid obez hastanın MPV değerlerinin ortalaması diğer çalışmalara benzer şekilde, başlangıçta 13,2 fL ile normal olarak kabul edilen MPV değer aralığının üstünde saptanmıştır. Erkan ÇOBAN ve arkadaşları 2008 yılında 30 obez 30 kontrol grubu hastanın dahil edildiği çalışmalarında, obez hastalarda kilo kaybının MPV üzerine etkisini araştırdı. Hastalara 3 ay boyunca kısıtlı kalorili diyet verilerek hastaların kilo kaybı sonrası 3. Ayda MPV düzeyleri ölçülerek kaydedilmiş. Diyet tedavisinden önce, obez grubun, obez olmayan kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek MPV düzeylerine sahip olduğu saptanmış (8.18 ± 1.09 fL- 8.01 ± 0.95 fL, $p = 0.004$). MPV obez grupta diyet tedavisinden sonra önemli ölçüde azalma kaydetmiştir (8.18 ± 1.09 fL vs 8.08 ± 1.02 fL, $p = 0.013$). Çalışmalarında kilo kaybı ve MPV'deki azalma arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0.024$) (1). Toplak ve arkadaşları, 8 haftalık kilo kaybı tedavisi gören hastalarda MPV'de düşme olduğunu bildirmiştir (187). MPV'nin 8 haftalık hipokalorik veya çok düşük kalorili diyet sırasında geçici olarak arttığını bildirmiş olmalarına rağmen, MPV aynı grubun diğer çalışmasında hipokalorik veya düşük kalorili diyetle 40 haftalık kilo verme tedavisinden sonra azalmıştır (188). Bu uyum eksikliği çalışma tasarımı, laboratuvar yöntemi, diyet protokolü, hasta popülasyonu ve tedavi süresi ile ilgili olabilir. 2009 yılında prehipertansif bireyler arasında yapılan başka bir çalışmada ise, 20 haftalık yaşam tarzı değişikliği sonrası kilo kaybı olan bireylerde de çalışma sonunda MPV'de istatistiksel olarak anlamlı düşme tespit edilmiştir (189). Bizim çalışmamızda ise çalışmaya katılan 300 morbid obez hastanın MPV değerleri başlangıçta ve kilo kaybı sonrası 6. Ayda ölçülmüş MPV değerlerinde düşme saptanmıştır (0. Ay MPV ort: $13,2 \pm 17,9$ fL ve 6. Ay MPV ort: $9,04 \pm 0,93$). Obez grupta kilo kaybı ile MPV'de azalma arasında pozitif bir ilişki olduğunu bulduk ancak MPV değerlerindeki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha önceki çalışmalarla benzer şekilde kilo kaybıyla MPV'deki düşüş arasında bir korelasyon gözlemledik. Yine de MPV'nin klinik önemi, çeşitli ölçümler ve standardizasyon eksikliğinden dolayı

sınırlıdır (219). Analiz öncesi değişkenleri kan alınması ile ölçüm arasındaki gecikme, kan örneği tüplerindeki antikoagülan tipi ve trombosit hacmi sayımı için seçilecek analizör tipi standardize edilmelidir (220).

Ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit dağılım genişliği (PDW) trombosit boyutundaki değişkenliğin kantitatif ölçümleridir. Trombosit fonksiyonunun değerlendirilmesinde PDW, MPV'ye ek olarak kullanılabilir (144). Çok sayıda çalışma düşük PDW ve MPV'nin hafif kognitif bozukluk, vasküler demans, Alzheimer hastalığı, pulmoner arteriyel hipertansiyon ve osteoporoz gibi bir dizi hastalık ile ilişkili olduğunu göstermiştir (190-192). Ancak yüksek PDW ve MPV akut miyokard enfarktüsü, kararsız angina ve diyabetin vasküler komplikasyonları ile ilişkilidir (193, 194). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, trombosit hiperaktivasyonunun obezite ve metabolik sendromda kümelenme özelliklerindeki artışın bir sonucu olarak aterotrombozu hızlandırabileceği öne sürülmüştür (195). Obezitenin PDW üzerinde etkisi ile ilgili çok az çalışma yapılmıştır ve bu çalışmalar da birbiri ile çelişmektedir. J. Hou ve arkadaşlarının Çin'li erişkinlerde yaptıkları çalışmada VKİ ile PDW arasında negatif korelasyon saptamışlardır (196). Bizim çalışmamızda ise kilo kaybı ile PDW düzeyinde düşme saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir düşme görülmemiştir.

Platekrit (PCT) kandaki trombositlerin kapladığı hacmi yüzde olarak yansıtır (150). Furuncuoğlu ve arkadaşları VKİ ve PCT arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon bulmuşlardır (151). Benzer şekilde 3327 hasta ile yapılan daha kapsamlı bir çalışmada VKİ ve abdominal yağlanma ile platelet sayısı ve PCT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (197). Emrah ERDAL ve arkadaşlarının 2019 yılında, 45 morbid obez üzerinde yaptıkları bir çalışmada da normal kilolu popülasyona göre PCT düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (198). PCT, morbid obezitede artmış bir trombotik durum ve enflamatuvar yanıtın belirlenmesinde bir belirteç olarak yararlı olabilir. Daha önceki çalışmaların taranması sonucunda kilo kaybının PCT üzerine etkisi üzerine bir çalışmanın yapılmamış olduğunu saptadık. Bizim çalışmamıza alınan 300 morbid obez hastanın kilo kaybı sonrası 6. Ayında PCT değerindeki düşme başlangıç düzeyine göre anlamlı saptanmadı. Çalışmaya alınan 300 hasta; 6 ayda kilosunun %10 ve daha fazlasını verenler ve %10'undan daha azını verenler olarak

ikiye ayrıldığında ise kilosunun %10 ve daha fazlasını kaybeden hastalar arasındaki PCT farkı, %10'undan daha azını kaybeden gruptaki PCT farkına göre anlamlı saptandı. Bu da bize platekrit sayısının kilo kaybının düzeyi ile korelasyon gösterebileceğini ifade etmiştir. Obez hastalarda kilo kaybı ile platekrit düzeylerinin değerlendirildiği başka çalışma taranabildiği kadarıyla literatürde saptanmamıştır. Çalışmamız diğer çalışmalara öncülük etmiş olması nedeniyle önem arz etmektedir. Ancak bu konu üzerine daha çok araştırma yapılması gerekmektedir.

Platelet/lenfosit oranı (PLR) trombosit sayısının lenfositlere bölünmesiyle hesaplanır (198). Trombosit lenfosit oranı (PLR), inflamasyonun bir biyobelirteci olarak tanımlanmıştır ve prognozda anlamlı olduğu kanıtlanmıştır (199). Bazı çalışmalar, akut koroner sendromda kötü prognoz ile düşük lenfosit sayısı ve yüksek trombosit sayısı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ek olarak PLR'nin mortalite üzerindeki etkisinin trombosit veya lenfosit sayılarından bağımsız olduğu gösterilmiştir (200). Akut koroner sendrom ve PCT arasında yukarıda bahsedilen çelişkili çalışma sonuçlarını göz önüne alırsak; PLR değeri bize inflamasyon ve tromboza eğilim hakkında daha doğru bilgiler sağlayabileceğini düşünebiliriz (149). PLR değeri malignansiler için de çalışılmış bir değerdir. Trombosit/lenfosit oranı (PLR) böbrek, jinekolojik, pulmoner ve kolorektal kanserler dahil olmak üzere bazı kanserlerde önemli prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir, ayrıca mide malignitesinde PLR'nin prognostik rolü de bildirilmiştir (201, 202). Emrah ERDAL ve ark. yaptığı çalışmada morbid obez hastalarda PLR'nin obez olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek çıktığı saptanmıştır (198). Hilal NEMLİ ve arkadaşları 2018 yılında yaptıkları çalışmada, bariyatrik cerrahi uygulanan obez hastalarda, cerrahi sonrası 3. Ve 6. aylarda PLR ölçümü yapmışlar ve kilo kaybı sonrası PLR oranında anlamlı bir düşüş saptamışlardır (203). Bununla birlikte, PLR ve vücut kitle indeksi (204) arasındaki ilişki hakkında tartışmalar olmuştur ve daha fazla çalışma gerekmektedir.

Bizim çalışmamızda da hem başlangıç ve kilo kaybı sonrası PLR “yüzde değişimi”, hem de 6. ayda ve başlangıç PLR değerleri farkı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$). Önceki çalışmalarla paralellik arz etmektedir.

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. İlk olarak, bu çalışmada klinik olarak aşikar kardiyovasküler hastalığı (koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık

gibi) olan hastalar, trombosit parametresi düzeylerinin BMI ile ilişkili spesifik anormalliklerini açıklığa kavuşturmak için çalışma dışı bırakıldı. Bununla birlikte, obezite; hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus, safra kesesi hastalığı, solunum fonksiyon bozukluğu, gut ve osteoartrit gibi çok sayıda komorbidite ile ilişkilidir (54, 205). Bu nedenle, sonuçlarımız tüm obez hastalar için tahmin edilemez. Bununla birlikte, yüksek MPV, aterotrombotik hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür. Dolayısıyla, bu sınırlama sonuçlarımızın klinik uygunluğunu azaltmaz. Teknik faktörler (kanın analizatöre gidene kadarki bekleme süresi, antikoagülan seçimi ve örnek saklama sıcaklığı gibi) ve/veya trombosit parametrelerinin ölçümü için kullanılan ekipman farkı, farklı sonuçlar verebilir (206-208).

Kilo kaybı, kardiyovasküler hastalık riski üzerindeki iyi bilinen olumlu etkilerine ek olarak, obez hastalarda antiaterojenik etkilerine katkıda bulunabilecek önemli anti-trombosit aktivasyon özelliklerine de sahip olabilir. Kilo kaybının obezitenin sebep olduğu kardiyovasküler hastalık riski üzerinde olumlu etkileri olduğuna dair birçok kanıt vardır (216, 217). Çalışmalar, hipertansiyon veya hiperlipidemi olan obez hastalar için, az miktarda kilo kaybının bile sırasıyla glisemik kontrolü iyileştirdiğini, kan basıncını ve kolesterol seviyelerini düşürdüğünü göstermiştir. Sonuç olarak, DM, hipertansiyon ve hiperlipidemisi olan obez bireylerin büyük bir kısmı hafif kilo kaybı ile sağlık durumlarında olumlu gelişmeler yaşamıştır (218). Obez hastalarda kilo kaybının trombosit göstergeleri üzerine etkisi ile ilgili sonuçlar veren sadece az miktarda çalışma vardır (137, 193, 203, 219-221). Bu nedenle çalışmamızda obez hastalarda kilo kaybının trombosit göstergeleri üzerine etkisini değerlendirdik. Kilo kaybıyla MPV ve PDW değerinde düşme oldu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kilo kaybı ile PLT, PCT ve PLR değerinde ise istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı. Bu konu üzerine yapılan az miktarda çalışma olması nedeniyle çalışmaların ve çalışma gruplardaki hasta sayılarının arttırılması gerektiği düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tam Kan Sayımı (CBC) ucuz ama basit ve uygulaması kolay bir testtir. Otomatik hematoloji analizörleri, trombosit hacminin birçok indeksinin ölçümünü kolay, ucuz ve çoğu klinik laboratuvarında kullanılabilir hale getirmiştir. Bu analizörler trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) ve platelet/lenfosit oranı (PLR) gibi çeşitli indeksler sağlar (132, 209). Araştırmacılar trombosit parametrelerinin çeşitli hastalıkların tanı, tedavi ve takibi üzerindeki etkisini araştırmışlardır (210).

Obezite ile trombosit göstergelerinin arttığına dair yapılan pek çok çalışma vardır. Yağ dokusunun hipertrofisi ve hiperplazisi adipositlerde hipoksiye neden olur, böylece hücrelerdeki stres seviyesini artırır. Sonuç olarak, yerel pro-enflamatuar maddeler salınır ve iltihaplanmaya yol açar. Enflamasyon ateroskleroz gelişimini hızlandırır ve ayrıca aterosklerotik plak rüptürü ve trombozuna neden olabilir (211). Büyük trombositler metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftir, çünkü P-selektin, adenosin difosfat ve b-tromboglobulin gibi protrombotik faktörleri serbest bırakırlar. Ek olarak daha fazla tromboksan A2 üretilir ve artmış yapışma glikoprotein (GP) Ib reseptörü ve GP IIb ve IIIa ekspresyonunu artırır (180, 183). Bu şekilde obezite tromboza yatkınlık sağlar.

Kilo kaybı, kardiyovasküler hastalık riski üzerindeki iyi bilinen olumlu etkilerine ek olarak, obez hastalarda antiaterojenik etkilerine katkıda bulunabilecek önemli anti-trombosit aktivasyon özelliklerine de sahip olabilir. Kilo kaybının obezitenin sebep olduğu kardiyovasküler hastalık riski üzerinde olumlu etkileri olduğuna dair birçok kanıt vardır (216, 217). Çalışmalar, hipertansiyon veya hiperlipidemi olan obez hastalar için, az miktarda kilo kaybının bile sırasıyla glisemik kontrolü iyileştirdiğini, kan basıncını ve kolesterol seviyelerini düşürdüğünü göstermiştir. Sonuç olarak, DM, hipertansiyon ve hiperlipidemisi olan obez bireylerin büyük bir kısmı hafif kilo kaybı ile sağlık durumlarında olumlu gelişmeler yaşamıştır (218).

Obez hastalarda kilo kaybının trombosit göstergeleri üzerine etkisi ile ilgili sonuçlar veren sadece az miktarda çalışma vardır (137, 193, 203, 219-221). Bu nedenle çalışmamızda obez hastalarda kilo kaybının trombosit göstergeleri üzerine etkisini değerlendirdik. Kilo kaybıyla MPV ve PDW değerinde düşme oldu ancak istatistiksel

olarak anlamlı değildi. Kilo kaybı ile PLT, PCT ve PLR değeriinde ise istatiksels olarak anlamlı düşme saptandı (Tablo 7), (Tablo 10).

Obezite kronik bir enflamasyondur ve enflamasyon da tromboza eğilim yaratan bir durumdur. Tromboza eğilimi gösteren ve üzerine yeni dönemde çalışmalar yapılmaya başlanan trombosit göstergeleri ise antiobezite tedavisi ile düşme göstermektedir. Biz çalışmamızda kilo kaybı ile trombosit göstergelerindeki düşmeyi göstermeyi hedefledik. Bu şekilde obezite tedavisi ile tromboza ve aterosklerotik hastalıklara yakalanma oranlarındaki düşmeyi hemogram testi gibi basit ve kolay ulaşılabilir bir kan testiyle ölçebilmeyi başardık.

Yine de trombosit göstergelerinin klinik önemi, çeşitli ölçümler ve standardizasyon eksikliğinden dolayı sınırlıdır (219). Analiz öncesi değişkenleri kan alınması ile ölçüm arasındaki gecikme, kan örneği tüplerindeki antikoagülan tipi ve trombosit hacmi sayımı için seçilecek analizör tipi standardize edilmelidir (220).

Kilo kaybı ile trombosit göstergeleri üzerine yapılan az miktarda çalışma olması nedeniyle çalışmaların ve çalışma gruplarıdaki hasta sayılarının arttırılması gerektiği önerilmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Coban E, Yilmaz A, Sari RJP. The effect of weight loss on the mean platelet volume in obese patients. 2007;18(3):212-6.
2. Rueda-Clausen CF, Ogunleye AA, Sharma AM. Health benefits of long-term weight-loss maintenance. Annual review of nutrition. 2015;35:475-516.
3. Organization WH. Physical status: The use of and interpretation of anthropometry, Report of a WHO Expert Committee. 1995.
4. Kılavuzu MS. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Ankara, Tuna Matbaacılık. 2009:8-11.
5. Samur G, Yıldız E. Obezite ve kardiyovasküler hastalıklar/hipertansiyon. Sağlık Bakanlığı Yayın. 2008.
6. Leitner DR, Fruhbeck G, Yumuk V, Schindler K, Micic D, Woodward E, et al. Obesity and Type 2 Diabetes: Two Diseases with a Need for Combined Treatment Strategies - EASO Can Lead the Way. Obesity facts. 2017;10(5):483-92.
7. Daousi C, Casson I, Gill G, MacFarlane I, Wilding J, Pinkney JJPmj. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. 2006;82(966):280-4.
8. Parlak A, Çetinkaya Ş. Çocuklarda obezitenin oluşumunu etkileyen faktörler. 2007;2(5):27-33.
9. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. Nature Reviews Endocrinology. 2019:1.
10. Perreault L. Overweight and obesity in adults: Health consequences. Waltham: UpToDate. 2018.
11. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128· 9 million children, adolescents, and adults. The Lancet. 2017;390(10113):2627-42.

12. Yanovski JA. Obesity: Trends in underweight and obesity—scale of the problem. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(1):5.
13. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*. 2013;28(2):169-80.
14. Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Obesity and Lipotoxicity*: Springer; 2017. p. 1-17.
15. Sharma AM, Goodwin DL, Causgrove Dunn J. Conceptualizing obesity as a chronic disease: an interview with Dr. Arya Sharma. *Adapted Physical Activity Quarterly*. 2018;35(3):285-92.
16. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE. The body-mass index of twins who have been reared apart. *New England journal of medicine*. 1990;322(21):1483-7.
17. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature genetics*. 1997;387(6636):903.
18. Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, Aminian S, Jebb SA, Butler G, et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *The Journal of clinical investigation*. 2000;106(2):271-9.
19. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nature genetics*. 2010;42(11):937.
20. Sevinçer GM, Konuk N. Emosyonel yeme. *Journal of Mood Disorders*. 2013;3(4):171-8.
21. Ness-Abramof R, Apovian CM. Drug-induced weight gain. *Drugs of today*. 2005;41(8):547.
22. Peeke PM, Chrousos GP. Hypercortisolism and obesity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1995;771(1):665-76.

23. Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, et al. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Archives of internal medicine*. 2008;168(6):587-92.
24. Giudice LC. Endometrium in PCOS: implantation and predisposition to endocrine CA. *Best practice research Clinical endocrinology metabolism*. 2006;20(2):235-44.
25. Cutler DM, Glaeser EL, Shapiro JM. Why have Americans become more obese? *Journal of Economic perspectives*. 2003;17(3):93-118.
26. Organization WH. Fact Sheet No. 311 (May 2012). Obesity Overweight. 2012;1.
27. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E, et al. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obesity facts*. 2008;1(2):106-16.
28. Orzano AJ, Scott JG. Diagnosis and treatment of obesity in adults: an applied evidence-based review. *The Journal of the American Board of Family Practice*. 2004;17(5):359-69.
29. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, et al. Metabolik sendrom klavuzu. *Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği*. 2009.
30. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
31. Gundogan K, Bayram F, Gedik V, Kaya A, Karaman A, Demir O, et al. Metabolic syndrome prevalence according to ATP III and IDF criteria and related factors in Turkish adults. *Archives of medical science: AMS*. 2013;9(2):243.
32. Lascar N, Brown J, Pattison H, Barnett AH, Bailey CJ, Bellary S. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2018;6(1):69-80.
33. Chaudhary GMD, Din ATU, Chaudhary FMD, Tanveer A, Siddiqui KH, Din ATU, et al. Association of Obesity Indicators with Hypertension in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. 2019;11(7).

34. Deng Y, Scherer PEJAotNYAoS. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. 2010;1212:E1.
35. Bournat JC, Brown CWJCoie, diabetes,, obesity. Mitochondrial dysfunction in obesity. 2010;17(5):446.
36. Brettfeld C, Maver A, Aumuller E, Peterlin B, Haslberger AGJJDM. Integration and weighing of omics data for obesity. 2016;7(690):2.
37. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. European heart journal. 2014;35(42):2950-9.
38. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. Stroke. 2010;41(5):e418-e26.
39. Kurukulasuriya LR, Govindarajan G, Sowers J. Stroke prevention in diabetes and obesity. Expert review of cardiovascular therapy. 2006;4(4):487-502.
40. Haley MJ, Lawrence CB. The blood–brain barrier after stroke: structural studies and the role of transcytotic vesicles. Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism. 2017;37(2):456-70.
41. Deng J, Zhang J, Feng C, Xiong L, Zuo Z. Critical role of matrix metalloprotease-9 in chronic high fat diet-induced cerebral vascular remodelling and increase of ischaemic brain injury in mice. Cardiovascular research. 2014;103(4):473-84.
42. Osmond JM, Mintz JD, Dalton B, Stepp DW. Obesity increases blood pressure, cerebral vascular remodeling, and severity of stroke in the Zucker rat. Hypertension. 2009;53(2):381-6.
43. Campia U, Tesauro M, Cardillo C. Human obesity and endothelium-dependent responsiveness. British journal of pharmacology. 2012;165(3):561-73.
44. Czernichow S, Bertrais S, Blacher J, Oppert J-M, Galan P, Ducimetière P, et al. Metabolic syndrome in relation to structure and function of large arteries: a predominant effect of blood pressure: a report from the SU. VI. MAX. Vascular Study. American journal of hypertension. 2005;18(9):1154-60.

45. Birdsill AC, Carlsson CM, Willette AA, Okonkwo OC, Johnson SC, Xu G, et al. Low cerebral blood flow is associated with lower memory function in metabolic syndrome. *Obesity facts*. 2013;21(7):1313-20.
46. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Archives of internal medicine*. 2002;162(22):2557-62.
47. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, et al. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *Jama Archives of internal medicine*. 1997;277(19):1539-45.
48. Kernan WN, Inzucchi SE, Sawan C, Macko RF, Furie KL. Obesity: a stubbornly obvious target for stroke prevention. *Stroke*. 2013;44(1):278-86.
49. Deguchi I, Ohe Y, Fukuoka T, Dembo T, Nagoya H, Kato Y, et al. Relationship of obesity to recanalization after hyperacute recombinant tissue-plasminogen activator infusion therapy in patients with middle cerebral artery occlusion. *Journal of Stroke Cerebrovascular Diseases*. 2012;21(3):161-4.
50. Lou M, Selim M. Does body weight influence the response to intravenous tissue plasminogen activator in stroke patients? *Cerebrovascular Diseases*. 2009;27(1):84-90.
51. Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *International journal of nephrology renovascular disease*. 2014;7:75.
52. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes III J, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Preventive medicine*. 1987;16(2):235-51.
53. Jones DW, Miller ME, Wofford MR, Anderson DC, Cameron ME, Willoughby DL, et al. The effect of weight loss intervention on antihypertensive medication requirements in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *American journal of hypertension*. 1999;12(12):1175-80.
54. Poirier P, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease. *Current atherosclerosis reports*. 2002;4(6):448-53.

55. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després J-P. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Progress in cardiovascular diseases*. 2014;56(4):369-81.
56. Bastard J-P, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *European cytokine network*. 2006;17(1):4-12.
57. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Archives of internal medicine*. 2002;162(16):1867-72.
58. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67(5):968-77.
59. Rabkin SW, Mathewson FA, Hsu P-H. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after a 26 year observation period: the Manitoba Study. *The American journal of cardiology*. 1977;39(3):452-8.
60. Mongraw-Chaffin ML, Peters SA, Huxley RR, Woodward M. The sex-specific association between BMI and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of 95 cohorts with 1· 2 million participants. *The lancet Diabetes endocrinology*. 2015;3(6):437-49.
61. Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of obesity and diabetes and their cardiovascular complications. *Circulation research*. 2016;118(11):1723-35.
62. Luo D, Szaba FM, Kummer LW, Plow EF, Mackman N, Gailani D, et al. Protective roles for fibrin, tissue factor, plasminogen activator inhibitor-1, and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, but not factor XI, during defense against the gram-negative bacterium *Yersinia enterocolitica*. *The Journal of Immunology*. 2011;187(4):1866-76.
63. Samad F, Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2013;122(20):3415-22.
64. Frühbeck G. Is Europe really battling obesity? *Obesity facts*. 2010;3(4):219.

65. Reisin E, Abel R, Modan M, Silverberg DS, Eliahou HE, Modan B. Effect of weight loss without salt restriction on the reduction of blood pressure in overweight hypertensive patients. *New England Journal of Medicine*. 1978;298(1):1-6.
66. Wood PD, Stefanick ML, Dreon DM, Frey-Hewitt B, Garay SC, Williams PT, et al. Changes in plasma lipids and lipoproteins in overweight men during weight loss through dieting as compared with exercise. *New England Journal of Medicine*. 1988;319(18):1173-9.
67. Wing RR, Koeske R, Epstein LH, Nowalk MP, Gooding W, Becker D. Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. *Archives of internal medicine*. 1987;147(10):1749-53.
68. Webb VL, Wadden TA. Intensive Lifestyle Intervention for Obesity: Principles, Practices, and Results. *Gastroenterology*. 2017;152(7):1752-64.
69. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. 2014;63(25 Part B):2985-3023.
70. Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, Ketchum K, Aiken LB, Samsa GP, et al. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE—a randomized controlled study. 2004;164(1):31-9.
71. Wing RR, Venditti E, Jakicic JM, Polley BA, Lang WJDc. Lifestyle intervention in overweight individuals with a family history of diabetes. 1998;21(3):350-9.
72. care DPPRGJD. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. 2002;25(12):2165-71.
73. Pignone MP, Ammerman A, Fernandez L, Orleans CT, Pender N, Woolf S, et al. Counseling to promote a healthy diet in adults: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *American journal of preventive medicine*. 2003;24(1):75-92.
74. Bray GA, Ryan DH. Medical therapy for the patient with obesity. *Circulation*. 2012;125(13):1695-703.

75. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. 2011;365(17):1597-604.
76. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European guidelines for obesity management in adults. 2015;8(6):402-24.
77. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *Jama Archives of internal medicine*. 1999;281(3):235-42.
78. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiers ML, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9774):1341-52.
79. Narayanaswami V, Dwoskin LP. Obesity: Current and potential pharmacotherapeutics and targets. *Pharmacology & therapeutics*. 2017;170:116-47.
80. Singh J, Kumar R. Phentermine-topiramate: First combination drug for obesity. *International journal of applied & basic medical research*. 2015;5(2):157-8.
81. Wilding J, Van Gaal L, Rissanen A, Vercruysse F, Fitchet MJ, Joo A. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. 2004;28(11):1399.
82. Prof.Dr.Şemsettin Şahin PDFE, Doç.Dr.Ataç Çelik, Doç.Dr. İsmail Okan, Doç.Dr.Faruk Kutlutürk. Obezite ile İlişkili Hastalıklar ve Tedavileri 2015.
83. Sharfstein JM, Psaty BM. Evaluation of the Cardiovascular Risk of Naltrexone-Bupropion: A Study Interrupted. *Jama*. 2016;315(10):984-6.
84. Vorsanger MH, Subramanyam P, Weintraub HS, Lamm SH, Underberg JA, Gianos E, et al. Cardiovascular Effects of the New Weight Loss Agents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(8):849-59.

85. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity* (Silver Spring, Md). 2013;21(5):935-43.
86. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* (London, England). 2010;376(9741):595-605.
87. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *The New England journal of medicine*. 2010;363(3):245-56.
88. Smith SR, Prosser WA, Donahue DJ, Morgan ME, Anderson CM, Shanahan WR. Lorcaserin (APD356), a selective 5-HT(2C) agonist, reduces body weight in obese men and women. *Obesity* (Silver Spring, Md). 2009;17(3):494-503.
89. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, Weissman NJ, Smith SR, Shanahan WR, et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(10):3067-77.
90. Barkeling B, Elfhag K, Rooth P, Rössner S. Short-term effects of sibutramine (Reductil TM) on appetite and eating behaviour and the long-term therapeutic outcome. *International journal of obesity*. 2003;27(6):693-700.
91. Rolls BJ, Shide DJ, Thorwart ML, Ulbrecht JS. Original Articles Sibutramine Reduces Food Intake in Non-Dieting Women with Obesity. *Obesity research*. 1998;6(1):1-11.
92. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *The New England journal of medicine*. 2010;363(10):905-17.
93. Caterson I, Coutinho W, Finer N, Van Gaal L, Maggioni A, Torp-Pedersen C, et al. Early response to sibutramine in patients not meeting current label criteria: preliminary analysis of SCOUT lead-in period. *Obesity* (Silver Spring, Md). 2010;18(5):987-94.

94. Agency EM. European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim. 2010.
95. Perreault LJWU. Obesity in adults: Drug therapy. 2018.
96. Wilding J, Overgaard R, Jacobsen L, Jensen C, le Roux C. Exposure–response analyses of liraglutide 3.0 mg for weight management. *Diabetes, Obesity Metabolism*. 2016;18(5):491-9.
97. Mehta A, Marso SP, Neeland IJ. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obesity science & practice*. 2017;3(1):3-14.
98. Nauck M, Kleine N, Ørskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1993;36(8):741-4.
99. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. 2009;374(9701):1606-16.
100. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2016;375(4):311-22.
101. Edwards CMB, Stanley SA, Davis R, Brynes AE, Frost GS, Seal LJ, et al. Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers. *American Journal of Physiology-Endocrinology Metabolism*. 2001;281(1):E155-E61.
102. Holst J, Schwartz T, Lovgreen N, Pedersen O, Beck-Nielsen H. Diurnal profile of pancreatic polypeptide, pancreatic glucagon, gut glucagon and insulin in human morbid obesity. *International journal of obesity*. 1983;7(6):529-38.
103. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RGJAoim. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. 2005;143(8):559-69.

104. Apovian CM, Bergenstal RM, Cuddihy RM, Qu Y, Lenox S, Lewis MS, et al. Effects of exenatide combined with lifestyle modification in patients with type 2 diabetes. 2010;123(5):468. e9-. e17.
105. Rushing PA, Hagan MM, Seeley RJ, Lutz TA, D'Alessio DA, Air EL, et al. Inhibition of central amylin signaling increases food intake and body adiposity in rats. *Endocrinology*. 2001;142(11):5035-8.
106. Hollander PA, Levy P, Fineman MS, Maggs DG, Shen LZ, Strobel SA, et al. Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial. *Diabetes care*. 2003;26(3):784-90.
107. Ravussin E, Smith SR, Mitchell JA, Shringarpure R, Shan K, Maier H, et al. Enhanced weight loss with pramlintide/metreleptin: an integrated neurohormonal approach to obesity pharmacotherapy. 2009;17(9):1736-43.
108. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Bariatrik Cerrahi Kılavuzu. 2019.
109. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obesity surgery*. 2013;23(4):427-36.
110. Hoffman R, Benz Jr EJ, Silberstein LE, Heslop H, Anastasi J, Weitz J. *Hematology: basic principles and practice*: Elsevier Health Sciences; 2013.
111. Nieswandt B, Pleines I, Bender M. Platelet adhesion and activation mechanisms in arterial thrombosis and ischaemic stroke. *Journal of Thrombosis Haemostasis*. 2011;9:92-104.
112. Hechler B, Gachet C. P2 receptors and platelet function. *Purinergic signalling*. 2011;7(3):293.
113. Dąbrowski Z. *Fizjologia krwi*. 2000;2:299-315.
114. Buckley MF, James JW, Brown DE, Whyte GS, Dean MG, Chesterman CN, et al. A novel approach to the assessment of variations in the human platelet count. *Thrombosis haemostasis*. 2000;83(03):480-4.

115. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(12):3339-47.
116. Butkiewicz AM, Kemon H, Dymicka-Piekarska V, Matowicka-Karna J, Radziwon P, Lipska A. Platelet count, mean platelet volume and thrombocytopoietic indices in healthy women and men. *Thrombosis research*. 2006;118(2):199-204.
117. Miyazaki H, Kato T. Thrombopoietin: biology and clinical potentials. *International journal of hematology*. 1999;70(4):216-25.
118. Semple JW, Freedman J. Platelets and innate immunity. *Cellular Molecular Life Sciences*. 2010;67(4):499-511.
119. Sprague DL, Elzey BD, Crist SA, Waldschmidt TJ, Jensen RJ, Ratliff TL. Platelet-mediated modulation of adaptive immunity: unique delivery of CD154 signal by platelet-derived membrane vesicles. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;111(10):5028-36.
120. Wagner DD, Burger PC. Platelets in inflammation and thrombosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, vascular biology*. 2003;23(12):2131-7.
121. Mangalpally KKR, Siqueiros-Garcia A, Vaduganathan M, Dong J-F, Kleiman NS, Guthikonda S. Platelet activation patterns in platelet size sub-populations: differential responses to aspirin in vitro. *Journal of thrombosis thrombolysis*. 2010;30(3):251-62.
122. Mutlu H, Artış TA, Erden A, Akca Z. Alteration in mean platelet volume and platycrit values in patients with cancer that developed thrombosis. *Clinical applied thrombosis/hemostasis*. 2013;19(3):331-3.
123. Yuri Gasparyan A, Ayvazyan L, P Mikhailidis D, D Kitas G. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Current pharmaceutical design*. 2011;17(1):47-58.
124. Chu S, Becker R, Berger P, Bhatt D, Eikelboom J, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis Haemostasis*. 2010;8(1):148-56.

125. Berger JS, Eraso LH, Xie D, Sha D, Mohler III ER. Mean platelet volume and prevalence of peripheral artery disease, the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2004. *Atherosclerosis*. 2010;213(2):586-91.
126. Muscari A, Puddu GM, Cenni A, Silvestri MG, Giuzio R, Rosati M, et al. Mean platelet volume (MPV) increase during acute non-lacunar ischemic strokes. *Thrombosis research*. 2009;123(4):587-91.
127. Yüksel O, Helvacı K, Başar Ö, Köklü S, Caner S, Helvacı N, et al. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets*. 2009;20(4):277-81.
128. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2008;75(3):291-4.
129. Briggs C. Quality counts: new parameters in blood cell counting. *International journal of laboratory hematology*. 2009;31(3):277-97.
130. Kamath S, Blann A, Lip G. Platelet activation: assessment and quantification. *European heart journal*. 2001;22(17):1561-71.
131. A. Jagroop IC, J. Lewin, DP Mikhailidis, I Shape change in human platelets: measurement with a channelyzer and visualisation by electron microscopy. *Platelets*. 2000;11(1):28-32.
132. Jackson S, Carter J. Platelet volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood reviews*. 1993;7(2):104-13.
133. Diaz-Ricart M, Brunso L, Pino M, Navalon F, Jou JM, Heras M, et al. Preanalytical treatment of EDTA-anticoagulated blood to ensure stabilization of the mean platelet volume and component measured with the ADVIA counters. *Thrombosis research*. 2010;126(1):e30-e5.
134. Varol E, Akcay S, Icli A, Yucel H, Ozkan E, Erdogan D, et al. Mean platelet volume in patients with prehypertension and hypertension. *Clinical hemorheology microcirculation*. 2010;45(1):67-72.

135. Pathansali R, Smith N, Bath P. Altered megakaryocyte–platelet haemostatic axis in hypercholesterolaemia. *Platelets*. 2001;12(5):292-7.
136. Hennekens CH, Dyken ML, Fuster V. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1997;96(8):2751-3.
137. Sutcliffe P, Connock M, Gurung T, Freeman K, Johnson S, Kandala N-B, et al. Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews. *Health technology assessment*. 2013;17(43):1.
138. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Journal of thrombosis thrombolysis*. 2012;34(3):326-34.
139. Smith RA, Bosonnet L, Ghaneh P, Sutton R, Evans J, Healey P, et al. The platelet-lymphocyte ratio improves the predictive value of serum CA19-9 levels in determining patient selection for staging laparoscopy in suspected periampullary cancer. *Surgery*. 2008;143(5):658-66.
140. Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clinical Translational Oncology*. 2011;13(7):499.
141. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PLoS One*. 2013;8(7).
142. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil–lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clinica chimica acta*. 2008;395(1-2):27-31.
143. Liu J, Liu X, Li Y, Quan J, Wei S, An S, et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, mean platelet volume, and platelet distribution width with diabetic retinopathy and nephropathy: a meta-analysis. *Bioscience reports*. 2018;38(3).

144. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia*. 2010;14(1):28.
145. Bekler A, Ozkan MTA, Tenekecioglu E, Gazi E, Yener AU, Temiz A, et al. Increased platelet distribution width is associated with severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Angiology*. 2015;66(7):638-43.
146. Van EC, Fletcher SR, Kratz A. Effects of the blood-collection tube material and long-term storage on platelet activation parameters on the ADVIA 120/2120 hematology system. *Laboratory hematology: official publication of the International Society for Laboratory Hematology*, 2005;11(1):71-5.
147. Giacomini A, Legovini P, Gessoni G, Antico F, Valverde S, Salvadego M, et al. Platelet count and parameters determined by the Bayer ADVIATM 120 in reference subjects and patients. *Clinical Laboratory Haematology*. 2001;23(3):181-6.
148. Furuncuoğlu Y, Tulgar S, Dogan A, Cakar S, Tulgar Y, Cakiroglu B. How obesity affects the neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index and platelet indices: a retrospective study. *European review for medical pharmacological sciences*. 2016;20(7):1300-6.
149. Yayla Ç, Akboğa MK, Canpolat U, Akyel A, Yayla KG, Doğan M, et al. Platelet to lymphocyte ratio can be a predictor of infarct-related artery patency in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology*. 2015;66(9):831-6.
150. Akpınar I, Sayın MR, Gursoy YC, Aktop Z, Karabag T, Kucuk E, et al. Plateletcrit and red cell distribution width are independent predictors of the slow coronary flow phenomenon. *Journal of cardiology*. 2014;63(2):112-8.
151. Wang L-R, Zhou Y-F, Zhou Y-J, Zhang S-H, Liu W-Y, Wu S-J, et al. Elevation of plateletcrit increasing the risk of non-alcoholic fatty liver disease development in female adults: A large population-based study. *Clinica Chimica Acta*. 2017;474:28-33.
152. Ergelen M, Uyarel H. Plateletcrit: a novel prognostic marker for acute coronary syndrome. *International journal of cardiology*. 2014;177(1):161.

153. Tang J, Gao X, Zhi M, Zhou HM, Zhang M, Chen HW, et al. Plateletcrit: A sensitive biomarker for evaluating disease activity in Crohn's disease with low hs-CRP. *Journal of digestive diseases*. 2015;16(3):118-24.
154. Öztürk Z, Dag M, Kuyumcu M, Cam H, Yesil Y, Yilmaz N, et al. Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(3):334-41.
155. Evans TC, Jehle DJ, Joem. The red blood cell distribution width. 1991;9:71-4.
156. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019.
157. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature genetics*. 2006;44(7):712-20.
158. Morange P-E, Alessi M-C. Thrombosis in central obesity and metabolic syndrome: mechanisms and epidemiology. *Thrombosis haemostasis*. 2013;110(10):669-80.
159. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine*. 1998;15(7):539-53.
160. Karşıoğlu DH. Obezite, Tip 2 Diyabet ve Beslenme. *Klinik Tıp Bilimleri*. 7(3):36-43.
161. Buyukbese MA, Bakar B. Diabetes where continents meet: turkey. *Eur J Gen Med*. 2012;9(3):214-5.
162. Sjöström C, Lissner L, Sjöström L. Relationships between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factors: the SOS Intervention Study. Swedish Obese Subjects. *Obesity research*. 1997;5(6):519-30.
163. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study. *The Lancet*. 2005;366(9497):1640-9.

164. Coutinho T, Goel K, de Sá DC, Kragelund C, Kanaya AM, Zeller M, et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(19):1877-86.
165. Borch KH, Nyegaard C, Hansen J-B, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, et al. Joint effects of obesity and body height on the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, vascular biology*. 2011;31(6):1439-44.
166. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *The American journal of medicine*. 2005;118(9):978-80.
167. Ross R, Aru J, Freeman J, Hudson R, Janssen I. Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men. *American Journal of Physiology-Endocrinology Metabolism*. 2002;282(3):E657-E63.
168. Despres J-P, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis: An Official Journal of the American Heart Association, Inc*. 1990;10(4):497-511.
169. Després JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Annals of medicine*. 2006;38(1):52-63.
170. Samocha-Bonet D, Justo D, Rogowski O, Saar N, Abu-Abeid S, Shenkerman G, et al. Platelet counts and platelet activation markers in obese subjects. *Mediators of inflammation*. 2008;2008.
171. Nakata M, Yada T, Soejima N, Maruyama I. Leptin promotes aggregation of human platelets via the long form of its receptor. *Diabetes, Obesity Metabolism*. 1999;48(2):426-9.
172. Konstantinides S, Schäfer K, Koschnick S, Loskutoff DJ. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *The Journal of clinical investigation*. 2001;108(10):1533-40.
173. Davì G, Guagnano MT, Ciabattini G, Basili S, Falco A, Marinopiccoli M, et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *Jama Archives of internal medicine*. 2002;288(16):2008-14.

174. Licata G, Scaglione R, Giammarresi C, Davi G. No evidence of platelet activation in obesity. *Thrombosis haemostasis*. 1993;70(03):544-.
175. De Pergola G, Pannacciulli N, Coviello M, Scarangella A, Di Roma P, Caringella M, et al. sP-selectin plasma levels in obesity: association with insulin resistance and related metabolic and prothrombotic factors. *Nutrition, Metabolism Cardiovascular Diseases*. 2008;18(3):227-32.
176. Dogru T, Tasci I, Sonmez A, Genc H, Gok M, Yilmaz M, et al. The plasma levels of soluble P-selectin in subjects with prediabetes. *International journal of clinical practice*. 2006;60(9):1048-52.
177. Douglas JT, Lowe G, Forbes C, Prentice C. β -thromboglobulin and platelet counts-effect of malignancy, infection, age and obesity. *Thrombosis research*. 1982;25(6):459-64.
178. Lebedeva E, Yushkov B, Chereshev V. Megakaryocytopoiesis under hypoxic conditions. *Bulletin of experimental biology medicine*. 2003;136(6):554-6.
179. Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouschek W. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke*. 2004;35(7):1688-91.
180. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *British journal of haematology*. 2002;117(2):399-404.
181. Martin J, Bath P, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *The Lancet*. 1991;338(8780):1409-11.
182. Tschoepe D, Roesen P, Esser J, Schwippert B, Nieuwenhuis H, Kehrel B, et al., editors. Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 1991: Copyright© 1991 by Thieme Medical Publishers, Inc.
183. Bath P, Butterworth R. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. 1996;7(2):157-61.

184. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clinical Laboratory Haematology*. 1992;14(4):281-7.
185. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcit F. The mean platelet volume in patients with obesity. *International journal of clinical practice*. 2005;59(8):981-2.
186. Furman-Niedziejko A, Rostoff P, Rychlak R, Golinska-Grzybala K, Wilczynska-Golonka M, Golonka M, et al. Relationship between abdominal obesity, platelet blood count and mean platelet volume in patients with metabolic syndrome. *Folia Medica Cracoviensia*. 2014;54(2):55-64.
187. Toplak H, Sagmeister E, Wascher T. Cardiovascular risk factors in obesity. The effect of weight reduction on platelet size in overweight patients. *International journal of obesity related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1994;18(5):355-6.
188. Toplak H, Wascher T. Influence of weight reduction on platelet volume: different effects of a hypocaloric diet and a very low calorie diet. *European journal of clinical investigation*. 1994;24(11):778-80.
189. Yazici M, Kaya A, Kaya Y, Albayrak S, Cinemre H, Ozhan H. Lifestyle modification decreases the mean platelet volume in prehypertensive patients. *Platelets*. 2009;20(1):58-63.
190. Arslan D, Cimen D, Guvenc O, Kaya F, Sert A, Oran B. Platelet distribution width and mean platelet volume in children with pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease with left-to-right shunt: new indices of severity? *Pediatric cardiology*. 2013;34(4):1013-6.
191. Akbal A, Gökmen F, Gencer M, İnceer B, Kömürcü E. Mean platelet volume and platelet distribution width can be related to bone mineralization. *Osteoporosis International*. 2014;25(9):2291-5.
192. Wang R-t, Jin D, Li Y, Liang Q-c. Decreased mean platelet volume and platelet distribution width are associated with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of psychiatric research*. 2013;47(5):644-9.

193. Khode V, Sindhur J, Kanbur D, Ruikar K, Nallulwar S. Mean platelet volume and other platelet volume indices in patients with stable coronary artery disease and acute myocardial infarction: A case control study. *Journal of cardiovascular disease research*. 2012;3(4):272-5.
194. Gupta S, Saxena SK, Lalchandani A, Chandra R, Gupta AC, Mishra MP. Significance of platelet volume indices in patients of coronary artery diseases (CAD) and acute myocardial infarction (mi): a new predictor for Ihd. *Indian Journal of Cardiology ISSN*. 2012;972:1622.
195. Santilli F, Vazzana N, Liani R, Guagnano M, Davì G. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obesity reviews*. 2012;13(1):27-42.
196. Hou J, Liu C, Yao P, Chen W, He M, Wang Y, et al. Association of adiposity indices with platelet distribution width and mean platelet volume in Chinese adults. *PloS one*. 2015;10(6).
197. Han S, Gan D, Wang G, Ru Y, Huang C, Lin J, et al. Associations of platelet indices with body fat mass and fat distribution. *Obesity facts*. 2018;26(10):1637-43.
198. Erdal E, İnanir M. Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and Plateletcrit (PCT) in young patients with morbid obesity. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2019;65(9):1182-7.
199. Gunaldi M, Goksu S, Erdem D, Gunduz S, Okuturlar Y, Tiken E, et al. Prognostic impact of platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios in patients with gastric cancer: a multicenter study. *International journal of clinical experimental medicine*. 2015;8(4):5937.
200. Kurtul A, Murat SN, Yarlioglues M, Duran M, Ergun G, Acikgoz SK, et al. Association of platelet-to-lymphocyte ratio with severity and complexity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndromes. *The American journal of cardiology*. 2014;114(7):972-8.
201. Jiang N, Deng J-Y, Liu Y, Ke B, Liu H-G, Liang H. The role of preoperative neutrophil–lymphocyte and platelet–lymphocyte ratio in patients after radical resection for gastric cancer. *Biomarkers*. 2014;19(6):444-51.

202. Aliustaoglu M, Bilici A, Ustaalioglu BBO, Konya V, Gucun M, Seker M, et al. The effect of peripheral blood values on prognosis of patients with locally advanced gastric cancer before treatment. *Medical oncology*. 2010;27(4):1060-5.
203. Nemli H, Kisakol G, Devrim KKS, Guclu M, Koca N, editors. Effect of surgical weight loss on the inflammatory hematological parameters in short term. 20th European Congress of Endocrinology; 2018: BioScientifica.
204. Richards CH, Roxburgh CS, MacMillan MT, Isswiasi S, Robertson EG, Guthrie GK, et al. The relationships between body composition and the systemic inflammatory response in patients with primary operable colorectal cancer. *PloS one*. 2012;7(8).
205. Pi-Sunyer FX. A review of long-term studies evaluating the efficacy of weight loss in ameliorating disorders associated with obesity. *Clinical therapeutics*. 1996;18(6):1006-35.
206. Trowbridge E, Reardon D, Hutchinson D, Pickering C. The routine measurement of platelet volume: a comparison of light-scattering and aperture-impedance technologies. *Clinical Physics Physiological Measurement*. 1985;6(3):221.
207. Wynn R, Davies S, Williams K, Trevett D, Haematology L. The effects of time from venepuncture and choice of anticoagulant on mean platelet volume estimations. *Clinical*. 1995;17(2):173-6.
208. Beyan C, Kaptan K, Ifran A. Mean platelet volume is not correlated with body mass index in patients with microcytic anaemia. *International journal of clinical practice*. 2006;60(7):871-2.
209. Buttarello M, Plebani M. Automated blood cell counts: state of the art. *American journal of clinical pathology*. 2008;130(1):104-16.
210. Sahin F, Yildiz P. Serum platelet, MPV, PCT and PDW values, neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in lung cancer diagnosis. *Eur Respiratory Soc*; 2015.
211. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 substudy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(10):1761-8.

8. EKLER

EK 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 12/06/2019
TOPLANTI NO : 2019/09

KARARLAR :

- 12- Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2019-99-12/06 Protokol no'lu "Morbid Obezite Tedavisinde Trombosit Göstergelerindeki Değişimlerin Analizi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'A' followed by a horizontal line and a large, sweeping curve.

Prof. Dr. Ali Uğur EMRE
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkan V.