



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ

AİLE HEKİMLİğİ ANABİLİM DALI

AİLE HEKİMLİğİ POLİKLİNİğİNE BAşVURAN OBEZ
BİREYLERİN KARDİYOVASKÜLER RİSKLERİNİN
BELİRLENMESİNDE YENİ BİR BİYOBELİRTEÇ OLAN
BETATROPHİN'İN PREDİKTİF DEğERİNİN ARAşTIRILMASI

Dr. Nazlı HACIAğAOğLU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2019



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

AİLE HEKİMLİĞİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN OBEZ
BİREYLERİN KARDİOVASKÜLER RİSKLERİNİN
BELİRLENMESİNDE YENİ BİR BİYOBELİRTEÇ OLAN
BETATROPHİN'İN PREDİKTİF DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Nazlı HACIAĞAOĞLU

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Engin Ersin ŞİMŞEK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2019

BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Tez Danışmanının Dr. Öğr. Üyesi Engin Ersin şİMŞEK kontrolünde tarafımdan üretildiğini ve eğitimlerde aldığım Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Nazlı HACIAĞAOĞLU

TEŞEKKÜR

Bizlere sunmuş olduğu çalışma ortamından dolayı S.B.Ü. Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimisi ve Yöneticisi Prof. Dr. Recep DEMİRHAN'a,

Aile hekimliği uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimi ve tecrübeleri ile yol gösteren, en iyi olmamız için çaba sarf eden, tezimin her aşamasında bana destek olan, birlikte çalışmaktan mutlu olduğum, tez danışmanım saygıdeğer hocam Aile Hekimliği Kliniği Eğitim Sorumlusu ve İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü Kamu Hastaneleri Başkanı Dr.Öğr. Üyesi Engin Ersin ŞİMŞEK'e,

Kliniğimize ve bizlere değerli katkılarından dolayı Kliniğimiz İdari Sorumlusu Dr.Öğr. Üyesi Hüseyin ÇETİN'e,

Birlikte çalışmaktan onur ve gurur duyduğum değerli hocalarım Doç. Dr. Reşat DABAK'a, Doç. Dr. Ekrem ORBAY'a, Doç. Dr. Can ÖNER'e,

Tezimin her aşamasında bana destek olan hastanemiz Biyokimya Kliniği Eğitim sorumlusu Doç. Dr. Asuman ORÇUN'a, Uzm. Dr. Özlem HÜRMEYDAN'a, Laborant İsmail AKYOL'a,

Eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen Aile Hekimliği Kliniği uzman hekimleri Uzm. Dr. Sabah TÜZÜN'e, Uzm. Dr. Müjgan KAYA TUNA'ya, Uzm. Dr. Hatice Esin TEMİZ'e,

Uzmanlık eğitimime olan katkılarından ve tezime sağlanan maddi ve manevi her türlü desteğinden dolayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi'ne,

Asistanlığım boyunca her türlü konuda bana sonsuz desteğini sunan Aile Hekimliği Kliniği sekreteri Feyza ARSLAN'a, Obezite Polikliniği sekreteri Nurcan MAKARNACI'ya,

Asistanlık sürecinin zorluklarını ve keyfini paylaştığım başta Uzm. Dr. Ece SİVREL UZUN ve Uzm. Dr. Betül ERCAN olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde sonsuz güvenleri ile her daim beni destekleyen kıymetli aileme, sevgisi ve desteğiyle her zaman yanımda olan, varlığına şükrettiğim sevgili eşime, en kıymetlim, hayatımın en güzel rengi canım oğlum Atlas'a,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Nazlı HACIAĞAOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	i
TABLolar LİSTESİ.....	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ÖZET	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.1.OBEZİTENİN TANIMI.....	3
2.1.2.OBEZİTENİN EPİDEMİYOLOJİSİ	3
2.1.3. OBEZİTENİN ETİYOLOJİSİ.....	5
2.1.4. OBEZİTE TİPLERİ	10
2.1.5. OBEZİTENİN TANISI VE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ	10
2.1.6. OBEZİTENİN TEDAVİSİ.....	13
2.1.6.1. Tıbbi Beslenme (Diyet) Tedavisi.....	13
2.1.6.2. Egzersiz Tedavisi	13
2.1.6.3. Davranış Değişikliği Tedavisi:.....	14
2.1.6.4. Farmakolojik Tedavi	14
2.1.6.5. Cerrahi Tedavi.....	17
2.1.7. OBEZİTENİN KOMPLİKASYONLARI	17
2.1.7.2. Obezite ve Diyabetes Mellitus	18
2.1.7.3. Obezite ve Hipertansiyon	18
2.1.7.4. Obezite ve Dislipidemi	19
2.1.7.5. Obezite ve Metabolik Sendrom.....	19
2.1.7.6. Obezite ve Serebrovasküler Hastalıklar	20
2.1.7.7. Obezite ve Solunum Sistemi	20
2.1.7.8. Obezite ve Sindirim Sistemi	20
2.1.7.9. Obezite ve Üreme Hastalıkları.....	21
2.1.7.10. Obezite ve Kas-İskelet Sistemi	21
2.1.7.11. Obezite ve Depresyon.....	21
2.2.KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR	21
2.2.1.KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ	22

2.2.1.1. Sigara Kullanımı	22
2.2.1.2. Diyabetes Mellitus.....	22
2.2.1.3. Hipertansiyon.....	22
2.2.1.4. Dislipidemi.....	23
2.2.1.5. Yaş ve Cinsiyet	24
2.2.1.6. Aile Öyküsü	24
2.2.2. KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİ HESAPLAMA MODELLERİ	24
2.2.2.1. Framingham Risk Hesaplama Sistemi.....	25
2.2.2.2. SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation).....	25
2.2.2.3. PRCAE (Pooled Cohort Risk Assesment Equation)	28
2.3. BETATROPHİN/ANGPTL8.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	32
3.1. ÇALIŞMA TÜRÜ VE EVRENİ.....	32
3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ	32
3.3. ÇALIŞMADA KULLANILAN VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	32
3.4. ÇALIŞMA HİPOTEZİ VE DEĞİŞKENLERİ	34
3.5. ÇALIŞMA VERİLERİNİN ANALİZİ	34
3.6. ÇALIŞMANIN ETİK BOYUTU.....	34
3.7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ	62
7. KAYNAKÇA	64
8. EKLER.....	70

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Ülkemizde yetişkinlerde yapılmış obezite çalışmaları.*	4
Tablo 2. Obezite sendromlarına neden olan genler ve fenotipik özellikleri.	6
Tablo 3. Obezite ile ilişkili genetik sendromlar.	7
Tablo 4. Beden kitle indeksi değerlerine göre obezite sınıflaması.	11
Tablo 5. Geçmişte obezite tedavisinde kullanılmış mevcut olmayan ilaçlar.	16
Tablo 6. Kan basıncı düzeyine göre hipertansiyon sınıflandırması.	23
Tablo 7. Diğer kardiyovasküler risk skorlama sistemleri.	28
Tablo 8. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri.	36
Tablo 9. Katılımcıların sahip olduğu kronik hastalıklar.	37
Tablo 10. Katılımcıların kullanmakta oldukları ilaçlar.	38
Tablo 11. Katılımcıların kan basıncı ve antropometrik ölçümleri.	39
Tablo 12. Katılımcıların laboratuvar sonuçları.	40
Tablo 13. Katılımcıların kardiyovasküler risk skorları.	41
Tablo 14. Katılımcıların yaş gruplarına göre kardiyovasküler risk skorları ile betatrophin düzeyi arasındaki ilişki.	42
Tablo 15. Katılımcıların kardiyovasküler risk grupları ile betatrophin düzeyi ilişkisi.	43
Tablo 16. Framingham risk skorlamasına göre 30 yaş ve üzeri olan hasta alt grupları ile betatrophin düzeyi ilişkisi.	44
Tablo 17. SCORE risk skorlamasına göre 40 yaş altı ve 40 yaş ve üzeri olan hasta alt grupları ile betatrophin düzeyi ilişkisi.	45
Tablo 18. PRCAs risk skorlamasına göre 40 yaş altı ve 40 yaş ve üzeri olan hasta alt grupları ile betatrophin düzeyi ilişkisi.	46
Tablo 19. Katılımcıların laboratuvar sonuçları ile betatrophin düzeyi ilişkisi.	47
Tablo 20. Katılımcıların betatrophin düzeyleri ile ölçümleri arasındaki ilişki.	47
Tablo 21. Menapozda olan ve olmayan kadınların kardiyovasküler riski ile betatrophin düzeyi ilişkisi.	48
Tablo 22. Kadın katılımcılarda betatrophin düzeyi ile diğer özelliklerin ilişkisi.	49
Tablo 23. Katılımcıların kronik hastalık durumu, cinsiyet, sigara kullanımı, ilaç kullanımı ve saptanan obezitenin derecesi ile betatrophin düzeyi ilişkisi.	50

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. TURDEP-I'den TURDEP-II'ye yaş grubu ve cinsiyete göre obezite prevalansının değişimi.*	5
Şekil 2.<40 yaş için kullanılan SCORE kartı.	26
Şekil 3. SCORE Türkiye kartı.	27
Şekil 4. Betatrophinin yapısı.	29
Şekil 5. Katılımcıların BKİ'ne göre obezite açısından sınıflandırılması.	39
Şekil 6. Katılımcıların kardiyovasküler risk gruplarına göre dağılımı.	41
Şekil 7. SCORE risk skoruna göre 40 yaş altı ve 40 yaş ve üzeri hasta alt grupları.	44
Şekil 8. PRCAE risk skorlamasına göre 40 yaş altı ve 40 yaş ve üzeri olan hasta alt grupları.	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
ACC	:Amerika Kardiyoloji Koleji
AgRP	:Agouti benzeri peptit geni
AHA	:Amerikan Kalp Cemiyeti
ALT	:Alanin Aminotransferaz
ANGPTL	:Anjiopietin benzeri protein
AST	:Aspartat Aminotransferaz
BİA	:Biyoelektirik İmpedans Analizi
BKİ	:Beden Kitle İndeksi
CRP	:C-reaktif protein
DEXA	:Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri
DM	:Diyabetes Mellitus
DPP	:Dipeptidil peptidaz
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
EMA	:Avrupa İlaç Kurumu
FDA	:Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GABA	:Gama aminobütirik asit
GDM	:Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GLP	:Glukagon like peptit
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
HL	:Hiperlipidemi
HOMA	:Homeostatic Model Assessment
HT	:Hipertansiyon
IV	:İntravenöz
KKH	:Koroner Kalp Hastalığı
KVH	:Kardiyovasküler Hastalık
LDL	:Düşük dansiteli lipoprotein
MC4R	:Melanokortin 4 reseptörü
MI	:Miyokard infarktüsü
PKOS	:Polikistik over sendromu
POMC	:Proopiomelanokortin
PRCAE	:Pooled Cohort Risk Assesment Equation
SCORE	:Systemic Coronary Risk Evaluation
SS	:Standart Sapma
SSS	:Santral sinir sistemi
TG	:Trigliserit
VYO	:Vücut Yağ Oranı

ÖZET

Amaç: Kardiyovasküler hastalıklar mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindedir. Aile hekimliği polikliniğine başvuran obez bireylerde; kardiyovasküler risk faktörlerinin belirlenmesi, kardiyovasküler riskin hesaplanması ve metabolik parametrelerle ilişkili olduğu düşünülen yeni bir biyobelirteç olan Betatrophin (ANGPTL8)'in kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini öngörmedeki değerinin ortaya konulması amaçlanmaktadır.

Yöntem: Kesitsel ve tanımlayıcı nitelikteki araştırmamıza Aile Hekimliği polikliniğine ilk kez başvuran, obez 363 hasta dahil edilmiştir. Hastalar araştırmacı tarafından poliklinikte değerlendirilerek; sosyodemografik bilgileri edinilmiş, antropometrik ölçümleri yapılmış, obezite için rutin laboratuvar tetkikleri alınmış, ek olarak toplanan ve uygun şartlarda saklanan örneklerden Betatrophin (ANGPTL8) çalışılmıştır. Hastaların Framingham, SCORE, PRCAE risk hesaplama sistemlerinden KVH gelişme riski hesaplanmıştır.

Bulgular: Katılımcıların BKİ ortalaması $38,7 \pm 6,5$ kg/m²'dir. Betatrophin düzeyi ortancası 745,8(364,2-1926,0) ng/L olup, Framingham alt risk grupları ile betatrophin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,049). Tüm alt gruplar incelendiğinde özellikle orta risk grubu ile yüksek risk grubu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p=0,029). KVH açısından önemli bir metabolik parametre olan trigliserit düzeyi ile betatrophin düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p=0,001, r=-0,166). SCORE ve PRCAE alt risk gruplarında, betatrophin düzeyi ile risk skoru arasında ilişki saptanmamıştır. Tip 2 diyabetik hastalarda betatrophin düzeyinin azaldığı, ancak aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı (p=0,176) görülmüş; bununla birlikte insülin kullanımı ile betatrophin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur (p=0,013).

Sonuç: SCORE ve PRCAE gibi sistemler ile belirlenen alt gruplarda anlamlı bir ilişki ortaya konulamamış olsa da; Framingham skorlama sistemi ile belirlenen risk grupları ve trigliserit düzeyi ile anlamlı ilişkisi, betatrophinin KVH riskini öngörmede yeni bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için ümit verici niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Betatrophin (ANGPTL8), Framingham, Kardiyovasküler hastalık (KVH), Obezite

ABSTRACT

Purpose: Cardiovascular diseases are among the most important causes of mortality and morbidity. The aim of this study is to determine the cardiovascular risk factors of obesity subjects, calculate the cardiovascular risk and to determine the value of betatrophin (ANGPTL8), a new biomarker that is thought to be associated with metabolic parameters in predicting the cardiovascular risk.

Methods: In the cross-sectional and descriptive study were included 363 obese subjects who applied to the Family Medicine outsubject clinic for the first time. Sociodemographic information was obtained by the researcher in the outpatient clinic, anthropometric measurements were performed, routine laboratory tests were taken and additionally, Betatrophin (ANGPTL8) was studied from samples collected and stored under appropriate conditions. The risk of CVD development was calculated.

Results: The mean BMI of the participants was 38.7 ± 6.5 kg/m². The median betatrophin level was 745.8 (364.2-1926.0) ng/L, and a significant correlation was found between betatrophin level and Framingham sub-risk groups ($p=0.049$). When all subgroups were examined, a significant relationship was found between middle risk group and high risk group ($p=0.029$). There was a significant relationship between the triglyceride level and betatrophin level of the patients ($p=0.001$, $r=-0.166$). There was no correlation between betatrophin level and risk score in SCORE and PRCAE sub-risk groups. In type 2 diabetic patients, betatrophin levels decreased but there was no significant relationship between them ($p = 0.176$); however, there was a significant relationship between insulin use and betatrophin level ($p = 0.013$).

Conclusions: Although there was no significant relationship between the SCORE and PRCAE sub-groups; their significant relationship with the risk groups determined by the Framingham scoring system and triglyceride levels are promising for the use of betatrophin as a new biomarker for predicting cardiovascular disease (CVD) risk.

Key Words: Betatrophin (ANGPTL8), Cardiovascular Disease (CVD), Framingham, Obesity

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, hem yetişkinlerde hem çocuklarda epidemik olarak yıllar içinde artmıştır. Son yıllarda özellikle sınıf 2 ve sınıf 3 obezite popülasyonu sınıf 1 ve fazla kilolu popülasyona göre daha fazla artmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, fazla kiloluluk ve obezite; Avrupa'daki yetişkinlerde Tip 2 diyabetes mellitus (DM) vakalarının %80'inden, iskemik kalp hastalıklarının %35'inden, hipertansiyon (HT)'un %55'inden sorumludur. Her yıl 1 milyondan fazla ölüme neden olmaktadır. Fazla kilo ve obezitenin genel sağlık ve kardiyovasküler sistem üzerine birçok olumsuz etkisi vardır. Obezite plazma lipidleri, kan basıncı, glukoz gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin çoğunu kötüleştirir, sistolik ve diyastolik ventriküler fonksiyonu olumsuz yönde etkiler[1, 2]. Obezite, dislipidemi, inflamasyon ve insülin direnci; hipertansiyon ve tip 2 diyabetes mellitus risklerini arttıran ortak faktörlerdir. Hipertansiyon kardiyovasküler hastalıklar için ana risk faktörüdür[3]. Altta yatan aterosklerotik hastalık yıllar içinde yavaş bir biçimde gelişir ve belirtiler ortaya çıktığında genellikle yaygın hedef organ tutulumu gerçekleşmiş olur[4]. Aterosklerozla ilgili hedef organ hasarı oluştuktan sonra uygulanan tedavi yöntemlerinin hastaların sağaltımı üzerinde etkileri sınırlı olduğundan özellikle halk sağlığı açısından konuya bakıldığında, risk değerlendirmesi ve risk faktörleri ile mücadelenin mortalite ve morbiditeyi azaltmaktaki önemi açıkça ortaya çıkmaktadır[5].

Kardiyovasküler risk hesaplanırken kullanılan sistemlerin öncelikli olarak kolay kullanılabilir olması, güncel verilere dayanması ve geçerliliğinin kanıtlanmış olması gerekir. Çok sayıda kardiyovasküler risk hesaplama yöntemi vardır. Bunlardan uluslar arası olarak en sık kullanılan Framingham sistemidir. Diğer geçerliliği olan sistemler arasında SCORE ve PRCAE risk hesaplama sistemleri sayılabilir[6]. Amerika Kardiyoloji Koleji ve Amerikan Kalp Cemiyeti (ACC/AHA) PRCAE skalasını kullanmaktadır.

Betrotrophin olarak bilinen anjiopietin benzeri protein 8 (ANGPTL8), ANGPTL protein ailesinin yeni bir üyesidir[7]. Plazma trigliserit düzeylerini regüle eden hepatosit derivelerini etkileyen faktörlerden biridir[8]. Obezitede betrotrophin artışının muhtemel mekanizmasının trigliserit seviyelerinin artışına bağlı olduğu

düşünülmektedir[9]. Bazı araştırmalar, bu protein ailesinin obezitenin yanı sıra metabolik ve kardiyovasküler hastalıklarda da önemli rol oynadığını göstermiştir[7, 8, 10, 11]. Betatrophin'in lipit metabolizmasında önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda yüksek trigliserit seviyeleri ve betatrophin arasında korelasyon saptanmıştır[12, 13]. Betatrophinin hem glukoz, hem de trigliserit metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığına ilişkin çalışmalar bildirilmektedir.[14]. Obezite ve tip 2 diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi metabolik hastalıklar her geçen gün artmakta ve medikal ve sosyal problemlere neden olmaktadır. ANGPTL ailesi bu metabolik hastalıklar ile ilişkili bir biyobelirteç olarak görülmektedir[10]. ANGPTL ailesi lipoproteinler, yağ asitleri ve glukoz metabolizması üzerine olan etkilerine bağlı olarak kardiyometabolik riski hedef alan bir moleküldür[8]. Betatrophin düzeyi ile koroner arter hastalığı ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Betatrophin düzeyinin beden kitle indeksi (BKİ), HbA1c düzeyi, LDL seviyesi, trigliserit düzeyi gibi aterosklerotik risk faktörleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Betatrophin düzeyinin aterosklerotik hastalık varlığını göstermede kullanılabileceği düşünülmektedir[15].

Birinci basamak sağlık hizmetlerinin öncelikli amaçlarından birisi hastaların hastalık gelişimine neden olabilecek risk faktörlerinin erken dönemde tespit edilmesi, değiştirilebilir risk faktörleri ile mücadele edilmesidir. Hastaların kendilerine düşen sorumlulukları yerine getirebilmeleri için; öncelikle şuan hasta olmasalar bile birkaç yıl sonra hasta olabileceklerini anlamaları ve farkındalık sağlamaları gerekir. Klinisyenlere düşen en önemli görev ise bunu hastalarımıza gösterebilmektir. Bu çalışmada; S.B.Ü. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği polikliniğine başvuran obez bireyler, kardiyovasküler risk skalaları ile değerlendirilmiştir. Başvuru sonrası alınan kandan betatrophin düzeyi çalışılmıştır. Hesaplanan kardiyovasküler risk ile betatrophin düzeyi arasındaki ilişkinin ortaya konulması, betatrophinin kardiyovasküler hastalık riskini öngörmedeki değerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. İlişkili bulunması durumunda hastaların taranmasının kolaylaştırılması ve hastaların risk taşıdıklarının daha somut bir şekilde ispatlanabilmesi ikincil amacımızdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE

2.1.1.OBEZİTENİN TANIMI

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü tarafından 'sağlığı bozacak ölçüde vücutta aşırı yağ birikmesi' olarak tanımlanmaktadır. Yetişkin erkeklerde vücut ağırlığının ortalama %15-20'sini, kadınlarda ise %25-30'unu yağ dokusu oluşturur. Erkeklerde bu oranın %25, kadınlarda %30'un üzerine çıkması durumu obezite olarak tanımlanır. Beden kitle indeksi (BKİ) değerinin 25 kg/m^2 'nin üzerinde olması fazla kiloluluk, 30 kg/m^2 'nin üzerinde olması ise obezite olarak tanımlanır[16].

2.1.2.OBEZİTENİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Obezite,hemen hemen tüm toplumlarda çok yaygın görülen bir sağlık sorunudur ve giderek küresel bir epidemiy almaktadır. DSÖ belirlemelerine göre; dünya genelinde obezite, 1980 yılından günümüze iki kat artmıştır. Tahminler, 2008 yılında 1.4 milyar erişkinin fazla kilolu, 200 milyon erkek ve 300 milyon kadının ise obez olduğunu ortaya koymuştur[17]. Obezite, DSÖ tarafından tanımlanan en riskli hastalıklar içinde ilk 10'da yer almaktadır[18].

Obezitenin en sık görüldüğü Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Kronik Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi tarafından yapılan NHANES (ABD-Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması) çalışmasına göre 2003-2004 yılında obezite prevalansı kadınlarda %33.2, erkeklerde %31.1, 2005-2006 yılında ise kadınlarda %35.3, erkeklerde %33.3 olarak tespit edildiği açıklanmıştır[19]. ABD Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (National Center for Health Statistics) 2009-2010 yılları arasında ABD'de 20 yaş ve üzeri erişkin bireylerde 41 milyon (%35.8) kadın ve 37 milyon (%35.5) erkek bireyin obez olduğunu bildirmektedir[20].

Ülkemizde obezite prevalansının, 1997-98 yıllarında 540 merkezde gerçekleştirilen, 20 yaş ve üstü 24788 kişinin incelendiği TURDEP-I Çalışması'nda, %22.3 olduğu saptanmıştır. Yaklaşık 24 bin kişinin tarandığı TOHTA araştırmasında obezite prevalansı %25 olarak saptanmıştır. TEKHARF çalışmasında ise 2000 yılında obezite prevalansının, yetişkin kadınlarda %43 ve erkeklerde %21.1 olduğu; 2003 yılında ise kadınlarda %44.2 ve erkeklerde %25.2'ye ulaştığı bildirilmiştir.

2000-2010 yılları arasında yapılan bölgesel çalışmalarda da ülkemizde obezite prevalansının çok hızlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir[21] (Tablo 1).

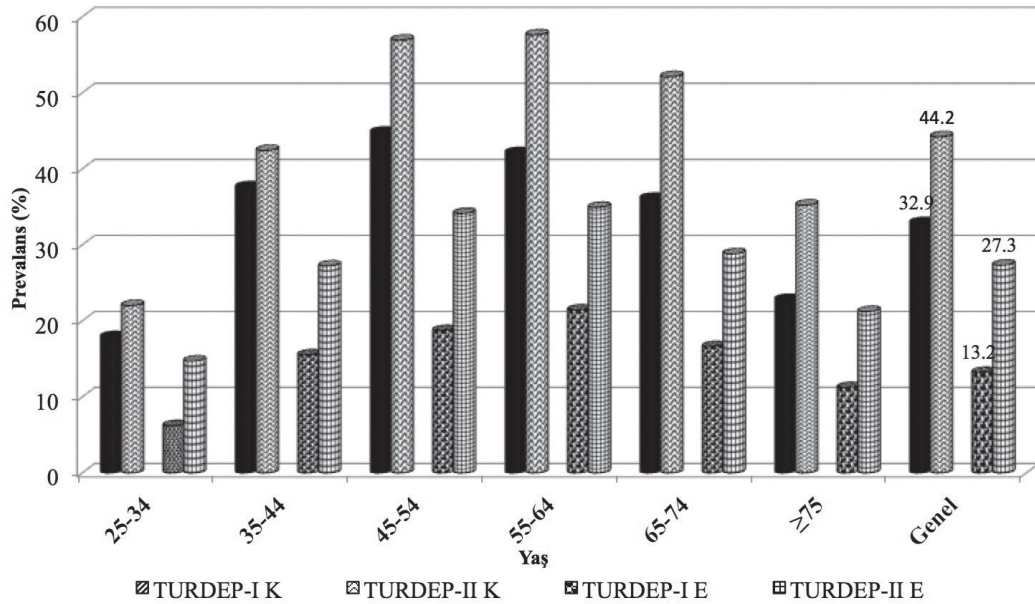
Tablo 1. Ülkemizde yetişkinlerde yapılmış obezite çalışmaları.*

Çalışma/Yazar	Yapıldığı Yer/Yıl	Katılımcı Sayısı/ Yaş Grubu	Obezite Prevalansı (%)
Türkiye Diyabet Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyoloji Çalışması-I(TURDEP_I)/Satman ve ark.	15 il, 540 merkez/1997-1998	24788 (K:13708, E:11080)≥20 yaş	Genel: 22,3 (K: 29,9 / E: 12,9)
Türkiye Erişkin Kalp Sağlığı ve Hipertansiyon Araştırması ve Risk Faktörleri (TOHTA)/Yumuk ve ark.	Türkiye/ 1999-2000	23888 (K: 6969, E: 169191)≥20 yaş	Genel: 19,4 (K: 24,3 / E: 14,4)
Türkiye Erişkin Kalp Sağlığı ve Hipertansiyon Araştırması ve Risk Faktörleri (TEKHARF)/Onat ve ark.	6 il/2000 6 il/2003	3681≥30 yaş 2269≥30 yaş	(K: 43,0 / E: 21,1) (K: 44,2 / E: 25,2)
Balçova Kardiyovasküler Hast Çalışması/Ünal ve ark.	Balçova/2007	16080 (K: 10528, E: 5552)≥30 yaş	Genel: 39,1 (K: 44,2 / E: 29,4)
Türkiye Sağlık Araştırması (TUIK)	Türkiye/2008 Türkiye/2010 Türkiye/2012	≥15 yaş	Genel:15,2 (K:18,5 / E: 12,3) Genel:16,9 (K: 21,0 / E: 13,2) Genel:17,2 (K: 20,9 / E: 13,7)
Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA)	81 il, 600 merkez/2010	4853 (K: 3038, E: 1815)≥19 yaş	Genel: 30,3 (K: 41,0 / E: 20,5)
TURDEP-II/Satman ve ark.	15 il, 540 merkez/2010	26499 (K: 16696, E: 9327)≥20 yaş	Genel: 31,2 (K: 44,0 / E: 27,0)
Doğan ve ark.	Afyonkarahisar/2010	1947≥18 yaş	Genel: 31,7 (K: 39,8 / E: 20,7)
Kutlutürk ve ark.	Tokat/2011	1095 (K: 554, E: 541)≥18 yaş	Genel: 23,4 (K: 33,6 / E: 12,9)
Aydın ve ark.	Melen/2012	2222 (K: 1418, E: 804)/Ort. 50 yaş	Genel: 43,3 (K: 53,1 / E: 26,9)
Ustu ve ark.	Tokat/2012	5162 (K: 1885, E: 3277)≥18 yaş	Genel: 29,5 (K: 22,3 / E: 33,6)

*TEMĐ Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu(2019)

TURDEP-I Çalışması'ndan 12 yıl sonra, aynı merkezlerde yapılan TURDEP-II Çalışması'nda ise obezite sıklığı, genel toplumda %35 (kadın %44, erkek %27) bulunmuştur. Obezite prevalansı kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 oranında artmıştır (Şekil 1)[21].

Saha çalışması 2010 yılında tamamlanan 'Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması'nda da TURDEP-II çalışmasına yakın sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmada 18 yaş üstü yetişkinlerde obezite prevalansı %30.3 (kadın %41, erkek %20.5), morbid obezite sıklığı %2.9 (kadın %5.3, erkek %0.7) bulunmuştur[21].



Şekil 1. TURDEP-I'den TURDEP-II'ye yaş grubu ve cinsiyete göre obezite prevalansının değişimi.*

*TEM D Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu(2019)

2.1.3. OBEZİTENİN ETİYOLOJİSİ

Obezite aşırı kalori alımı ve yetersiz kalori harcaması ile karakterize kompleks, multifaktöriyel bir hastalıktır. Kilo alımı, kalori alımı enerji harcamasını aştığında ortaya çıkar. Genetik ve çevresel etkiler de dahil olmak üzere birçok faktör, obezitenin gelişimine katkıda bulunabilir[22].

2.1.3.1. Genetik Nedenler

İnsan genom çalışmalarında obezite ile ilgili 140'tan fazla gen bölgesi tespit edilmiştir. Aynı çevrede yaşayıp aşırı kalori alanlar ve sedanter yaşam tarzında olanların bir kısmında obezite olmasına rağmen bir kısmında olmaması obezite ve genetik ilişkiyi açıklayabilir[22].

Obezitede genetik faktörlerin rolü tam belirlenememiştir. Obezitenin monogenik formunu oluşturan insan genleri ikiye ayrılır. Birinci grupta leptin, leptin reseptörü ve proopiomelanokortin (POMC) prohormonu kodlayan genler vardır. İkinci grupta ise, Melanokortin 4 Reseptörünü (MC4R) kodlayan gendeki mutasyonlar bulunmaktadır. Bu mutasyonlar sendromik olmayan obezite ile ilişkilidir. MC4R geni mutasyonu, en yaygın görülen obezite geni mutasyonu olup, obezite olgularının % 1-4'ünü içerir[23].

Obezite sendromlarına neden olan genler ve fenotipik özellikleri Tablo 2'de sunulmuştur[23].

Obezite ile ilişkili genetik sendromlar Tablo 3'te sunulmuştur[24].

Tablo 2. Obezite sendromlarına neden olan genler ve fenotipik özellikleri.

Genler	Kalıtım Şekli	Obezite	İlişkili Fenotip
LEPTİN	Resesif	Doğumdan itibaren	Gonotropin ve Tirotropin yetersizliği
LEPTİN RESEPTÖR	Resesif	Doğumdan itibaren	Gonotropin, tirotropin, somatotropin yetersizliği
POMC	Resesif	Doğumdan sonraki ilk aydan itibaren	ACTH yetersizliği, hafif hipotiroidi, kızılımsı sarı saç
PC1	Resesif	Doğumdan sonraki ilk aydan itibaren	Gonotropin ve kortikotropin yetersizliği, hiperproinsüline-mi, diğer bağırsak peptidlerinde fonksiyon bozukluğu
MC4R	Dominant	Erken dönem	Çeşitli fenotipler

Tablo 3.Obezite ile ilişkili genetik sendromlar.

Sendrom
Prader-Willi
Barder-Biedl
Laurence-Moon
Biernacki sendromu II
Alstrom
Schinzel
Stein-Leventhal
Karbonhidrat eksikliği olan glikoprotein sendromu Tip I
Cohen
Kısa boylu obezite
Albright herediter osteodistrofi
Borjeson
Saf Sertoli hücreli germlinal hücre aplazisi sendromu
Jinekomiasti ve obesite ile seyreden mental retardasyon, X-linked,
Simpson dismorfisi

İştah arttırıcı bir nöropeptid olan agouti benzeri peptid geni (AgRP) beyinde hipotalamusun arkuat nükleusunda, aynı zamanda testis ve adrenal bez gibi perifer dokularda da bulunmakta olup, besin alımı ve enerji dengesinin düzenlenmesinde ana role sahiptir. AgRP aktivitesinin en iyi belirlenen yönü ilgili proteinin besin alımını arttırıcı ve güçlü iştah arttırıcı etkisinin bulunmasıdır[25].

2.1.3.2. Beslenme Alışkanlıkları

Beslenme; sağlığın korunması, geliştirilmesi ve yaşam kalitesinin artırılması için vücudun gereksinimi olan besin öğelerinin yeterli ve uygun zamanda bilinçli olarak tüketilmesidir. Yeterli ve dengeli beslenme, bireyin sağlıklı yaşaması, ekonomik ve sosyal yönden gelişmesi, refah düzeyinin artması için temel koşullardan biridir. Bilim ve teknoloji alanındaki ilerlemeler ve ekonomik gelişme, yetersiz beslenme ile ilgili sağlık sorunlarının azalmasına neden olurken, aşırı beslenme ve fazla enerji alımına ilişkin sorunların da ortaya çıkmasına neden olmaktadır[26].

Yetersiz meyve ve sebze tüketimi, yüksek tuz alımı, düşük tahıl tüketimi ve düşük balık tüketimi gibi sağlıksız beslenme alışkanlıkları ile birlikte fiziksel aktivite azlığının küresel hastalık yükünün %10'unu oluşturduğu düşünülmektedir[27].

Türk halkının beslenme alışkanlıklarına bakıldığında, temel besin ekmek ve diğer tahıl ürünleridir. Günlük enerjinin ortalama %44'ü sadece ekmekten, %58'i ise

ekmek ve diğer tahıl ürünlerinden sağlanmaktadır. Yıllar içerisinde besin tüketim eğilimi incelendiğinde ekmek, süt-yoğurt, et ve ürünleri, taze sebze ve meyve tüketiminin azaldığı; kurubaklagil, yumurta ve şeker tüketiminin ise arttığı söylenebilir[28].

Beslenme sağlığın temel belirleyicisidir. Günümüzde birçok kronik hastalığın beslenme ve yaşam biçimi etmenleri ile bağlantılı olduğu bilinmektedir. Beslenme etmenleri ile yaşam biçiminin; obezite ve diyabet hastalığı oluşumunda, kardiyovasküler hastalık ve kanserlerde artan risklere bağlı ölümlerde, osteoporoz ve yaşlılarda osteoporoz sonucu görülen kalça kırıkları gibi sonuçların oluşumunda etkili oldukları bilinmektedir[28].

2.1.3.3. Fiziksel Aktivite

Hareketsiz yaşam tarzı günümüzde önemli sağlık problemlerini de beraberinde getirir. Çağımızın modern yaşam şekli, iş koşulları ve işyerlerinde teknoloji kullanımının bedensel enerjinin yerini alması günümüzde hareketsiz hayat tarzına geçişte baş rolü oynayan etkenlerdir. Sedanter yaşam tarzı ekonomik olarak gelişmiş toplumlarda daha yüksek oranda görülmektedir. Teknoloji gelişimi ile işlerin daha az fiziksel aktivite ve enerji harcanarak yürütülmesi, bilgisayar karşısında daha fazla zaman geçirme, bedenin kullanamadığı enerjiyi yağ olarak biriktirmesine neden olmaktadır. Bu da başta obezite olmak üzere bir çok metabolik ve kalp-dolaşım hastalığına yakalanma riskini arttırmaktadır[29].

2.1.3.4. Çevresel Faktörler

Yaş, cinsiyet, doğum sayısı, evlilik, sigarayı bırakma, alkol tüketimi, teknolojik gelişimle birlikte sedanter yaşam, fastfood tarzı hızlı ve yüksek kalorili gıdaların tüketiminin yaygınlaşması obezite gelişimini etkileyen çevresel faktörler arasında sayılabilir[24].

Obezite gelişiminde ailenin eğitim ve gelir düzeyi, çocuğun ve ailesinin beslenme alışkanlıkları, diyet bileşimindeki farklılıklar ve aktivite düzeyi önemli risk faktörleridir. Fiziksel aktivite ve beslenme alışkanlıkları üzerinde aile ve etnik faktörlerin önemli bir rolü vardır. Çalışmalar beslenme şeklinin, sedanter yaşam biçiminin ve fazla yeme isteğinin aileden gelen alışkanlıklardan kaynaklı olabileceğinin göstermektedir. Ailedeki eğitim düzeyinin düşmesiyle çocuklarda obezitenin görülme sıklığının arttığı görülmüştür. Gelişmiş ülkelerde obezitenin

düşük sosyoekonomik gruplarda ve kalabalık ailelerde daha sık olması bu kesimde beslenme ve sağlıkla ilgili bilgi eksikliğine, aktivite azlığına, yüksek enerjili besinlerin ucuzluğuna ve uygun besin bulabilme olanaklarının kısıtlı olmasına bağlanmaktadır[30].

2.1.3.5. Nöroendokrin Nedenler

Endokrin nedenler obezite etiyolojileri içinde en az rastlanan nedenler olmakla birlikte altta yatan bozukluğun tedavisi obezitenin de düzelmesine yol açtığı için önem taşır. Hayvan çalışmalarında hipotalamusun ventromedial bölgesindeki lezyonların hiperinsülinizm, hiperfaji ve obeziteye neden olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda bu bölgenin tümör, travma, iltihap gibi lezyonlardan etkilenmesi hipertrofik tipte bir obeziteye neden olmaktadır. Cushing sendromunda santral tipte bir obezite söz konusudur. Hiperinsülinizm durumunda insülinin adipotropik metabolik etkisinin yanı sıra iştah artışına bağlı gıda alımının artması obeziteye neden olmaktadır. Hipotiroidide katabolik aktivitenin azalması ve miksödem gelişimi kilo artışına neden olur[24].

2.1.3.6. İlaçlar

İlaç kullanımı sırasında sık görülen yan etkilerden biri de kilo artışıdır. Bazı ilaçların iştah merkezindeki nörotransmitterleri etkileyerek enerji harcamasını kısıtlayarak obeziteye neden olabileceği söylenmektedir.

Obeziteye neden olabilen bazı ilaçlar[16]:

- Bazı antidepresanlar (Trisiklikler, monoaminooksidaz inhibitörleri, paroksetin ve mirtazapin)
- Kronik psikoz ve bipolar bozuklukların tedavisinde kullanılan ajanlar (Antipsikotikler, nöroleptikler ve lityum)
- Antidiyabetikler (İnsülin, sülfanilüreler, meglitinidler ve tiyazolidinedionlar)
- Steroid hormonlar (Kortikosteroidler, progestasyonel steroidler, hormonal kontraseptifler)
- Antiepileptikler (Valproat, gabapentin, pregabalin, karbamazepin)

2.1.3.7. Psikolojik Durum

Kötü beslenme, yetersiz aktivite ve yetersiz uykunun psikososyal stres üzerindeki olumsuz etkilerine ek olarak psikososyal stres de aşırı kilo alımına katkıda bulunabilir. Çeşitli stresörler genellikle kilo alımı, yüksek beden kitle indeksi ve kötü

gıda seçimi ile ilişkilidir. Kişi strese maruz kaldığı zaman ne kadar kilo aldığı; stresin yoğunluğu, stresin süresi ve stresli zamanlardaki gıda türü seçimine bağlıdır. Artmış kortizol düzeyleri abdominal bölge çevresinde kilo alımına neden olur[31].

Yapılan ulusal ve uluslararası çalışmalarda obezite tedavisi için başvuranların psikososyal desteğe ihtiyacı olduğu bildirilmektedir. Obez bireylerde gözlenen düşük benlik saygısının ve olumsuz beden algısının obezitenin bir sonucu mu yoksa bir sebebi mi olduğu bilinmemektedir[32].

2.1.4. OBEZİTE TİPLERİ

Obezite yağ dokusu dağılımına göre iki şekilde sınıflandırılır.

2.1.4.1. Jinoid Tip Obezite

Gluteal bölge ve femur üzerinde yağ birikimine; jinoid tip, kadın tipi, periferik tip, armut tipi veya femoral obezite denilmektedir[33].

2.1.4.2. Android Tip Obezite

Abdominal bölgede yağ birikimine; android tip, erkek tipi, santral, abdominal, elma tipi veya visseral obezite denilmektedir[33].

2.1.5. OBEZİTENİN TANISI VE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Obezitenin değerlendirilmesinde vücut yağ dokusu ile diğer dokuların oranlarının bilinmesi önemlidir. Vücut yağ miktarını ve dağılımını değerlendirmek için kullanılan, uygulanabilirliği, maliyeti ve doğruluk dereceleri farklı çeşitli yöntemler bulunmaktadır[24]. Erişkinlerde obezitenin ölçülmesi için biyoelektrik impedans analizi, dual enerji X-ray absorpsiyometre gibi vücut yağımı objektif şekilde ölçen sistemler kullanılabildiği gibi; deri kıvrım kalınlığı ölçümü, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı gibi antropometrik ölçümler de kullanılmaktadır[34].

2.1.5.1. Beden Kitle İndeksi (BKİ)

Obezite taraması beden kitle indeksi ve bel çevresi ölçümüyle başlar. BKİ ölçümü kolay, güvenilir, obeziteye bağlı artmış mortalite ve morbidite riskini belirlemede kullanılabilir[17]. BKİ vücut yağ miktarının genel bir göstergesi olup yağ dağılımı hakkında bilgi vermez[24]. Yağlanmayı direk olarak ölçmese de obezitenin ölçümünde yaygın olarak BKİ kullanılmaktadır. BKİ bireyin vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m²) karesine bölünmesi ile elde edilebilen bir

değerdir. DSÖ tarafından BKİ'ne göre obezite sınıflaması Tablo 4'te izlenmektedir[35].

Tablo 4.Beden kitle indeksi değerlerine göre obezite sınıflaması.

Zayıf	<18,5
Normal	18,5-24,9
Fazla Kilolu	25-29,9
Obez	≥30
Obez Sınıf 1 (Hafif)	30-34,9
Obez Sınıf 2 (Orta)	35-39,9
Obez Sınıf 3 (Ağır=morbid obez)	≥40

2.1.5.2. Bel Çevresi

Obezitenin diğer bir önemli boyutu da vücuttaki abdominal yağlanmadır. Abdominal yağlanmayı ve dolayısıyla obeziteyi değerlendirmek için kullanılabilir diğer bir ölçüm metodu da bel çevresi ölçümüdür. Bel çevresi ölçümü ile intraabdominal yağlanma miktarı iyi bir korelasyon göstermektedir[21]. Bel çevresi hasta ayakta iken süperior iliyak çıkıntılar ile en alt kaburganın orta noktasından ölçülmelidir[36]. Türk toplumu için TEMD obezite-lipid metabolizması-hipertansiyon çalışma grubunun verilerine göre erkeklerde ≥ 100 cm, kadınlarda ≥ 90 cm olması abdominal obezite kriteri olarak önerilmiştir[21].

2.1.5.3. Bel/Kalça Oranı

Vücut yağının abdominal bölgede ve iç organlarda toplanması Tip 2 DM, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı ile yakın ilişkili olan insülin direncine yol açmaktadır. Yağın ekstremitelerde ve gluteofemoral bölgede toplandığı obezite de ise bu hastalıklar için risk daha düşüktür. Bu nedenle obeziteye bağlı riskin değerlendirilmesinde Bel/Kalça oranı önemlidir. Erkeklerde 0.95, kadınlarda 0.8 üzerindeki değerler abdominal obezite lehinedir[24].

2.1.5.4. Deri Kıvrım Kalınlığı Ölçümü

Deri kıvrım kalınlığı ölçümlerinin prensibi deri altı yağ deposunun büyüklüğünü belirlemek, bu değerden toplam vücut yağını hesaplamaktır. Ölçüm olarak sıklıkla triseps ve subskapular ölçümler kullanılmaktadır[37]. Triseps bölgesinden yapılan ölçümlerde erkeklerde 19 mm üzeri, kadınlarda 30 mm üzeri

değerler, subskapular bölgede erkeklerde 22 mm üstü, kadınlarda 27 mm üstü değerler obezite lehinedir[24].

2.1.5.5. Vücut Yağ Oranı

Normal vücut yapısında kadınlarda daha fazla olmak üzere belli oranda yağ dokusu bulunmaktadır. Vücut kitlesi, yaş ve cinsiyet değişkenleri üzerine geliştirilen bir formül ile Vücut Yağ Oranı (VYO) yaklaşık olarak belirlenebilir[24]. $VYO=1.2(\text{Beden Kitle İndeksi})+0.23(\text{Yaş})-10.8(\text{Kadın için } 0/\text{Erkek için } 1)-5.4$

Obezite vücut yağ oranının ortalama olarak erkekte %25, kadında ise %35'in üzerinde olmasıdır[24].

2.1.5.6. Biyoelektirik İmpedans Analizi (BIA)

Vücut kompozisyonunu değerlendirmede kullanılan diğer bir yöntemdir. Doku yatağına elektrotlar aracılığı ile değişik frekanslarda alternatif akımlar verilir ve akımın voltajındaki düşme 'impedans' olarak tespit edilir. Düşük değişken akımın vücuttan geçirilmesi ile ölçümler yapılır. Alkol kullanımı, fiziksel aktivite, oda sıcaklığı, açlık ölçümleri etkilemektedir[17].

2.1.5.7. Total Vücut Potasyum Ölçümü

Vücuttaki tüm potasyum yağsız kütleye aittir. Vücut potasyum miktarı radyoaktif yöntemle ölçülmekte, yağsız dokunun potasyumu emmemesi sebebiyle kas kitlesi hesaplanmakta sonrasında yağsız vücut kitlesinden çıkarılmaktadır. Deneysel amaçla kullanılmaktadır. İnsanda kullanımı daha kısıtlıdır[17].

2.1.5.8. Dual Enerji X-ray Absorpsiyometri (DEXA)

Hem vücut hem de bölgesel vücut kompozisyonunu belirlemek için kullanılan, hızlı, noninvaziv, hasta uyumu yüksek ve hastayı 5 milirem'den daha az radyasyona maruz bırakan DEXA yöntemi pediatrik testler dahil birçok kişide kullanılabilir. Serbest yağsız doku, kemik ve yağ dokusu ölçülebilmektedir[38]. Pahalı olması, standardizasyonun güçlüğü ve 150 kg üzeri olan kişilerde kullanılamaması yöntemin dezavantajlarıdır[24].

2.1.5.9. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Maliyetleri oldukça yüksek olan bu yöntemler pratikte kullanılmamaktadır. Üç boyutlu ölçüm yaparak vücut yağ kitlesini belirledikleri gibi yağ dağılımı hakkında da bilgi verirler[24].

2.1.6. OBEZİTENİN TEDAVİSİ

DSÖ obeziteyi dünya çapında bir salgın olarak tanımlamaktadır ve obezitenin tedavi edilebilir, önlenebilir bir sağlık sorunu olduğunu öne sürmektedir. Türkiye Halk Sağlığı Kurumuna göre obezitenin tedavi yolları; tıbbi beslenme(diyet) tedavisi, egzersiz tedavisi, davranış değişikliği tedavisi, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedavidir[39].

2.1.6.1. Tıbbi Beslenme (Diyet) Tedavisi

Obezitenin tedavisinde tıbbi beslenme tedavisi anahtar rol oynamaktadır. Vücut ağırlığının, boya göre olması gereken düzeye indirilmesi hedeflenmelidir. Başlangıçta 6 ayda %5-10 kilo kaybı hedeflenmelidir. Kilo kaybı için günlük alınan kalori miktarı azaltılmalıdır. Genel olarak kadınlar için 1000-1200 kkal/gün, erkekler için 1200-1600 kkal/gün enerji veren diyet listeleri uygundur[35].

Günlük enerjinin %15'i proteinlerden, %25-30'u yağlardan, %55-60'ı karbonhidratlardan karşılanmalıdır. Şeker gibi basit karbonhidratlar azaltılmalı, nohut, mercimek, kuru fasulye gibi kuru baklagiller ile tam tahıl ürünleri bulgur vb. tüketimi arttırılmalıdır. Lif miktarı 25-30 gr/gün olmalıdır. Sebzeler, meyveler, kepekli un ve kepekli ürünler doğal posa kaynaklarıdır. Diyetle tuz alımı <5 gr/gün olmalıdır. Günlük en az 2-3 litre sıvı tüketilmelidir[35].

2.1.6.2. Egzersiz Tedavisi

Kişinin aldığı kalori miktarının artmamasına karşın, fiziksel aktivite düzeyinde azalmanın obeziteye neden olduğu düşünülmektedir. Bu durum kalori alımının kısıtlanmasından ziyade, alınan kalorilerin harcanmasında sorun olduğunu gösterir. Ancak kalori kısıtlaması yapmadan orta derecede yapılan fiziksel aktivitenin kilo vermede çok etkili bir yöntem olmadığı da gösterilmiştir[40].

Obezlerde egzersiz programlarına haftada üç gün 20 dk ile başlanmalı, daha sonra 30-60 dk'ya çıkılmalı ve mümkünse haftanın her günü yapılmalıdır. Günde 100-200 kcal, haftada toplam 1000 kcal enerji harcatan egzersizler seçilmelidir. Egzersiz tedavisi; özellikle bel, diz veya topuk ağrısı olanlarda eklemler üzerine yük binmeyecek şekilde düzenlenmelidir. Etkili kilo vermek için fiziksel aktivite mutlaka kalori kısıtlaması ile birlikte izlenmelidir. Ana kas gruplarını çalıştıran 8-10 tekrarlı bir veya iki set ağırlık kaldırma egzersizleri de haftada bir-iki gün eklenebilir.

Obezler için yapılabilecek en kolay aktivite yürüyüştür. Mutlak suretle yaşam tarzı değişiklikleri yapılmalı, araç kullanımı yerine yürümeleri, asansör kullanımı yerine merdiven kullanmaları önerilmelidir[40].

2.1.6.3. Davranış Değişikliği Tedavisi:

Fiziksel aktiviteyi arttırmakla birlikte sağlıklı beslenme önerilerine uyma zorluğu yaşayan kişilerde uyumu arttırmak için davranış tedavilerinden yararlanılması önerilmektedir. Vücut ağırlığının kontrolünde davranış değişikliği tedavisi, fazla ağırlık kazanımına neden olan beslenme ve fiziksel aktivite ile ilgili olumsuz davranışları olumlu yönde değiştirmeyi veya azaltmayı, olumlu davranışları ise pekiştirerek yaşam biçimi haline getirmeyi amaçlayan bir tedavi şeklidir. Davranış değişikliği programı kendini izleme, uyaranların kontrolünü sağlama, kendini ödüllendirme tekniği olmak üzere üç bileşeni içermektedir. Bu bileşenler, aşırı yeme isteğini ortadan kaldırma, yenilenlerin miktarını azaltma, düzenli öğün yemeyi ve yaşam biçimine ilişkin davranış değişikliği kazandırmayı amaçlamaktadır[41].

2.1.6.4. Farmakolojik Tedavi

Yaşam tarzı değişikliği, obezite tedavisinin temel taşıdır, ancak ilaçlar kilo kaybını sürdürmek ve yardımcı olmak için ek maddeler olarak eklenebilir. Farmakoterapinin etkinliği ilk 3 aydan sonra değerlendirilmelidir. Elde edilen kilo kaybı yeterli ise (diyabetik olmayanlarda >%5 kilo kaybı, diyabetli hastalarda >%3 kilo kaybı) tedaviye devam edilmelidir. Tedaviye gereken cevabı vermeyen kişilerde, tedavi durdurulmalıdır. Altı ayın sonunda %5-15'lik bir kilo kaybı, komorbid hastalıklarda iyileşme sağlayan bir hedeftir[42].

2.1.6.4.1. Obezite Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

2.1.6.4.1.1. Orlistat: Orlistat, mide ve ince barsaklarda yağ yıkımının olduğu bölgelerde spesifik ve direk etki gösteren antiobezite ilaçları grubundandır[43]. Barsak lümeninde yağın emilimini azaltan bir pankreatik lipaz inhibitörüdür. Oral alınan dozun, tamamına yakını feçes ile atılmakta %1'den azı emilmektedir. En sık yan etkisi (%15-30) gastrointestinal sistem üzerinedir; karın ağrısı, şişkinlik, gaz, yağlı dışkılama, diyare yapabilir[42]. Hipokalorik diyeteye yardımcı olarak BKİ 30 kg/m² üzerinde veya 27 kg/m² üzerinde olup ilave risk faktörleri bulunanlara günde 3 defa 120 mg dozunda verilmelidir[43]. Orlistat; kronik malabsorpsiyon, kolestaz,

anoreksiya, bulimia ve orlistat veya bileşenlerine karşı aşırı duyarlılık durumlarında kontraendikedir[44].

2.1.6.4.1.2.Liraglutid: Dipeptidil peptidaz (DPP)-IV enzimi tarafından metabolize edilemeyen uzun etkili sentetik GLP-1 analogudur. Glukoz bağımlı insülin salınımını uyarır, glukagon yanıtını azaltır ve gastrik boşalmayı yavaşlatarak iştahı azaltır. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa’da obezite tedavisinde liraglutid günde tek doz 3 mg olarak kullanılmaktadır. Liraglutidin kullanımı iştahı azaltmakta, doyumluğu ve enerji harcanmasını arttırmaktadır[42].3731 hastanın alındığı SCALE obezite ve prediyabet çalışmasında 56 hafta boyunca günlük 3 mg liraglutid kullanan grupta %8 kilo kaybı izlenmiştir[21].Liraglutid kullanımı sırasında en sık izlenen yan etki gastrointestinal sistem üzerine olup bulantı ve kusmadır. Gastrointestinal yan etkileri genellikle geçicidir. Gebelerde, daha önce akut pankreatit geçirenlerde, bireysel veya aile öyküsünde medüller kanser öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır[42].

2.1.6.4.1.3. Metformin:Biguanid grubundaki tek ilaç olan metformin, karaciğerde glukoneogenezi inhibe eder. Barsaktan glukoz absorpsiyonunu azaltır ve iştahı kısmen baskılar. Hipoglisemi riskinin düşük olması ve kilo açısından hafif kilo kaybı etkisini olması ile obeziteye bağlı insülin direnci gelişen hastalarda kullanımına olanak sağlar[45].

2.1.6.4.1.4. Diğer İlaçlar:

Geçmişte obezite tedavisinde kullanılan, yan etkileri yada farklı nedenlerden dolayı piyasadan çekilmiş olanfentermin, fenfluramin,topiramet sibutramin, rimonabant, taranabant, lorkaserin, dietilpropion, bupropiyon, naltrekson, benzfetamin etken maddeli ilaçlar Tablo 5’te gösterilmiştir[46].

Tablo 5.Geçmişte obezite tedavisinde kullanılmış mevcut olmayan ilaçlar.

Etken madde	Mekanizma	Advers etkileri	Güncel durumu	Türkiye'deki durumu
Fentermin+fenfluramin	Fentermin:Norepinefrin salınımının artmasına bağlı iştahın baskılanması Fenfluramin:Serotonin salınımı uyarımı ve serotonin geri alımının inhibisyonu	Primer pulmoner hipertansiyon, kalp kapaklarında deformasyon	1997 yılında piyasadan çekilmiştir.	Mevcut değildir.
Fentermin+topiramet	Topiramatin iştah baskılayıcı etkisinin GABA reseptörünü aktive etmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.	Hipertansiyon, kalp ritim bozukluğu	2013 yılında ruhsatı iptal edilmiştir.	Mevcut değildir.
Sibutramin	Seçici noradrenalin/serotonin geri alım inhibitörü	Mani, panik atak, psikoz, kardiyovasküler sistem üzerine yan etkiler	2002'de EMA, 2010'da FDA tarafından yasaklanmıştır.	Mevcut değildir.
Rimonabant	Selektif kannabinoid-1 reseptör inhibitörü	Anksiyete, depresyon, intihara eğilim	2007 yılında ilk olarak Hindistan ve Avrupa ülkelerinde geri çekilmiş, Ocak 2009 tarihinde de tüm piyasadan toplatılmıştır.	Mevcut değildir.
Taranabant	Selektif kannabinoid-1 reseptör inhibitörü	Anksiyete, depresyon, intihara eğilim	Görülen advers etkiler sebebiyle çalışmalar sonlandırılmıştır.	Mevcut değildir.
Lorkaserin	5-HT2C reseptör aktivasyonu	Diyabet hastalarında hipoglisemi, bel ve sırt ağrısı, öksürük, yorgunluk	FDA tarafından 2012 yılında onaylanmıştır. ABD'de 10 ve 20 mg'lık preparatları mevcuttur.	Mevcut değildir.
Dietilpropion	Hipotalamusu stimüle ederek norepinefrin salınımını artırma	Kan basıncında ve kalp atım hızında artış	2009 yılında fentermin ile kombinasyonu FDA tarafından onaylanmıştır. Almanya'da preparatları mevcuttur.	Mevcut değildir.
Bupropiyon-naltrekson	Opioid reseptörler üzerinde inhibisyon ve alfa melanosit uyarıcı hormonun aktivasyonu	Baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk	2014 yılında FDA tarafından onaylanmıştır.	Kombinasyon olarak mevcut değildir.
Benzfetamin	Tam etki mekanizması bilinmiyor	Kardiyovasküler yan etkiler, bulantı, diyare	1960 yılında ruhsat almıştır. ABD'de 50 mg'lık tableti mevcuttur.	Mevcut değildir.

2.1.6.5. Cerrahi Tedavi

Obezitede cerrahi tedavi; tıbbi tedaviye yanıt vermeyen, BKİ>40 kg/m² olan morbid obezlerde veya BKİ 35-40 kg/m² arası olup komorbid hastalığı olanlarda uygulanabilir. Bunun için çeşitli teknikler bulunmaktadır. Bu yöntemler arasında intestinal bypass, parsiyel biliopankreatik bypass, gastroplasti, ayarlanabilir silikon mide bandı takılması, laparoskopik gastrik bant uygulaması, daha az invaziv olan ve endoskopik olarak uygulanan gastrik balon uygulaması sayılabilir[35].

2.1.7. OBEZİTENİN KOMPLİKASYONLARI

Obezite kompleks ve multifaktöriyel bir hastalıktır. Başta tip 2 diyabetes mellitus (DM) olmak üzere Kardiyovasküler hastalık (KVH), Hipertansiyon (HT), Hiperlipidemi (HL), serebrovasküler hastalık, çeşitli kanserler, obstriktif uyku apne sendromu, karaciğer yağlanması, gastroözofajiyal reflü, polikistik over sendromu, osteoartroz ve depresyon gibi birçok sağlık sorununun gelişmesine katkıda bulunmakta ve toplumların sağlık bütçeleri üzerinde büyük yük oluşturmaktadır[42].

2.1.7.1. Obezite ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Obezite, günümüzde kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır[47]. Hem kilo fazlalığı, hem de obezite kardiyovasküler hastalıktan ölüm riski ile ilişkilidir. Türkiye de kardiyovasküler risk bakımından yüksek riskli ülkeler arasındadır. Obez hastalardaki kardiyovasküler hastalıkların oluşmasında kardiyovasküler risk faktörlerindeki artışın yanı sıra hiperinsülinemi, atriyal natriüretik peptit, renin, leptin, anjiyotensin gibi hormonlar ve kalbin hemodinamik iş yükünün artışı rol oynar. Koroner kalp hastalığı, obez hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Obezitede sol ventriküler volüm, stroke volüm ve kardiyak debi artar, diyastolik fonksiyon bozulur. Kardiyak debi artışına rağmen perfüzyon düşüktür[48]. Obezite ile ilişkili olarak hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon prevelansında artış olur[1]. Obezlerde gelişen sol atriyal dilatasyona bağlı olarak atriyal fibrilasyon görülebilir. Sol ventrikül duvar kalınlaşması ve kan volümü artışı hipertansiyonu açıklayabilir. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu da obezler için karakteristiktir[49].

Dünya genelinde de ölümler en sık kardiyovasküler hastalıklar sebebiyledir. DSÖ, kan basıncı, obezite, kolesterol ve sigara kullanımının kontrolü ile KVH'ların

görülme sıklığının yarıya indirebileceğini bildirmektedir. Bu sebeple KVH açısından yüksek riskli bireylerin erken tespit edilip korunmalarının sağlanması faydalı olacaktır[50]. KVH salgınına büyük oranda yaşam tarzı değişikliği ile değiştirilebilir risk faktörleri sebep olmaktadır. Düzensiz beslenme, alkol ve sigara kullanımı, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, yüksek tansiyon, viseral obezite, fiziksel hareketsizlik ve psikososyal stres KVH riskini arttırmaktadır[51]. Koroner kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, venöz yetersizlik, hipertansiyon, kalp yetersizliği, obezite kardiyomyopatisi, kardiyak aritmiler obeziteye bağlı başlıca kardiyovasküler hastalıklardır[48].

2.1.7.2. Obezite ve Diyabetes Mellitus

Obezite, diyabetin en önemli önlenilebilir sebeplerinden biridir. Önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelen obezite tip 2 diyabetin gelişimini hızlandırmaktadır. Dünyada olduğu gibi Türkiye’de de obez insanların sayısı her geçen gün artmaktadır. Yapılan çalışmalarda kilo verme ile diyabetin önlenilebileceği veya geciktirilebileceği ortaya konmuştur[52].

Obezite oranlarındaki artış, tip 2 diyabet prevalansındaki artışta ana faktör olarak görülmektedir. Diyabet veya komplikasyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan birçok ilaç adipoziteyi artırır ve bu kısır döngüyü artırır. Obezite ayrıca diyabet yönetiminde önemli bir engel ve kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür[53].

Obezite ve diyabetin patofizyolojisi iki noktada birbirine bağlanır. Bu ortak faktörler insülin direnci ve insülin eksikliğidir. Yapılan çalışmalar diyet kaynaklı yağ alımı arttığında yağ depolanmasının da arttığını göstermektedir. Organ spesifik oksidatif hasara neden olan toksik reaktif lipid türlerinin mitokondriyal üretimi, aşamalı olarak insülin direnci gelişimine öncülük eder. Daha sonra glukoz metabolizması bozulur ve sonuçta diyabet gelişir[54].

2.1.7.3. Obezite ve Hipertansiyon

Artmış vücut ağırlığı sıklıkla artmış kan basıncı ile doğrusal bir yol izlemektedir. Tüm dünyada özellikle de endüstrileşmiş toplumlarda obezite ve hipertansiyon hızla yayılmaktadır. Hipertansif hastaların en az 1/3-2/3’ünde obezite görülmektedir. Framingham Kalp Çalışması’ndan elde edilen verilere göre, hipertansif erkeklerin %70’inin, kadınların ise %60’ından fazlasının obez olduğu

bildirilmiştir. BKİ ile kan basıncı arasındaki ilişki tuz alımından bağımsız bir durumdur. Vücut ağırlığının artışı ile kan basıncı düzeyleri arasında korelasyon görülmektedir. Örneğin 4.5 kg'lık bir vücut ağırlık artışıyla sistolik kan basıncı erkeklerde 4.4, kadınlarda 4.2 mmHg artmaktadır[55].

Obezite hipertansiyon birlikteliği 1900'lü yıllardan bu yana iyi bilinmesine karşın mekanizmalar kompleks ve multifaktöryeldir. Çok sayıda çalışmada hipertansiyonun sıvı retansiyonu ile ilgili olduğu gösterilmektedir. Sıvı retansiyonunun insülin direnci, böbrekte yapısal değişiklikler, vasküler fonksiyondaki değişimler, sempatik sinir sistemi, renin-angiotensin sistem aktivasyonu ve hipotalamo-hipofizer-adrenal aksındaki değişimlerle ilgili olduğu belirtilmiştir[56].

2.1.7.4. Obezite ve Dislipidemi

Obeziteye koroner kalp hastalığı gelişimine zemin hazırlayan çok sayıda dislipidemi tablosu eşlik eder. Bunlar arasında hiperkolesterolemi, açlık ve tokluk trigliserit düzeyleri yüksekliği, HDL kolesterol düzeyi düşüklüğü ve apolipoprotein B düzeyi yüksekliği sayılabilir. Ağırlıkta meydana gelen her %10'luk artış kan kolesterol düzeyini 10-15 mg/dL arttırmaktadır. Obez bireylerin dislipidemi riskleri normal kişiler ile karşılaştırıldığında 20-75 yaş grubunda 1.5 kat, 20-45 yaş grubunda 2 kat daha yüksek olmaktadır[57]. Kalori kısıtlaması dislipidemide düzelmeye sağlayabilir. %5-10 kilo kaybı bile kan basıncı, trigliserit, LDL-kolesterolü azaltır[56].

2.1.7.5. Obezite ve Metabolik Sendrom

Obezite sadece hipertansiyon, dislipidemi, diyabet gibi majör kardiyovasküler risk faktörleri için bir risk değil, kendisinde gelecekteki kardiyovasküler olaylar için bir risk faktörüdür. Özellikle abdominal obezite metabolik sendromun temel bileşenlerindedir[58]. Abdominal obezite insülin direncinin en önemli göstergesidir. Erişkinlerde bel çevresi beden kitle indeksine göre daha güçlü bir visseral adipozite göstergesidir[59]. Obezitede visseral adipozitlerden salgılanan leptin, rezistin, interlökin-6, tümör nekroz faktörü-a ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 gibi aktif moleküller insülin direncini artırır[60].

TEMED'nin önerdiği tanı kriterlerine göre Metabolik Sendrom tanısı için aşağıdakilerden en az biri;

- Diyabetes Mellitus veya
- Bozulmuş glukoz toleransı veya
- İnsülin direnci ve aşağıdakilerde en az ikisi;
- Hipertansiyon (sistolik kan basıncı ≥ 130 , diyastolik kan basıncı ≥ 85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl)
- Abdominal obezite (BKİ ≥ 30 kg/m² veya bel çevresi; erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm) olmalıdır[61].

2.1.7.6. Obezite ve Serebrovasküler Hastalıklar

Serebrovasküler Hastalıklar, bir beyin bölgesinin iskemi veya kanama sonucu kalıcı ya da geçici olarak etkilenmesi ve/veya beyni ilgilendiren bir ya da daha fazla kan damarının primer patolojik hasarıdır. İnme ise ani gelişen, 24 saatten fazla süren ya da bu süre içinde ölüm ile sonlanan, vasküler nedenden başka bir neden ortaya konulamayan ve fokal veya jeneralize nörolojik defisittir. Obezite, genellikle kan basıncı, kan glikozu ve serum lipitlerinin yüksekliği ile birlikte ve bunların hepsi inme için bağımsız birer risk faktörüdür. Ayrıca abdominal yağ birikimi ile birlikte santral obezite, aterosklerozla yakından ilişkilidir[62].

2.1.7.7. Obezite ve Solunum Sistemi

Obezitenin etkilediği sistemlerden biri de solunum sistemidir. Obezite; solunum fonksiyonlarını etkilediği gibi, obezite hipoventilasyon sendromu, obstrüktif uyku apne sendromu, astım, pulmoner hipertansiyon, pnömoni ve akut respiratuvar distres sendromu gibi hastalıklar için majör risk faktörlerinden biridir. Ayrıca kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile obezite arasında giderek artan güçlü bir ilişki olduğuna dair de bulgular vardır[63].

2.1.7.8. Obezite ve Sindirim Sistemi

Obezite, gastroözofagiyal reflünün bir sebebi olarak kabul edilebilir. Obeziteye bağlı artmış karın içi basıncı, bozulmuş mide boşalması, düşük özofagus sfinkter basıncı gastroözofagiyal reflüyü tetikler. Gastroözofagiyal reflü semptomlarının, eroziv özofajit ve özofagiyal adenokarsinom riski normal BKİ ile karşılaştırıldığında aşırı kilo ve obezitede arttığı gözlenmektedir[64].

2.1.7.9. Obezite ve Üreme Hastalıkları

Anovülasyon (yumurtlamama), hiperandrojenizm ve polikistik over sendromu (PKOS) obezite ve insülin direnci ile ilişkilidir. Obezitenin ayrıca gestasyonel diyabet, makrozomi, distosi ve sezeryan doğumlardaki artış ile de ilişkili olduğu saptanmıştır[31].

2.1.7.10. Obezite ve Kas-İskelet Sistemi

Obezitenin kas-iskelet sistemi üzerine etkileri osteoartrit, osteoporoz ve sistemik enflamatuvar romatizmal hastalıkları içeren geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. Obezite, gelişmiş yüksek gelirli ülkeler başta olmak üzere tüm dünya genelinde osteoartritin başlaması, progresyonu üzerine etkili majör bir risk faktörüdür[65].

2.1.7.11. Obezite ve Depresyon

Yapılan araştırmalara göre $BKİ \geq 40$ olanlarda (morbid obezler) depresyon riski artar; obezlerde depresyon daha ağır geçer ve prognozları daha kötüdür. Erişkinlerde önce obezite arkasından depresyon gelişirken çocuklarda ise önce depresyon ardından obezite geliştiği bildirilmektedir. Obez erkeklerde depresyon gelişme sıklığında bir değişiklik olmazken kadınlarda artmıştır[66].

2.2.KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Yapılan çalışmalara göre KVH'ların yüksek mortalite sebebi olduğu ve mortalitenin gelişmişlik düzeyleriyle ilişkisi olmadığı görülmektedir. Mortalite oranının yüksek olması, risk faktörlerinin belirlenerek gerekli önlemlerin alınmasını gündeme getirmektedir. Bu risk faktörleri arasında yaş, aile öyküsü, sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyinin yüksek, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinin düşük olması, diyabetes mellitus (DM) ve fiziksel inaktivite gibi faktörler yer almaktadır. Ayrıca kadınlarda menapoz, hormon replasmanı, oral kontraseptif kullanımı ile her iki cinsiyete özgü olarak; alkol kullanımı ve stres gibi faktörler de KVH gelişimine katkıda bulunabilir. Bu risk faktörlerinden, aile öyküsü varlığı, yaş ve cinsiyet değiştirilemeyen risk faktörleridir. Değiştirilebilir risk faktörlerinin kontrol altına alınması ile koroner kalp hastalıkları, inme ve tip 2 diyabetin %80 oranında önlenebileceği gösterilmiştir[67].

2.2.1.KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

2.2.1.1.Sigara Kullanımı

Sigara bulaşıcı olmayan hastalıkların ve önlenebilir ölümlerin en önemli nedenidir. Tüm nedenlere bağlı ölümlerin erkeklerde %16'sı kadınlarda ise %7'si sigaraya bağlıdır. Sigara iskemik kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar için en önemli değiştirilebilir risk faktörlerinden birisidir. Günde bir adet sigara içilmesi bile miyokart enfarktüsü riskini arttırmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin yaklaşık %11.4'ünün sigaraya bağlı olduğu düşünülmektedir[68]. Sigara kan basıncı ve kalp hızında yükselmeye sebep olarak, periferik damar direnci ve katekolamin salınımını arttırmaktadır. Koroner arterlerde akıma bağlı dilatasyonu azaltırken, kanda pıhtılaşma eğilimini arttırmaktadır. Solunan dumanda bulunan reaktif oksijen radikalleri plazma LDL' i okside eder; okside LDL, arterlerin intimasından damar duvarına monosit adezyonu ile enflamatuvar süreci başlatır, bu da aterosklerozla sonuçlanır. Sigaranın bırakılması ve kişilerin maruziyetten kaçınmaları primer korumada en önemli hedef olmalıdır[69].

2.2.1.2. Diyabetes Mellitus

Diyabet en önemli kardiyovasküler risk faktörleri arasındadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde diyabet sıklığı hızla artmaktadır. Diyabet sıklığının giderek yükselmesinin en önemli nedenleri fazla kilo ve obezitenin artması, sedanter yaşam ve toplumun yaşlanmasıdır[70]. Diyabetli bireylerde ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, multisegmenter tutulumludur, daha yaygındır. Akut koroner sendrom; aterosklerotik plakta rüptür, koagülasyon kaskadının aktivasyonu, platelet adhezyon ve agregasyonundan oluşan ortak patofizyolojik mekanizma sonucu oluşmaktadır. Yaşı ≥ 45 olan erkek ve yaşı ≥ 50 olan kadın diyabetikler, yaşı >40 olan, diyabet süresi >15 yıl veya HT tanısı olan diyabetliler yüksek riskli kabul edilmeli, kardiyovasküler koruma programına öncelikli olarak alınmalıdır[69].

2.2.1.3. Hipertansiyon

Kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin %45'inden, inmeye bağlı ölümlerin %51'inden hipertansiyon sorumludur. Erişkinde hipertansiyon prevalansı %35-46 arasında bildirilmektedir. Hipertansiyon prevalansı yüksekliğinin sebebi toplumda yaşlı nüfus artışı, obezitenin artışı ve diyetle tuz alımının fazlalığı ile

ilişkilendirilmektedir. Hipertansiyon önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır[71].

Genel popülasyonda kan basıncı düzeyine göre sınıflandırma Tablo 6 'da gösterilmektedir[71].

Tablo 6.Kan basıncı düzeyine göre hipertansiyon sınıflandırması.

Kategori	Sistolik		Diastolik
Normal	<120	ve	<80
Artmış	120-139	ve/veya	80-89
Hipertansiyon	≥140	ve/veya	≥90
Evre 1 HT	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 HT	≥160	ve/veya	≥100

*2019 Hipertansiyon Uzlaşı Raporu

Hipertansiyon büyük arterlerde ateroskleroza hızlandırmaktadır. Kronik kan basıncı yüksekliği endotel hücrelerinde değişikliğe, düz kas hücrelerinde büyüme ve yeniden şekillenmeye ve pulsatil kan akımına bağlı olarak damar hasarına neden olur[69]. Hipertansiyon tedavisi ile koroner arter hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği ve inmede azalma meydana geldiği çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir[70].

2.2.1.4. Dislipidemi

Kanda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri yükseldikçe KVVH riski artar. LDL kolesterol plazmadan dokulara kolesterol, kolesterol esterleri ve fosfolipid taşınmasından sorumlu esas lipoproteindir. Genel olarak iskemik kalp hastalıklarının 1/3'i yüksek kolesterol değerleriyle ilişkilidir. Birçok çalışma LDL kolesterolün düşürülmesinin KVVH'dan korunmada önceliği olması gerektiğini kabul etmektedir. Plazma HDL kolesterol düzeyi ile koroner olay gelişme riski arasında güçlü negatif korelasyon varlığı gösterilmiştir. Serum LDL düzeyinin; <100 mg/dl olması optimal (yaşam boyu koroner arterhastalığı riski çok düşük), >190 mg/dl olması ise çokyüksek risk grubu olarak çalışmalarda belirlenmiştir. Dislipidemili hastaların çoğu semptom vermez[69].

2.2.1.5. Yaş ve Cinsiyet

Yaş, kalp ve damar hastalıkları için önemli bir risk faktörüdür. Koroner kalp hastalığı insidans ve prevalansı yaş ile birlikte artmaktadır. Erkeklerde 45 yaş ve üzeri, kadınlarda 55 yaş ve üzeri olmak önemli bir risk faktörüdür[69].

Kadınlar, erkekler kadar kalp ve damar hastalıklarından etkilenmekte, ancak kadınlarda hastalık erkekler göre 7-10 yıl daha geç ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalara göre kadınlar erkeklerden kalp krizi, kardiyovasküler ölüm, inme, kalp yetmezliği gibi tüm majör kardiyovasküler sonlanım noktalarında ortalama %20 daha az riske sahiptir[69].

2.2.1.6. Aile Öyküsü

Birçok çalışmada kalp ve damar hastalığı gelişmesinde en önemli faktörlerden birinin de pozitif aile öyküsü varlığı olduğu tespit edilmiştir. Aile öyküsü, birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce KVH bulunma öyküsüdür[69].

2.2.2. KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİ HESAPLAMA MODELLERİ

1930'lu yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin sıklığında belirgin artış gözlenmesi üzerine halk sağlığı servisi kalp hastalığı gelişimine neden olan faktörlerin bulunmasına yönelik bir çalışma başlatılmasını istemiştir. Bunun üzerine Framingham Kalp Çalışmasının planları yapılmış ve 1949 yılında Massachusetts eyaletinin Framingham yerleşkesinde yaşayan 5209 sağlıklı birey ilk muayeneleri yapıp yaşam biçimleri sistematik olarak sorgulandıktan ve kan örnekleri çalışıldıktan sonra yıllar sürececek bir takip programına alınmışlardır. Yıllar süren takip sonucu koroner hastalıkların çok sayıda faktörün etkisiyle geliştiği belirlenmiştir. Elli yılı aşkın süredir devam eden bu çalışma kalp damar hastalıklarına ait risk faktörlerinin tanımlanması ve önleme stratejilerinin belirlenmesi adına dünya tıp tarihinde çok büyük bir mesafe kat edilmesine aracı olmuştur[72].

Bir kalp damar hastasında dikkati çeken nokta sıklıkla çok sayıda risk faktörünün bir arada bulunmasıdır. Risk faktörlerinin bir araya gelmesi sonucunda ortaya çıkan risk, ayrı ayrı bulunmalarından kaynaklanan riskin toplamından daha

büyükür. Risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu faktörlerin KVH gelişimindeki katkısının bilinmesi orta vadedeki (10 yıl) KVH gelişim riskinin tahmin edilmesini mümkün hale getirmiştir[72].

Günümüzde bireysel toplam KVH riski değerlendirmesinin kolaylaştırılması amacıyla çok sayıda algoritma tanımlanmıştır. Bunların çoğunda yaş, cinsiyet, kan basıncı, sigara, diyabet varlığı ve lipit değerleri esas alınmaktadır. Ayrıca, antihipertansif tedavi, hs-CRP, ailede genç yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü, sosyal yoksunluk ve hemoglobin A1c düzeyleri gibi bir takım ek risk faktörlerine odaklanan, görece yeni skorlama sistemleri de bulunmaktadır[4]. Bu tür eklemelerin ancak orta derecede riskli grupta bir anlamı olabileceği öne sürülmektedir. Bir risk hesaplama sisteminin klinik açıdan yararlı olabilmesi için kolay uygulanabilir olmalı, güncel epidemiyolojik verilere dayanıyor olması gerekir[73].

Çok sayıda risk hesaplama sistemi vardır. Bunlar içinde en eskisi ve en sık kullanılanı Framingham sistemidir. Diğer bilinen ve kullanılan sistemler SCORE, PROCAM, QRISK, Reynolds Risk Score, PRCAE ve diğer çeşitli ulusal risk hesaplama sistemleri sayılabilir[73].

2.2.2.1. Framingham Risk Hesaplama Sistemi

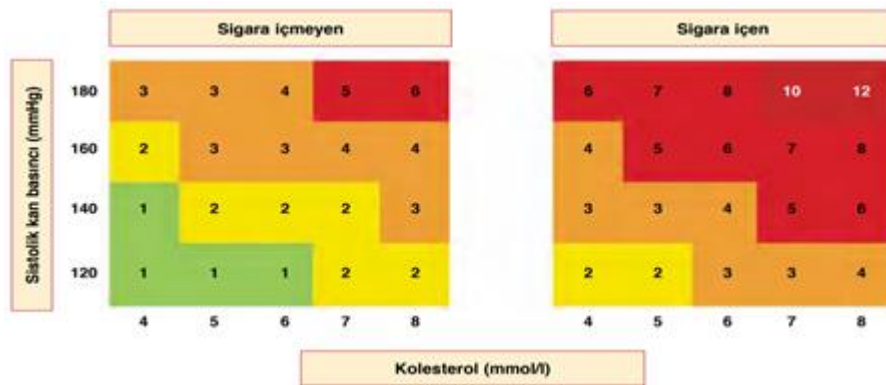
Amerikan Kalp Birliği (AHA), Framingham çalışması verilerine dayanarak bir risk değerlendirme sistemi geliştirmiştir. Bu sistemde temel olarak cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, kan basıncı, total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri, diyabet varlığı gibi risk faktörleri yer almaktadır[73]. Belli bir bireye ait bireysel risk faktörleri girildiğinde, 10 yıllık koroner kalp hastalığı gelişme riski tespit edilebilmektedir. Hesaplanan koroner olay riski (ölümcül ve ölümcül olmayan toplamı) <%10 düşük riski, %10-20 orta riski, >%20 yüksek riski gösterir[74]. Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasına göre; toplumsal riskimiz, Framingham risk skorlamasına göre saptanan riskten birkaç kat fazladır. Framingham risk skoru tüm potansiyel risk faktörlerini içermemektedir. Farklı toplumlarda risk saptamada tutarsız sonuçlar ortaya koyduğu için güvenilirliği kısıtlıdır[75]. Ayrıca <30 yaş ve >65 yaşta kullanımı sınırlıdır[4].

2.2.2.2. SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation)

SCORE AHA'nin geliştirdiği bir risk değerlendirme sistemidir. Bireylerin 10 yıllık koroner kalp hastalığı ve inmeye bağlı gelişebilecek ölüm riskini yüzde olarak

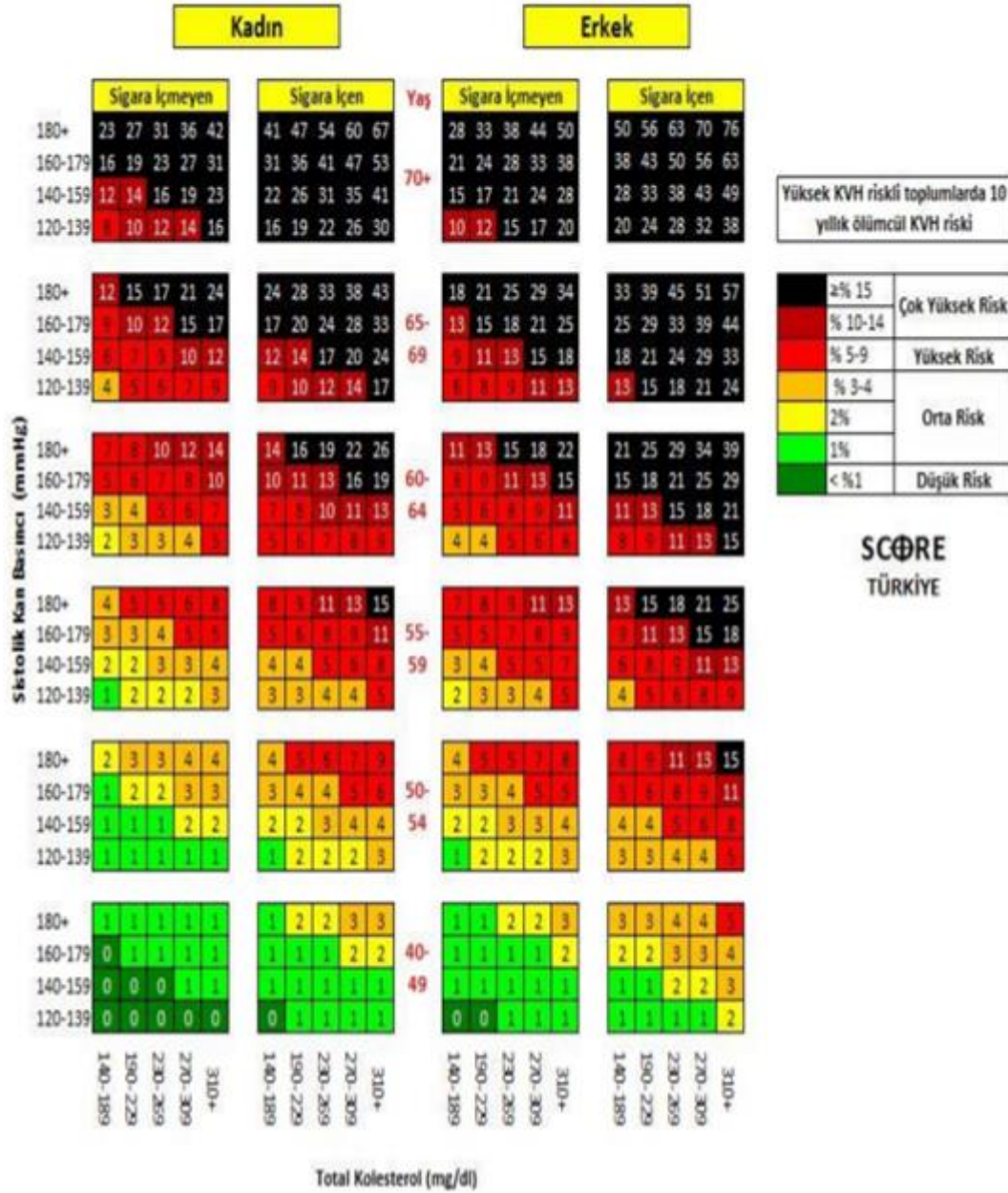
tahmin eder. Düşük, orta, yüksek ve çok yüksek risk olarak kategorize eder. Risk tahmininde 40-70 yaş aralığındaki hastaların yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, total kolesterol değeri ve sigara içme durumu bilgileri kullanılmaktadır. Risk tabloları düşük ve yüksek riskli ülkelere göre ayrı ayrı oluşturulmuştur. Ülkemiz için yüksek risk tablolarının kullanılması önerilmiştir. 'SCORE Türkiye' adıyla Türkiye Kardiyoloji Derneği tarafından düzenlenen tablolar resmi internet sitesinde yayımlanmıştır. Saptanan risk yüzdesi %1'den düşük ise düşük riskli, %1-4 ise orta riskli, %5-9 ise yüksek riskli, %10 ve üzeri ise çok yüksek riskli kabul edilir[50]. Komplike diyabeti bulunan kişiler, ciddi kronik böbrek hastalığı (GFR<30 ml/dk/1.73m²) bulunan kişiler, klinik olarak veya görüntüleme yöntemleri ile kesin kanıtlanmış KVH olan bireyler skorlamaya ihtiyaç duymadan çok yüksek riskli, komplikasyonsuz diyabet tanısı olan, orta kronik böbrek hastalığı olan (GFR 30-59 ml/dk/1.73m²) bireyler skorlamaya ihtiyaç duymadan yüksek riskli kabul edilir[76].

Gençlerde diğer risk faktörleri uygunsuz olsa bile, yaş düşüklüğü nedeniyle mutlak risk düşük olmaktadır. Düşük mutlak risk, görece yüksek riski maskeleyebilir. Bu nedenle düşük mutlak risk düzeyindeki gençlerin, aynı yaş grubundaki kişilere göre görece ne kadar yüksek risk taşıdıklarını gösteren ayrı bir tablo geliştirilmiştir. Butablo özellikle sigaranın bırakılması, sağlıklı ve doğru beslenme gibi önlemlerle ilaç kullanma gereksiniminin azalabileceğini vurgulamak açısından önem taşır[73].



Şekil 2. <40 yaş için kullanılan SCORE kartı.

SCORE TÜRKİYE



Şekil 3. SCORE Türkiye kartı.

<40 yaş için kullanılan SCORE kartı şekil 2’de ve SCORE Türkiye kartı şekil 3’te gösterilmiştir.

2.2.2.3. PRCAE (Pooled Cohort Risk Assessment Equation)

PRCAE risk hesaplama sistemi ACC/AHA tarafından 2013 senesinde çeşitli hasta kohortları kullanılarak oluşturulmuştur. Bu risk hesaplama sistemi Amerika'da beyaz ve afro-amerikanlardan oluşan geniş bir kitle ile geliştirilmiştir. Framingham risk hesaplama sistemi ile aynı parametreleri içermesine rağmen, farklı olarak sadece ileri sonlanım noktalarını (ölümcül ve ölümcül olmayan MI ve SVO) içerir. Kullanılan parametreler; yaş, cinsiyet, total kolesterol, sistolik ve diyastolik kan basıncı, antihipertansif tedavi öyküsü, diyabet öyküsü ve sigara öyküsüdür. Risk değerlendirmesi sonucu; <5 düşük risk, %5-7.4 arası orta risk, ≥7.5 yüksek risk olarak kabul edilir[77]. Amerikan Kalp Cemiyeti ve Türk Kardiyoloji Derneği, PRCAE risk skalasının kullanımını önermektedir.

Diğer kardiyovasküler risk skorlama sistemleri ve özellikleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. (Tablo 7)

Tablo 7. Diğer kardiyovasküler risk skorlama sistemleri.

Çalışma	Değişkenler	Çıktılar	Popülasyon
PROCAM[6]	Yaş, LDL, HDL, sistolik KB, sigara içimi, ailede erken MI öyküsü, DM, TG	10 yıllık akut koroner olay riski	Sanayi çalışanları, çalışmadaki kadın sayısı yetersizdir.
ASSIGN[4]	Yaş, cinsiyet, sistolik KB, total kolesterol, HDL, aile öyküsü, sosyal yoksunluk	10 yıllık KV ölüm, KVVH nedenli hastaneye başvuru, revaskülarizasyon	30-74 yaş aralığı, İskoç erkek ve kadınlar
QRISK[4]	Yaş, cinsiyet, sistolik KB, sigara içimi, TK/HDL oranı, aile öyküsü, HT ilacı kullanımı, BKİ, sosyal yoksunluk	10 yıllık MI, KKH, inme	35-74 yaş aralığı, İngiltere, erkek ve kadınlar
Reynolds[4]	Yaş, cinsiyet, sistolik KB, sigara içimi, TK, HDL, hsCRP, aile öyküsü, DM varlığında HgbA1c	10 yıllık MI, inme, koroner revaskülarizasyon, KV ölüm	>45 yaş, ABD, kadınlar ve erkekler
JBS 2 ve 3[78]	yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, BKİ, sigara, total kolesterol, HDL-K ve aile öyküsü, antihipertansif ilaç kullanımı, DM öyküsü, kronik böbrek yetmezliği, atriyal fibrilasyon ve romatoid artrit	Yaşa boyu KVVH riski	Kadınlar ve erkekler

2.3. BETATROPHİN/ANGPTL8

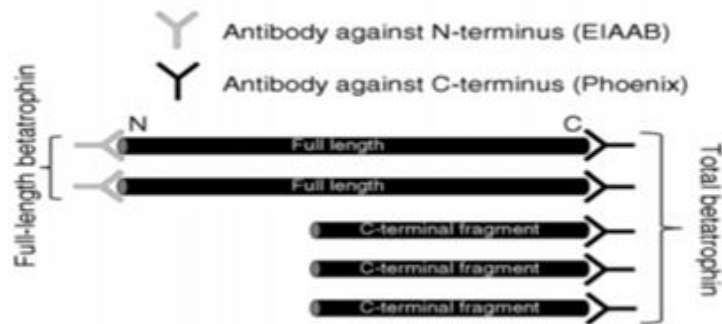
2.3.1. Betatrophinin Yapısal Özellikleri

Anjiopöietin benzeri protein (ANGPTL) ailesi birbirine benzer yapı ve özellikler taşıyan 7 tipik üye içerir. Betatrophin (ANGPTL8) bu ailenin sonradan tespit edilen atipik üyesidir[79]. Betatrophin ilk olarak 2004 yılında tespit edilmiştir.

2012 yılında ilk kez farelerdeki lipaz aktivitesini düzenlediği ve serum trigliserit seviyesi ile korele olduğu gösterilmiştir. Betatrophin büyük oranda karaciğer ve kahverengi yağ dokusunda eksprese edilir. Daha az oranlarda subkutan yağ dokusu, böbrek, ince barsak ve kalpte eksprese edilir[80].

Betatrophin lipoprotein lipazın bir inhibitörüdür[81].Betatrophin lipit metabolizmasını ANGPTL-3 ile birlikte düzenler ve aktivitesini artırır. Pankreas beta hücrelerinin çoğalmasını artırır, insülin sekresyonunu artırır[7].

Betatrophin düzeyi ve ilişkili durumların araştırıldığı birçok çalışma yapılmıştır.Ancak çalışmalar arasında farklılıklar mevcuttur. Bazı araştırmacılar bu farklılıkların sebepleri üzerinde durmuştur. Bu konuda en çok suçlanan ELİSA kitlerinin bir standart çalışması olmaması ve farklı markaların betatrophin düzeyini farklı şekilde ölçmesidir. Aynı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada farklı iki betatrophin ELİSA kiti kullanılarak hastaların beden kitle indeksi ile betatrophin düzeyi ilişkisi araştırılmıştır. Araştırma kitlerinin biri ile yapılan ölçümlerde beden kitle indeksi ile pozitif korelasyon saptanırken, diğer araştırma kiti ile yapılan ölçümlerde negatif korelasyon saptanmıştır. Bazı markalar tam uzunluktaki betatrophin proteinini ölçerken bazıları C-terminal uçlarında içine alarak tüm protein yapısını ölçer. Yapılan çalışmalarda sonuçları değerlendirirken bu durum dikkate alınmalıdır. Betatrophinin yapısı Şekil 4'te gösterilmiştir[82].



Şekil 4. Betatrophinin yapısı.

2.3.2. Betatrophin ile İlişkili Çalışmalar

Yapılan farklı çalışmalarda betatrophinin lipit metabolizmasında önemli bir modülatör olduğu gösterilmiştir. Birçok insan ve hayvan çalışmasında trigliserit düzeyi ile korelasyonu doğrulanmıştır. Lipit ve glukoz metabolizmasına ek olarak,

betatrophinin birçok başka hastalıkta rol oynadığı bildirilmiştir. Özellikle gestasyonel diyabet, polikistik over sendromu, obezite, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Betatrophinin obezitesi olan kişilerdeki değişiklik paterni tartışmalıdır[83].

Fu ve arkadaşlarının çalışmasında betatrophin diyabetik hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Betatrophin ile açlık kan glukozu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır[84].Betatrophin seviyeleri, insülin direncinin ve tip 2 diyabetin potansiyel bir işareti olarak ortaya çıkan obezite ile ilişkili kardiyometabolik risk faktörleriyle yakın ilişkilidir[85].

Abu-Farha ve ark. yaptıkları çalışmalarda tip 2 diyabet ve obezitede betatrophinin arttığını bulmuşlardır. Hipertansiyonlu bireylerin hem plazma hem adipoz dokularında ANGPTL4 ve ANGPTL8 seviyelerinin arttığını göstermişlerdir. Bu bulgu bu proteinlerin aterosjenik yapısını ve kardiyovasküler risklere potansiyel katkılarını vurgulamaktadır[3].

Polikistik over sendromu (PKOS) çoğunlukla bozulmuş glukoz toleransı ile birliktelik gösterir. PKOS'lu kadınlar tip 2 diyabet gelişimi için normal popülasyona göre daha yüksek risk taşır[86].Gestasyonel diyabet (GDM), geçici glukoz intoleransı olarak kabul edilir ve endokrin ve enflamatuar süreçlerin karmaşık bir halidir. Yaklaşık %70'inde 10 yılda diyabet tanısı konur. Gestasyonel diyabetli kadınların %10'u daha sonra diyabetik hale gelir[87].Tip 2 diyabet ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğu düşünülen betatrophin düzeyinin, glukoz intoleransı ile birliktelik gösteren PKOS ve GDM ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar gestasyonel diyabetli kadınlarda betatrophin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Betatrophin düzeyleri insülin direnci ve gebelikte alınan kilo ile korele bulunmuştur[87].PKOS ile betatrophin düzeyinin ilişkisinin araştırıldığı metaanaliz çalışmasında normal kilolu ve aşırı kilolu PKOS hastaları ile kontrol grubu karşılaştırılmıştır. PKOS hastalarında PKOS olmayan kontrollere göre betatrophin anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Obez grup ile normal kilolu grup arasında fark görülmemiştir. Tüm gruplarda insülin direnci ($HOMA \geq 2.5$) olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı fark saptanmıştır[88].

Timur B. ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında hiperemezis gravidarum saptanan gebeler ile gebelik haftası uyumlu sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıklarında

hiperemezis gravidarum ile betatrophin düzeyini ilişkili bulmuşlardır. Aynı çalışmada HDL düzeyi ile betatrophin arasında pozitif korelasyon saptanmıştır[89].

Simsek E. ve arkadaşları 73 preeklampsi tanısı almış gebe ve 76 sağlıklı, gebelik hastası ve BKİ birbiri ile uyumlu gebe ile yaptıkları çalışmalarında gebelerin betatrophin düzeyleri ile preeklampsi şiddeti arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Preeklampsi saptanan gebelerde diyastolik kan basıncı ile betatrophin düzeyi arasında ve tüm gebelerde HOMA-IR ile betatrophin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptamışlardır[90].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA TÜRÜ VE EVRENİ

Kesitsel ve tanımlayıcı nitelikte planlanan bu çalışmaya S.B.Ü. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniğine 01.08.2019-01.11.2019 tarihleri arasında ilk kez başvuran ve obezite ile ilgili tetkikleri istenen hastalardan dahil olma kriterlerine uyan ve gönüllü onam formu imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul eden 363 hasta dahil edilmiştir. Tek merkezli bir çalışmadır. Evreni temsil eden örneklem %60 sıklık, %95 güven aralığı, %5 hata payı ve %10 fire payı ile 400 kişi olarak hesaplanmıştır. Hedeflenen örneklem sayısına 363 katılımcı ile ulaşılmıştır.

3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

S.B.Ü. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniğine 01.08.2019-01.11.2019 tarihleri arasında ilk kez başvuran, 18-65 yaş aralığında olan, BKİ ≥ 30 olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar araştırmaya dahil edilmiştir.

Bilinen kardiyak hastalık öyküsü olan, geçirilmiş MI öyküsü olan, akut koroner sendromu olan, PKOS tanısı olan, gestasyonel diyabet öyküsü olan hastalar ve gebe bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3. ÇALIŞMADA KULLANILAN VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Çalışma verileri hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinden oluşmaktadır. Hastalar araştırmacı tarafından görülüp, anamnezleri alınmıştır. Fizik muayeneleri yapıp boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, tansiyon ölçümleri yapılmıştır. Hastaların bel çevresi ölçümü, mezura ile umbilikus hizasından, kalça çevresi ölçümü mezura kalçanın en geniş bölgesinden geçecek şekilde yerleştirilerek cm cinsinden ölçülmüştür. Ölçümler her hasta için aynı kişi tarafından yapılmıştır. Tansiyon ölçümleri hasta 10 dk dinlendirilerek her iki koldan uygun şekilde ölçülmüş, ölçümlerin ortalaması alınmıştır. Hastaların boy, kilo ölçümleri sonrası BKİ vücut ağırlığı (kg)/boyun metre karesi (m²) formülü ile hesaplanmıştır.

Hastaların vücut analizleri JAWON marka cihaz ile aç karnına, üzerinde metal olmaksızın, çıplak ayak ile yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 2 hastanın vücutlarında platin olduğu içinyağ-kas analizi yapılamamıştır. Çalışmaya katılan 2 hastada da yağ-kas analizi yapılmak istenmiş ancak cihaz tarafından ölçülememiştir. Hastaların Framingham, SCORE, PRCAE risk hesaplama skalalarından kardiyovasküler riskleri hesaplanmıştır. Hastalar muayene sonrası TEMD (Metabolik Sendrom Kılavuzu 2009)'nin önerdiği tanı kriterlerine göre Metabolik Sendrom tanısı için; DM veya bozulmuş glukoz toleransı veya insülin direnci olan ve hipertansiyon (sistolik kan basıncı ≥ 130 , diyastolik kan basıncı ≥ 85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak), dislipidemi (trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl) ve abdominal obezite (BKİ ≥ 30 kg/m² veya bel çevresi; erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm)'den ikisi olan hastalar metabolik sendrom olarak değerlendirildi.

PRCAE ve Framingham risk skalasında; yaş, cinsiyet, total kolesterol, HDL, sistolik kan basıncı, sigara kullanımı, antihipertansif tedavi öyküsü ve diyabet öyküsü gibi değişkenler değerlendirilmiştir. SCORE risk hesaplama skalasında ise; yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, total kolesterol ve sigara öyküsü ele alınmıştır.

Türkiye için de uygulanabilir olan PRCAE risk hesaplama skalası <https://clincalc.com/Cardiology/ASCVD/PooledCohort.aspx> sitesinden, Framingham risk hesaplama skalası <https://reference.medscape.com/calculator/framingham-cardiovascular-disease-risk> sitesinden, SCORE risk hesaplama skalası ise yine Türkiye için revize edilmiş olan <http://file.tkd.org.tr/kilavuzlar/SCORETurkiye-160125.PDF?menu=52> sitesinden hesaplanmıştır. Kullanılan siteler ücretsiz yazılımdır.

Dahil olma kriterlerine uyan hastaların onamları alındıktan sonra laboratuvar tetkikleri istenmiş, obezite polikliniğinde ilk başvuruda rutin olarak bakılan açlık kan glukozu, insülin, HbA1c, lipit profile, AST, ALT, hemogram çalışılmıştır. HOMA, açlık kan glukozu \times insülin/405 formülü ile hesaplanmış, bulunan değer ≥ 2.7 insülin direnci olarak kabul edilmiştir. HbA1c ≥ 5.7 olan hastalar prediyabet kabul edilmiştir. Hastalardan ilave kan alınmaksızın, çalışılan kanlardan sonra EDTA'lı tüpte artan kan 1000 xg rcf'de NÜVE marka 1200R model santrifüj cihazında 15 dakika soğuk

santrifüj sanrası plazması ayrılarak araştırmacı tarafından temin edilen eppendoflara alınıp -80 °Cde uygun şartlar altında muhafaza edilmiştir. Tüm numuneler toplandıktan sonra Andygene marka Human Betatrophin ELİSA kiti (Catalogue number:AD9870Hu) ile prosedüre uygun şekilde,hastanemiz biyokimya laboratuvarında, araştırmacı gözetiminde, deneyimli biyokimya laborantı tarafından iş akışını aksatmayacak şekilde çalışılmıştır. Araştırma kitleri Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne temin edilmiştir.

3.4. ÇALIşMA HİPOTEZİ VE DEğİşKENLERİ

Çalışmanın temel hipotezi;

H0: Aile Hekimliği Polikliniğine başvuran obez hastalarda saptanan kardiyovasküler risk skoru ile betatrophin düzeyi arasında ilişki yoktur.

H1: Aile Hekimliği Polikliniğine başvuran obez hastalarda saptanan kardiyovasküler risk skoru ile betatrophin düzeyi arasında ilişki vardır.

Çalışmanın bağımsız değişkenleri katılımcıların yaşı, cinsiyeti, medeni durum, eğitim durumu, mesleği, boy, kilo, BKİ, bel çevresi, Framingham, PRCAE ve SCORE kardiyavasküler risk skorlarıdır.Bağımlı değişkeni ise betatrophin düzeyidir.

3.5. ÇALIşMA VERİLERİNİN ANALİZİ

Çalışma verileri SPSS 21,0 paket programında analiz edilmiştir. Analizlerde tanımlayıcı ölçütler (sıklık, yüzde, ortalama, ortanca, standart sapma ve minimum-maksimum değerler) kullanılmıştır. Normalite testi olarak Kolmogorov smirnov uygulanmıştır. Sürekli değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesindePearson veSpearman korelasyon testleri kullanılmıştır. Kruskal wallis, Man whitney u kullanılmıştır. Tüm analizler sonucunda p değerinin 0.05 altında olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3.6. ÇALIşMANIN ETİK BOYUTU

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan (Ek-2) izin alınmıştır. (Etik Kurul onayı

27.02.2019 tarihinde 2019/514/148/31 karar numarası ile alınmıştır.) Tez konusu Sağlık Bilimleri Üniversitesi Akademik Kurulu tarafından 26.03.2019 tarih ve 141 (6) karar no ile onaylanmıştır (Ek-4). Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünce desteklenmiştir. Proje Numarası:2019/046. Gönüllü olan katılımcılara çalışma hakkında sözel bilgi verilmesinin ardından aydınlatılmış onam formu(Ek-3) tüm katılımcılar tarafından okunarak imzalanmıştır.

3.7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Kadın oranının yüksek olması, 40 yaş altı hasta sayısının fazla olması, kardiyovasküler riskin daha düşük bulunduğu aktif üreme çağındaki kadın sayısının fazla olmasının yanında; bilinen kardiyovasküler hastalık, gestasyonel diyabet, polikistik over sendromu olan hastaların dahil edilmemesi nedeniyle betatrophin düzeyi ile ilişkili çoğu durumun dışlanması suretiyle nispeten daha düşük risk grubu ile çalışılıyor olması çalışmamızın başlıca kısıtlılıklarıdır.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 363 hasta dahil edilmiş olup bunların 297 (%81,8)'i kadın ve 66 (%18,2)'si erkek olarak saptanmıştır. Katılımcıların yaş ortalaması 44,2±11,9 yıl olarak tespit edilmiştir. Çalışmamıza dahil olan kadın katılımcıların yaş ortalaması 44,7±11,7 yıl, erkek katılımcıların yaş ortalaması 41,3±12,3 yıl olarak saptanmıştır. Çalışmamıza katılan hastaların eğitim düzeyi değerlendirildiğinde, 179 (%49,4)'ü ilkokul ve altı, 123 (%33,8)'i ortaokul veyalise mezunu, 61 (%16,8)'i üniversite mezunu olarak saptanmıştır. Katılımcıların 281 (%77,4)'i evli, 82 (%22,6)'si bekarolarak saptanmıştır. Ayrıca katılımcıların 251 (%69,1)'inin çalışmadığı, 112 (%30,9)'unun çalışan veya öğrenci olduğu tespit edilmiştir. Çocuklukta obezite öyküsü 120 (%33,1) hastada pozitif saptanırken, ailede obezite öyküsü 251 (%69,1) hastada pozitif saptanmıştır. Çalışmaya katılan hastaların 80 (%22,0)'i sigara kullanmakta, 283 (%78,0)'i sigara kullanmış bırakmış veya hiç kullanmamış olarak saptanmıştır. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri.

	n (%)	Ortalama±SS
Yaş (yıl)	363 (100,0)	44,2±11,9
	n	%
Cinsiyet		
<i>Kadın</i>	297	81,8
<i>Erkek</i>	66	18,2
Eğitim durumu		
<i>İlkokul ve altı</i>	179	49,4
<i>Ortaokul-lise</i>	123	33,8
<i>Üniversite</i>	61	16,8
Çalışma Durumu		
<i>Çalışan ve öğrenci</i>	112	30,9
<i>Çalışmayan</i>	251	69,1
Medeni durum		
<i>Evli</i>	281	77,4
<i>Bekar</i>	82	22,6
Sigara Tüketimi		
<i>Yok/Bırakmış</i>	283	78,0
<i>Var</i>	80	22,0
Çocuklukta Obezite		
<i>Yok</i>	243	66,9
<i>Var</i>	120	33,1
Ailede Obezite		
<i>Yok</i>	112	30,9
<i>Var</i>	251	69,1

Çalışmaya katılan hastaların sahip oldukları kronik hastalıklar değerlendirildiğinde; hastaların 205 (%56,5)'inde metabolik sendrom, 117 (%32,2)'sinde diyabetes mellitus, 130 (%35,8)'inde prediyabet, 277 (%76,3)'ünde insülin direnci, 169 (%46.6)'sında hipertansiyon, 272 (%74,9)'unda hiperlipidemi, 22 (%6,1)'inde depresyon, 5 (%1,4)'ünde obstrüktif uyku apne sendromu, 10 (%2,8)'inde kronik böbrek hastalığı, 25 (%6,9)'unda astım ve 8 (%2,2)'sinde romatizmal hastalık saptanmıştır. Katılımcıların sahip oldukları kronik hastalıklar Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Katılımcıların sahip olduğu kronik hastalıklar.

	n	%
Metabolik Sendrom		
<i>Var</i>	205	56,5
<i>Yok</i>	158	43,5
Diyabetes Mellitus		
<i>Var</i>	117	32,2
<i>Yok</i>	246	67,8
Prediyabet		
<i>Var</i>	130	35,8
<i>Yok</i>	233	64,2
İnsülin Direnci		
<i>Var</i>	277	76,3
<i>Yok</i>	86	23,7
Hipertansiyon		
<i>Var</i>	169	46,6
<i>Yok</i>	194	53,4
Hiperlipidemi		
<i>Var</i>	272	74,9
<i>Yok</i>	91	25,1
Depresyon		
<i>Var</i>	22	6,1
<i>Yok</i>	341	93,9
Uyku Apne Sendromu		
<i>Var</i>	5	1,4
<i>Yok</i>	358	98,6
Kronik Böbrek Hastalığı		
<i>Var</i>	10	2,8
<i>Yok</i>	353	97,2
Astım		
<i>Var</i>	25	6,9
<i>Yok</i>	338	93,1
Romatizmal Hastalık		
<i>Var</i>	8	2,2
<i>Yok</i>	355	97,8

Bilinen bir hastalığı olmadığını ifade eden 62 hastaya muayene sonrası hipertansiyon tanısı konup takibe alınmıştır. 205 hastada metabolik sendrom saptanarak yaşam tarzı değişikliği ve diyet önerilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların kullandıkları ilaçlar değerlendirildiğinde, hastaların 123 (%33,9)'unun metformin, 36 (%9,9)'unun diğer oral antidiyabetikleri, 15 (%4,1)'inin insülin, 107 (%29,5)'inin antihipertansif, 17 (%4,7)'sinin asetilsalisilik asit, 27 (%7,4)'ünün antilipolitik ilaç, 57 (%15,7)'sinin levotiroksin ve 22 (%6,1)'inin antidepresan kullandığı saptanmıştır. Katılımcıların kullanmakta olduğu ilaçlar Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Katılımcıların kullanmakta oldukları ilaçlar.

	n	%
<i>Metformin Kullanımı</i>		
Var	123	33,9
Yok	240	66,1
<i>Diğer Oral Antidiyabetiklerin Kullanımı</i>		
Var	36	9,9
Yok	327	90,1
<i>İnsülin Kullanımı</i>		
Var	15	4,1
Yok	348	95,9
<i>Antihipertansif Tedavi</i>		
Var	107	29,5
Yok	256	70,5
<i>Asetilsalisitik Asit Kullanımı</i>		
Var	17	4,7
Yok	346	95,3
<i>Antilipolitik İlaç Kullanımı</i>		
Var	27	7,4
Yok	336	92,6
<i>Levotiroksin Kullanımı</i>		
Var	57	15,7
Yok	306	84,3
<i>Antidepresan Kullanımı</i>		
Var	22	6,1
Yok	341	93,9

Çalışmaya katılan hastaların 1. derece yakınlarındaki hastalık öyküsü sorgulandığında 153 (%42,1)'inde ailede diyabet öyküsü, 128 (%35,3)'ünde ailede

hipertansiyon öyküsü, 76 (%20,9)'unda ailede kalp hastalığı öyküsü pozitif saptanmıştır.

Hastaların ölçülen sistolik kan basıncı ortalaması $122,3 \pm 18,6$ mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması $75,6 \pm 12,7$ mmHg olarak bulunmuştur.

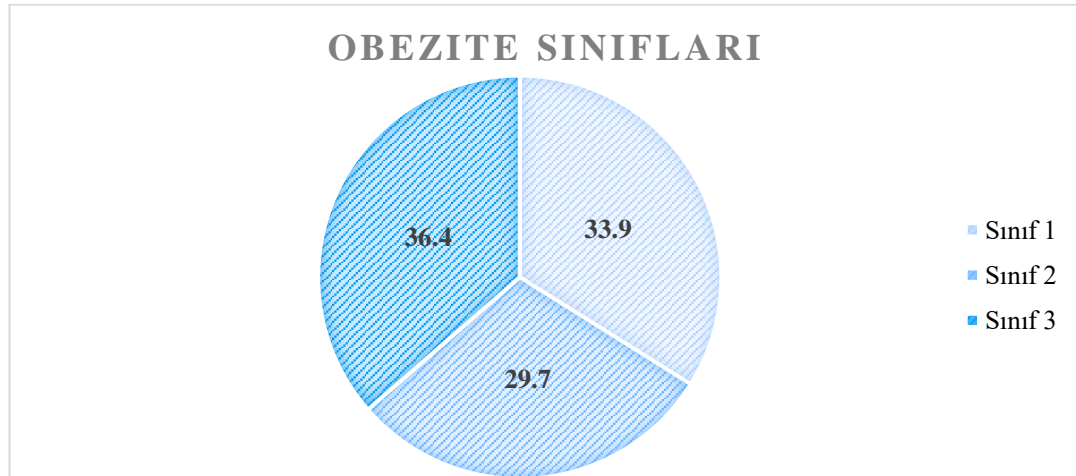
Hastaların antropometrik ölçümleri sonucu bel çevresi ortalaması $117,7 \pm 14,3$ cm, beden kitle indeksi ortalaması $38,7 \pm 6,5$ kg/m², vücut yağ kütlesi ortalaması $40,7 \pm 9,8$ kg, vücut yağ yüzdesi ortalaması $39,9 \pm 5,1$, yağsız vücut kütlesi ortalaması $55,4 \pm 11,1$ kg olarak bulunmuştur. Katılımcıların kan basıncı ve antropometrik ölçümleri Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11. Katılımcıların kan basıncı ve antropometrik ölçümleri.

	Ortalama±SS
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	122,3±18,6
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	75,6±12,7
Bel Çevresi (cm)	117,7±14,3
BKİ (kg/m²)	38,7±6,5
Vücut Yağ Kütlesi (kg)*	40,7±9,8
Vücut Yağ Yüzdesi (%)*	39,9±5,1
Vücut Yağsız Kütle (kg)*	55,4±11,1

*2 hastaya vücudunda platin olduğu için, 2 hastaya da cihaz ölçemediği için vücut yağ analizi yapılamamıştır.

Çalışmaya katılan hastaların 123 (%33,9)'unun sınıf 1 obezite, 108 (%29,7)'inin sınıf 2 obezite, 132 (%36,4)'ünün sınıf 3 obezite grubunda yer aldığı saptanmıştır. Katılımcıların BKİ'ne göre obezite açısından sınıflandırılması Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Katılımcıların BKİ'ne göre obezite açısından sınıflandırılması.

Çalışmaya katılan hastaların yapılan laboratuvar tetkikleri sonucu açlık kan glukozu ortalaması 108,5±35,9 mg/dL, HbA1c ortalaması % 6,1±1,0, ürik asit ortalaması 5,5±1,4 mg/dL, total kolesterol ortalaması 211,7±43,2 mg/dL, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ortaması 50,1±11,1 mg/dL, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ortalaması 133,4±37,9 mg/dL, AST ortalaması 23,4±10,6 U/L, ALT ortalaması 28,0±18,8 U/L, insülin değeri ortancası 16,7 (0,7-86,7) µIU/mL, Trigliserit ortancası 131,0 (43,0-513,0) mg/dL, D vitamini ortancası 16,2 (3,7-78,0) ng/mL bulunmuştur.HOMA ortancası 4,2 (0,3-39,7) olarak hesaptanmıştır.Çalışmaya dahil edilen hastaların betatrophin düzeyleri değerlendirildiğinde ortanca 745,8 (364,2-1926,0) ng/L olarak saptanmıştır. Katılımcıların laboratuvar sonuçları Tablo 12’de özetlenmiştir.

Tablo 12. Katılımcıların laboratuvar sonuçları.

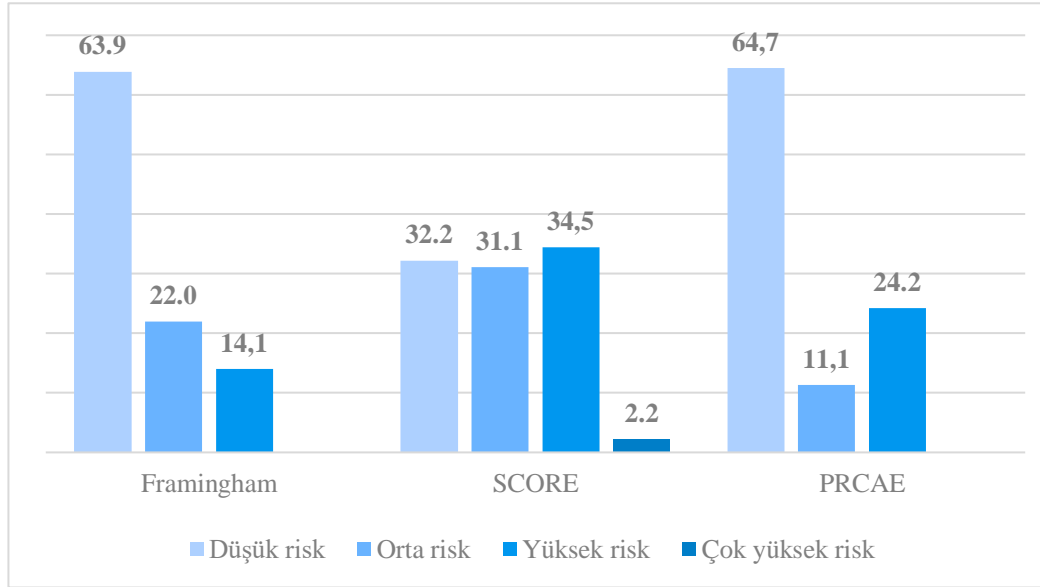
	Ortalama±SS
Açlık Kan Glukozu (mg/dL)	108,5±35,9
HbA1c (%)	6,1±1,0
Ürik Asit (mg/dL)	5,5±1,4
Total Kolesterol (mg/dL)	211,7±43,2
HDL (mg/dL)	50,1±11,1
LDL (mg/dL)	133,4±37,9
AST (U/L)	23,4±10,6
ALT (U/L)	28,0±18,8
	Ortanca (en düşük-en yüksek)
İnsülin (µIU/mL)	16,7 (0,7-86,7)
HOMA (mg/dL)	4,2 (0,3-39,7)
Trigliserit (mg/dL)	131,0 (43,0-513,0)
D Vitamini (ng/mL)	16,2 (3,7-78,0)
Betatrophin(ng/L)	745,8 (364,2-1926,0)
	*n (%)=363 (100,0)

Çalışmamıza dahil olan hastaların Framingham ortanca skoru 6,2 (0,2-68,4), SCORE ortanca skoru 1,0 (0,0-45,0), PRCAE ortanca skoru 2,8 (0,1-36,7) olarak bulunmuştur. Katılımcıların kardiyovasküler risk skorları Tablo 13’te gösterilmiştir.

Tablo 13. Katılımcıların kardiyovasküler risk skorları.

	<i>Ortanca (en düşük-en yüksek)</i>
<i>Framingham</i>	6,2 (0,2-68,4)
<i>SCORE</i>	1,0 (0,0-45,0)
<i>PRCAE</i>	2,8 (0,1-36,7)

Framingham risk skorlamasına göre çalışmaya katılan hastaların 232 (%63,9)'u düşük riskli, 80 (%22,0)'i orta riskli, 51 (%14,1)'i yüksek riskli, SCORE risk skorlamasına göre hastaların 117 (%32,2)'si düşük riskli, 113 (%31,1)'i orta riskli, 125 (%34,5)'ü yüksek riskli, 8 (%2,2)'si çok yüksek riskli, PRCAE skorlama sistemine göre ise hastaların 235 (%64,7)'si düşük riskli, 40 (%11,1)'i orta riskli, 88 (%24,2)'si yüksek riskli bulunmuştur. Katılımcıların kardiyovasküler risk gruplarına göre dağılımı Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Katılımcıların kardiyovasküler risk gruplarına göre dağılımı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar değerlendirildiğinde; betatrophin düzeyi ile Framingham ,SCOR ve PRCAE risk skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırası ile $p=0.073$, $p=0.236$ ve $p=0.057$). Katılımcılarda değerlendirilen betatrophin düzeyleri ile 30 yaş ve üzeri bireylerin Framingham risk skoru arasında ve 40 yaş ve üzeri bireylerde SCORE ve PRCAE risk skorları

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırası ile $p=0.090$, $p=0.214$ ve $p=0.077$). Ayrıca bakılan betatrophin düzeyleri ile 30 yaş altı hastaların Framingham risk skoru arasında ve 40 yaş altı hastalarda SCORE ve PRCAE risk skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırası ile $p=0.715$, $p=0.950$ ve $p=0.738$). Katılımcıların yaş gruplarına göre kardiyovasküler risk skorları ile betatrophin düzeyi arasındaki ilişki Tablo 14’te gösterilmiştir.

Tablo 14. Katılımcıların yaş gruplarına göre kardiyovasküler risk skorları ile betatrophin düzeyi arasındaki ilişki.

	n (%)	p
Framingham (tüm yaş grubu)	363 (100,0)	0,073
SCORE (tüm yaş grubu)	363 (100,0)	0,236
PRCAE (tüm yaş grubu)	363 (100,0)	0,057
Framingham (<30 yaş)	52 (14,3)	0,715
SCORE (<40 yaş)	122 (33,6)	0,950
PRCAE (<40 yaş)	122 (33,6)	0,738
Framingham (≥30 yaş)	311 (85,7)	0,090
SCORE (≥40 yaş)	241 (66,4)	0,214
PRCAE (≥40 yaş)	241 (66,4)	0,077

Çalışmamıza katılan tüm katılımcıların kardiyovasküler risk skorlama sistemlerine göre alt grupları ile betatrophin düzeyi ilişkisi Tablo 15’te özetlenmiştir.

Tablo 15. Katılımcıların kardiyovasküler risk grupları ile betatrophin düzeyi ilişkisi.

	n (%)	Ortanca (en düşük-en yüksek)	p
Framingham			
<i>Düşük risk</i>	232 (63,9)	759,9 (364,2-1926,0)	0,049*
<i>Orta risk</i>	80 (22,0)	753,7 (431,9-1498,8)	
<i>Yüksek risk</i>	51 (14,1)	695,4 (431,9-1325,2)	
SCORE			
<i>Düşük risk</i>	117 (32,2)	773,2 (430,7-1926,0)	0,423
<i>Orta risk</i>	113 (31,1)	777,9 (364,2-1837,2)	
<i>Yüksek risk</i>	125 (34,5)	716,8 (431,9-1498,8)	
<i>Çok yüksek risk</i>	8 (2,2)	755,6 (589,1-1325,2)	
PRCAE			
<i>Düşük risk</i>	235 (64,7)	764,6 (364,2-1926,0)	0,203
<i>Orta risk</i>	40 (11,1)	713,6 (490,4-1342,1)	
<i>Yüksek risk</i>	88 (24,2)	711,6 (431,9-1498,8)	

Framingham risk skorlaması alt grupları değerlendirildiğinde düşük risk grubu ile orta risk grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, orta risk grubu ile yüksek risk grubu arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (sırası ile $p=0.846$ ve $p=0.029$).

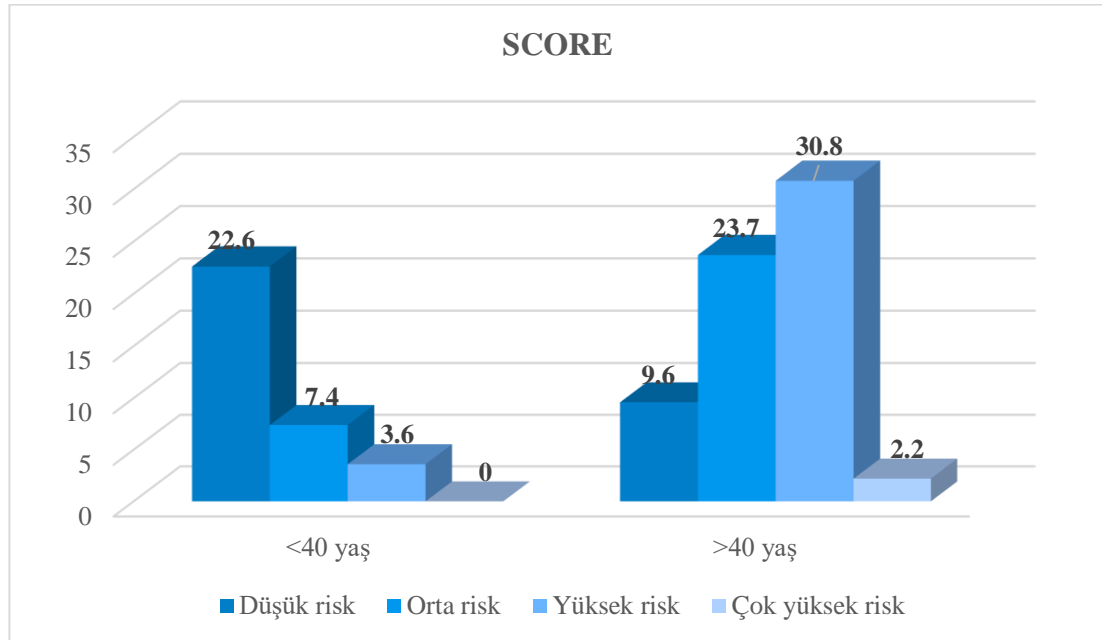
Çalışmaya dahil olan hastaların 52 (%14,3)'ü 30 yaş altında iken 311 (%85,7)'si 30 yaş ve üzerinde saptanmıştır. 30 yaş altındaki katılımcıların tamamı düşük risk grubunda saptandığından risk grupları arasında betatrophin düzeyi ilişkisi bakımından analiz yapılamamıştır. Katılımcıların 122 (%33,6)'si 40 yaş altında, 241 (%66,4)'ü 40 yaş ve üzerinde saptanmıştır.

30 yaş ve üzeri olan hastaların Framingham risk skorlamasına göre 180 (%57,9)'u düşük risk grubunda, 80 (%25,7)'si orta risk grubunda, 51 (%16,4)'ü yüksek risk grubunda bulunmuştur. 30 yaş ve üzeri olan hastaların Framingham risk skoru ile betatrophin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,061$). Framingham risk skorlamasına göre 30 yaş ve üzeri olan hasta alt grupları ile betatrophin düzeyi ilişkisi Tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16. Framingham risk skorlamasına göre 30 yaş ve üzeri olan hasta alt grupları ile betatrophin düzeyi ilişkisi..

	<i>n</i> (%)	<i>Ortanca</i> (<i>en düşük-en yüksek</i>)	<i>p</i>
Framingham			
<i>Düşük risk</i>	180 (57,9)	759,9(430,7-1837,2)	0,061
<i>Orta risk</i>	80 (25,7)	753.7 (431,9-1498,8)	
<i>Yüksek risk</i>	51 (16,4)	695.4 (431,9-1325,2)	

40 yaş altı ve 40 yaş ve üzeri olan katılımcılarda SCORE risk skorlaması alt grupları Şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil 7. SCORE risk skoruna göre 40 yaş altı ve 40 yaş ve üzeri hasta alt grupları.

SCORE risk skorlaması alt gruplarından 40 yaş altı hasta grubunda da, 40 yaş ve üzeri hasta grubunda da betatrophin düzeyi ile risk skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (sırası ile $p=0,987$ ve $p=0,413$). 40 yaş altı hasta grubunda SCORE risk skoru alt grupları ile betatrophin düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde düşük riskli grupta betatrophin düzeyi ortancası 764,3 (430,6-1926,0) ng/L, orta riskli grupta 781,0 (364,2-1416,8) ng/L, yüksek riskli grupta 722,1 (632,0-1248,4) ng/L olarak saptanmıştır. 40 yaş ve üzeri olan hasta grubunda SCORE risk skalası alt grupları ile betatrophin düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde düşük riskli grupta betatrophin ortancası 774,5 (494,2-1248,4) ng/L, orta riskli grupta 769,7 (434,7-

1837,2) ng/L, yüksek riskli grupta 713,9 (431,9-1498,8) ng/L, çok yüksek riskli grupta ise 755,6 (589,1-1335,2) ng/L bulunmuştur. 40 yaş altı ve 40 yaş ve üzeri katılımcıların SCORE alt risk grupları ile betatrophin düzeyi ilişkisi Tablo 17’de özetlenmiştir.

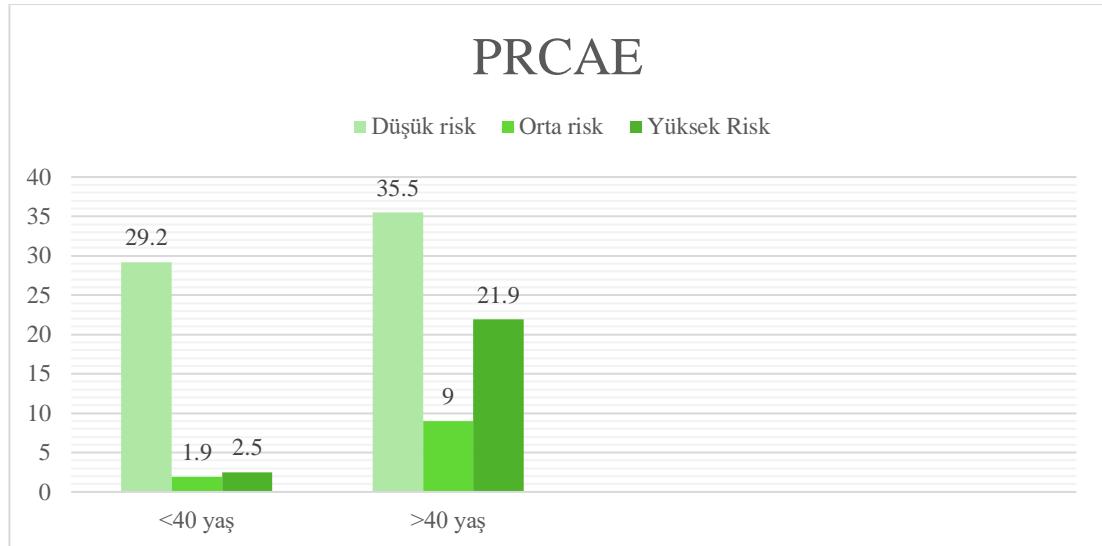
Tablo 17. SCORE risk skorlamasına göre 40 yaş altı ve 40 yaş ve üzeri olan hasta alt grupları ile betatrophin düzeyi ilişkisi.

	<i>n (%)</i>	<i>Ortanca (en düşük-en yüksek)</i>	<i>p</i>
<i><40 yaş</i>			
SCORE			
<i>Düşük risk</i>	82 (22,6)	764,3 (430,6-1926,0)	0,987
<i>Orta risk</i>	27 (7,4)	781,0 (364,2-1416,8)	
<i>Yüksek risk</i>	13 (3,6)	722,1 (632,0-1248,4)	
<i>Çok yüksek risk</i>	0 (0,0)		
<i>≥40 yaş</i>			
SCORE			
<i>Düşük risk</i>	35 (9,6)	774,5 (494,2-1248,4)	0,413
<i>Orta risk</i>	86 (23,7)	769,7 (434,3-1837,2)	
<i>Yüksek risk</i>	112 (30,8)	713,9 (431,9-1498,8)	
<i>Çok yüksek risk</i>	8 (2,2)	755,6 (589,1-1325,2)	

Çalışmaya dahil edilen hastaların PRCAE risk skorlamasına göre 40 yaş altı ve 40 yaş ve üzeri olan hasta alt grupları Şekil 7’de gösterilmiştir. 40 yaş altı olan hastalarda PRCAE risk skoru ile betatrophin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.506). 40 yaş altı katılımcılarda PRCAE risk skorlaması alt gruplarına göre düşük risk grubu betatrophin ortancası 764,4 (364,2-1926,0) ng/L, orta risk grubu 644,4 (510,3-1342,1) ng/L, yüksek grubu 749,7 (557,6-1062,1) ng/L olarak bulunmuştur. 40 yaş ve üzeri olan hasta grubunda PRCAE risk skoru alt grupları ile betatrophin düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde düşük riskli grupta betatrophin düzeyi ortancası 774.6 (431.9-1837.2) ng/L, orta riskli grupta 761.3 (490.4-1316.8) ng/L, yüksek riskli grupta 697.9 (431.9-1498.8) ng/L olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.278). PRCAE risk skorlamasına göre 40 yaş altı ve 40 yaş ve üzeri olan hasta alt grupları Şekil 8’de gösterilmiştir. PRCAE risk skorlamasına göre 40 yaş altı ve 40 yaş ve üzeri olan hasta alt grupları ile betatrophin düzeyi ilişkisi Tablo 18’de özetlenmiştir.

Tablo 18. PRCAE risk skorlamasına göre 40 yaş altı ve 40 yaş ve üzeri olan hasta alt grupları ile betatrophin düzeyi ilişkisi.

	<i>n</i> (%)	<i>Ortanca</i> (<i>en düşük-en yüksek</i>)	<i>p</i>
<40 yaş			
PRCAE			
Düşük risk	106 (29,2)	764,4 (364,2-1926,0)	0,506
Orta risk	7 (1,9)	644,6 (510,3-1342,1)	
Yüksek risk	9 (2,5)	749,7 (557,6-1062,1)	
≥40 yaş			
PRCAE			
Düşük risk	128 (35,5)	774,6 (431,9-1837,2)	0,278
Orta risk	34 (9,0)	761,3 (490,4-1316,8)	
Yüksek risk	79 (21,9)	697,9 (431,9-1498,8)	



Şekil 8. PRCAE risk skorlamasına göre 40 yaş altı ve 40 yaş ve üzeri olan hasta alt grupları.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda bakılan betatrophin düzeyi ile açlık trigliserit düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki bulunmuştur ($r=-0.166$ ve $p=0.001$). Açlık kan glukozu, HbA1c, insülin, HOMA, ürik asit, total kolesterol, HDL, LDL, AST, ALT düzeyleri ile betatrophin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırası ile $p=0.201$, $p=0.144$, $p=0.640$, $p=0.393$, $p=0.211$, $p=0.699$, $p=0.302$, $p=0.658$, $p=0,570$ ve $p=0,547$). Katılımcıların laboratuvar sonuçları ile betatrophin düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 19'da özetlenmiştir.

Katılımcıların bakılan D vitamini düzeyleri <20 ng/mL olan 245 hastanın ve ≥20 ng/mL olan 118 hastanın betatrophin düzeyleri karşılaştırıldığında <20 ng/mL olan grupta

betatrophin ortancası 804,6 (364,2-1926,0) ng/L, ≥ 20 ng/mL olan grupta betatrophin ortancası 816,1 (490,4-1498,8) ng/L olarak saptanmış, aralarındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır (p=0,184).

Tablo 19. Katılımcıların laboratuvar sonuçları ile betatrophin düzeyi ilişkisi.

	<i>p</i>
<i>Açlık kan glukozu (mg/dL)</i>	0,201
<i>HbA1c (%)</i>	0,144
<i>İnsülin (μIU/mL)</i>	0,640
<i>HOMA (mg/dL)</i>	0,393
<i>Ürik Asit (mg/dL)</i>	0,211
<i>AST (U/L)</i>	0,570
<i>ALT (U/L)</i>	0,547
<i>Total Kolesterol (mg/dL)</i>	0,699
<i>LDL (mg/dL)</i>	0,658
<i>HDL (mg/dL)</i>	0,302
<i>Trigliserit (mg/dL)</i>	0,001 (r=-0,166)*

n (%)=363 (100,0)

Çalışmaya dahil edilen hastalarda bakılan betatrophin düzeyi ile yaş, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırası ile p=0.269, p=0.107 ve p=0.256). Çalışmaya dahil edilen hastalarda bakılan betatrophin düzeyi ile bel çevresi, beden kitle indeksi, vücut yağ kütlesi ve vücut yağ yüzdesi arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırası ile p=0.226, p=0.473, p=0.373 ve p=0.111). Katılımcıların betatrophin düzeyleri ile ölçümleri arasındaki ilişki Tablo 20’de özetlenmiştir.

Tablo 20. Katılımcıların betatrophin düzeyleri ile ölçümleri arasındaki ilişki.

	p
Yaş (yıl)	0,269
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	0,107
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	0,256
Bel Çevresi (cm)	0,226
BKİ (kg/m²)	0,473
Vücut Yağ Kütlesi (kg)	0,373
Vücut Yağ Yüzdesi (%)	0,111

Çalışmaya katılan kadın hastaların 124 (%41,8)'inin menapozda olduğu, 173 (%58,2)'sinin menapozda olmadığı bulunmuştur. Menapozda olan kadın hastalarda menapoz başlangıç yaşı ortalama $46,2 \pm 6,9$ yıla saptanmıştır. Betatrophin düzeyi ile menapoz durumu arasında ilişki saptanmamıştır ($p=0,447$). Menapozda olan kadın hastalarda betatrophin ortancası 749,5 (431,9-1498,8) ng/L, menapozda olmayan hastalarda betatrophin ortancası 761,5 (430,6-1926,0) ng/L olarak bulunmuştur. Menapozda olan ve menapozda olmayan kadın hastaların kardiyovasküler risk durumları ve kardiyovasküler risk ile betatrophin düzeyi ilişkisi Tablo 21'de özetlenmiştir.

Tablo 21. Menapozda olan ve olmayan kadınların kardiyovasküler riski ile betatrophin düzeyi ilişkisi.

	n (%)	Ortanca (en düşük-en yüksek)	p
Menapoz olmayan			
FRAMİNGHAM			
Düşük risk	151 (87,3)	747,8 (430,7-1926,0)	0,312
Orta risk	17 (9,8)	854,9 (529,2-1312,5)	
Yüksek risk	5 (2,9)	619,4 (602,2-882,9)	
Menapoz olan			
FRAMİNGHAM			
Düşük risk	48 (38,7)	797,3 (434,3-1383,8)	0,388
Orta risk	47 (37,9)	716,8 (431,9-1498,8)	
Yüksek risk	29 (23,4)	697,9 (519,6-1155,5)	
Menapoz olmayan			
SCORE			
Düşük risk	93 (53,8)	764,2 (430,7-1926,0)	0,205
Orta risk	42 (24,3)	814,8 (486,3-1837,2)	
Yüksek risk	38 (22,0)	732,0 (490,4-1929,2)	
Çok yüksek risk	0 (0,0)		
Menapoz olan			
SCORE			
Düşük risk	10 (8,1)	830,8 (647,6-1128,1)	0,505
Orta risk	42 (33,9)	789,2 (434,3-1383,8)	
Yüksek risk	67 (54,4)	714,1 (431,9-1498,8)	
Çok yüksek risk	5 (4,0)	730,2 (589,1-934,9)	
Menapoz olmayan			
PRCAE			
Düşük risk	154 (89,0)	762,9 (430,7-1926,0)	0,808
Orta risk	10 (5,8)	784,9 (510,3-1342,1)	
Yüksek risk	9 (5,2)	722,1 (580,6-1307,3)	
Menapoz olan			
PRCAE			
Düşük risk	52 (41,9)	789,2 (431,9-1383,8)	0,507
Orta risk	21 (16,9)	761,3 (490,4-1316,8)	
Yüksek risk	51 (41,1)	710,0 (434,3-1498,8)	

Çalışmaya katılan kadın hastalarda bakılan betatrophin düzeyi ile açlık kan glukozu, HbA1c, insulin, total kolesterol, HDL, LDL, HOMA, yaş, sistolik kan basıncı diyastolik kan basıncı, BKİ, Framingham risk skoru, SCORE risk skoru ve PRCAE risk skoru arasında ilişki saptanmazken trigliserit düzeyi ile anlamlı ilişki saptanmıştır (sırasıyla p=0,411, p=0,299, p=0,659, p=0,956, p=0,644, p=0,464, p=0,997, p=0,372, p=0,078, p=0,182, p=0,978, p=0,151, p=0,550, p=0,182 ve **p=0,003**). Kadın katılımcılarda betatrophin düzeyi ile diğer özelliklerin ilişkisi Tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22. Kadın katılımcılarda betatrophin düzeyi ile diğer özelliklerin ilişkisi.

	p
Açlık Kan Glukozu (mg/dL)	0,411
HbA1c (%)	0,299
İnsülin (µIU/mL)	0,659
Total Kolesterol (mg/dL)	0,956
HDL (mg/dL)	0,644
LDL (mg/dL)	0,464
HOMA (mg/dL)	0,997
Yaş (yıl)	0,372
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	0,078
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	0,182
BKİ (kg/m ²)	0,978
Framingham	0,151
SCORE	0,550
PRCAE	0,182
Trigliserit (mg/dL)	0,003*

Katılımcıların kronik hastalık durumu, cinsiyet, sigara kullanımı, ilaç kullanımı ve saptanan obezitenin derecesi ile betatrophin düzeyi karşılaştırması ile ilgili veriler Tablo 23’te gösterilmiştir.

Tablo 23. Katılımcıların kronik hastalık durumu, cinsiyet, sigara kullanımı, ilaç kullanımı ve saptanan obezitenin derecesi ile betatrophin düzeyi karşılaştırması.

	<i>Betatrophin (ng/L)</i> <i>Ortanca</i> <i>(En Düşük-En Yüksek)</i>	<i>P</i>
Cinsiyet		
Kadın	757,6 (430,7-1926,0)	0.057
Erkek	705,3 (364,2-1337,9)	
Sigara Kullanımı		
İçmeyen	742,1 (430,7-1926,0)	0.913
İçen	732,0 (364,2-1416,8)	
Bırakmış	790,4 (434,3-1498,8)	
Obezite Derecesi		
Sınıf 1	788,1 (364,2-1416,8)	0.461
Sınıf 2	741,8 (434,3-1498,8)	
Sınıf 3	726,2 (431,9-1926,0)	
Diyabetes Mellitus		
Var	721,9 (431,9-1498,8)	0.176
Yok	762,9 (364,2-1926,0)	
Hipertansiyon		
Var	734,1 (431,9-1837,2)	0.516
Yok	747,8 (364,2-1926,0)	
Metabolik Sendrom		
Var	714,1 (364,2-1837,2)	0.716
Yok	791,5 (430,7-1926,0)	
Prediabet		
Var	754,5 (364,2-1926,0)	0.827
Yok	742,3 (430,7-1498,8)	
İnsülin Direnci		
Var	737,6 (364,2-1926,0)	0.731
Yok	759,9 (434,3-1416,8)	
Hipotiroidi		
Var	759,2 (434,3-1498,8)	0,124
Yok	818,1 (364,2-1926,0)	
Metformin Kullanımı		
Var	795,1 (431,9-1498,8)	0,579
Yok	815,1 (364,2-1926,0)	
İnsülin Kullanımı		
Var	669,4 (431,9-956,3)	0,013
Yok	814,3 (364,2-1926,0)	
Antilipolitik Kullanımı		
Var	724,2 (431,9-1155,5)	0,080
Yok	815,1 (364,2-1926,0)	
Levotiroksin Kullanımı		
Var	759,2 (434,3-1498,8)	0,263
Yok	818,1 (364,2-1926,0)	

5.TARTIŞMA

Obezite ve obeziteyle birlikte ortaya çıkan hipertansiyon, dislipidemi, diyabet gibi ateroskleroza yol açan risk faktörleri kardiyovasküler hastalıkların oluşmasına neden olmaktadır[48]. Kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş ülkelerdeki en sık ölüm nedenlerinden birisidir. Epidemiyolojik çalışmalar, kardiyovasküler hastalığa yatkınlık yaratan faktörlerin aydınlatılmasında, önleme çalışmalarının güçlendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır[91]. Asemptomatik bireylerin taranması, kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin belirlenmesi ve değiştirilebilir risk faktörleri ile mücadele edilmesi; mortalite ve morbiditenin azaltılması için atılması gereken en önemli adımdır. Kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesi için çeşitli risk skorlama sistemleri oluşturulmuştur[92]. Bu risk hesaplama sistemleri içerisinde en eski ve en çok kullanılanı Framingham risk hesaplama sistemidir. SCORE ve PRCAE risk hesaplama sistemleri de birinci basamakta kullanımı kolay, önerilen ve kullanılan skorlama sistemleridir[72]. Ancak her bir risk hesaplama sisteminin kısıtlılıkları olması, özellikle genç hastalarda kullanımlarının sınırlı ve geçerliliklerinin düşük olmasından dolayı bir altın standart belirlenememiştir[93].

Çalışmamıza 18 ila 65 yaş aralığındaki Aile Hekimliği Polikliniği'ne ilk kez başvuran, beden kitle indeksi 30 ve üzerinde olan, obez bireyler alınmıştır. Framingham, SCORE ve PRCAE risk hesaplama yöntemleri ile 10 yıl içinde gelişebilecek kardiyovasküler olay riski hesaplanmış, değiştirilebilir ve değiştirilemez kardiyovasküler risk faktörleri belirlenmiştir. Framingham ve PRCAE ile hesaplanan 10 yıllık kardiyovasküler hastalık gelişme riski düşük risk, orta risk ve yüksek risk olarak, SCORE ile hesaplanan 10 yıllık kardiyovasküler hastalık gelişme riski düşük risk, orta risk, yüksek risk ve çok yüksek risk olarak gruplandırılmış, betatrophin düzeyi ile karşılaştırılmıştır.

Betatrophin, karaciğerde eksprese edilen yeni bir proteindir. Yapılan çalışmalarda lipoprotein lipazı inhibe ettiği gösterilmiştir[81]. Yapılan farklı çalışmalarda betatrophinin lipit metabolizmasında önemli bir modülatör olduğu gösterilmiştir. Birçok insan ve hayvan çalışmasında trigliserit düzeyi ile korelasyonu doğrulanmıştır. Lipit ve glukoz metabolizmasına ek olarak, betatrophinin birçok başka hastalıkta rol oynadığı bildirilmiştir. Özellikle gestasyonel diyabet, polikistik

over sendromu, obezite, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, metabolik sendrom ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamıza dahil olan hastaların betatrophin düzeyleri ile Framingham, SCORE ve PRCAE risk hesaplama sistemlerinden aldıkları skorlar karşılaştırılmış olup aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.073$, $p=0.236$ ve $p=0.057$). Framingham, SCORE ve PRCAE risk hesaplama sistemlerine göre risk gruplarına ayrılan hastalar ile betatrophin düzeyleri karşılaştırıldığında SCORE ve PRCAE risk hesaplama sistemleri alt grupları ile betatrophin düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmuyorken (sırasıyla $p=0.423$ ve $p=0.203$), Framingham risk hesaplama sistemi alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.049$). Alt gruplar değerlendirildiğinde farkın orta risk grubundan yüksek risk grubuna geçişte anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0.029$).

Katılımcıların Framingham risk hesaplama sistemine göre 232 (%63,9)'u düşük risk grubunda, 80 (%22)'si orta risk grubunda, 51 (%14)'ü yüksek risk grubunda bulunmuştur. PRCAE risk hesaplama sistemine göre 235 (%64,7)'si düşük risk grubunda, 40 (%11,1)'i orta risk grubunda, 88 (%24,2)'si düşük risk grubunda bulunmuştur. Framingham ile PRCAE risk skorları düşük risk grubunda daha belirgin olmak üzere birbiri ile paralellik göstermektedir. Her iki risk skorlama sisteminin; orta ve yüksek risk grubundaki farklılığı ise PRCAE'daki kesme değerinin Framingham'a göre daha düşük olmasından dolayı yüksek riskli hasta sayısının fazla, orta riskli hasta sayısının daha düşük olduğu görülmüştür. SCORE risk hesaplama sistemine göre 117 (%32,2)'si düşük risk grubunda, 113 (%31,1)'i orta risk grubunda, 125 (%34,4)'ü yüksek risk grubunda, 8 (%2,2)'i çok yüksek risk grubunda saptanmıştır. SCORE risk hesaplama sistemi; diğer risk hesaplama sistemlerine göre daha az parametreyi değerlendirmekte ve daha düşük kesme değerlerine göre hastaları gruplamaktadır. SCORE risk hesaplama sisteminde orta risk grubunda saptanan kişilerin daha düşük riske sahip olabilecekleri düşünülmüştür. Özellikle yaş, sigara kullanımı, cinsiyet ve sistolik kan basıncı her üç risk hesaplama sisteminde deskorun ana belirleyicilerindedir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması $44,2\pm 11,9$ bulunmuştur. Katılımcıların %78'i sigara kullanmamaktadır. Katılımcıların %81,8'i kadın, sistolik kan basıncı ortalaması $122,3\pm 18,6$ mmHg bulunmuştur. Katılımcıların %33,6'sı 40

yaş altında saptanmıştır. Sonuç olarak daha düşük riskli bir popülasyon incelenmiştir. Katılımcıların BKİ ortalaması $38,7 \pm 6,5$ kg/m² olması, kadınların %41,8'inin menapozda olması, katılımcıların %42,1'inde 1. Derece yakınlarında diyabet öyküsü, %35,3'ünde ailede hipertansiyon öyküsü, %20,9'unda ailede kalp hastalığı öyküsünün pozitif saptanması yüksek riskli popülasyonumuzu oluşturmaktadır. Ailede kronik hastalık öyküsü olmasının kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı düşünülmüştür.

Literatür incelendiğinde; yeni bir biyobelirteç olan betatrophinin düzeyi ile kardiyovasküler risk hesaplama modelleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunamamıştır. Betatrophin düzeyinin, kardiyovasküler hastalık riskini arttıran risk faktörlerinin her biri ile tek tek karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalar literatürde mevcuttur. Abu-Farha ve arkadaşlarının hipertansiyon tanılı 69, hipertansiyonu olmayan 50, toplam 119 hasta ile yaptıkları çalışma sonucu hipertansiyonlu bireylerde betatrophin düzeyinin arttığı saptanmıştır. Tüm çalışma grubunda olduğu gibi diyabetes mellitusu olan ve hipertansiyonu olan alt grupta da betatrophin düzeyinin arttığını göstermişlerdir[3]. Bizim çalışmamızda hipertansiyonu olan ve olmayan bireylerde betatrophin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalarda ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları sırasıyla $122,3 \pm 18,6$ mmHg ve $75,6 \pm 12,7$ mmHg olup mevcut çalışma ile benzer bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bilinen kardiyovasküler hastalığı olan bireylerin dahil edilmemiş olması, %33,6 40 yaş altında hasta olması, premenapozal kadın hastaların sayıca fazla olması nedeniyle evreni yansıtmada yetersiz kaldığı, Abu-Farha ve arkadaşlarının da örneklem sayısının yetersiz olmasından dolayı tüm evreni yansıtmakta başarılı olamayacağı düşünüldü.

Abu-Farha ve arkadaşları, başka bir çalışmalarında 18 ve 65 yaş aralığında olan Güney Asyalılar ve araplardan oluşan 1735 kişilik bir grup oluşturmuşlardır. 1011 metabolik sendromlu, 724 metabolik sendromu olmayan hasta incelenmiştir. Metabolik sendromu olan grupta betatrophin düzeyi metabolik sendromu olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca betatrophin düzeyi beden kitle indeksi, trigliserit, LDL, HOMA-IR ve açlık kan glukozu ile pozitif ilişkili bulunmuştur[94]. Bizim çalışmamızda metabolik sendromu olan hastalarda betatrophin düzeyi metabolik sendromu olmayan hastalara göre daha düşük izlenmiştir. Aralarındaki

fark anlamlı saptanmamıştır. Betatrophin düzeyi ile beden kitle indeksi, LDL, HOMA-IR, açlık kan glukozu arasında ilişki bulunmamakla birlikte trigliserit düzeyi ve insulin kullanımı arasındanegative yönde anlamlı ilişki bulunmuştur.

Niki ve arkadaşları, periferik arter hastalığı nedeniyle taranan ve kardiyovasküler risk faktörleri bulunan 457 hastaya elektif koroner anjiyografi yapmışlar ve plazma betatrophin düzeylerine bakmışlardır. Kardiyak hastalık öyküsü olan hastaları dahil etmedikleri çalışmalarında; 457 hastanın 241 (%53)'ünde koroner arter hastalığı saptamışlardır. Koroner arter hastalığı olmayan 216 hasta ile karşılaştırdıklarında, koroner arter hastalığı olan hastalarda yaş daha ileri, erkek cinsiyet daha fazla, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, diyabet, sigara içme sıklığını daha yüksek bulmuşlardır. Koroner arter hastalığı olan hastalarda betatrophin düzeyini koroner arter hastalığı olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek saptamışlardır. Betatrophin düzeyinin diyabet, hipertrigliseridemi gibi bazı kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olmakla beraber; aterosklerotik risk faktörlerinden bağımsız olarak periferik arter hastalığı için anlamlı bir belirteç olduğunu öne sürmüşlerdir. Diyabetik hastalarda diyabeti olmayanlara göre plazma betatrophin seviyesini daha yüksek bulmuşlardır, HbA1c ile zayıf fakat anlamlı korelasyon saptamışlardır. Trigliserit seviyeleri ile ilişki saptamamışlardır[15]. Bizim çalışmamızda diyabetik olan hastalarda diyabeti olmayanlara göre betatrophin seviyesi daha düşük saptanmıştır ancak aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Aynı şekilde hipertansiyonu olan hastalarda, erkek cinsiyette, sigara içenlerde betatrophin seviyesi düşük bulunmuş, aradaki fark anlamlı saptanmamıştır.

Niki ve arkadaşları başka bir çalışmalarında plazma betatrophin düzeyi ile karotis aterosklerozu arasındaki ilişkiyi araştırmak için bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan 153 hastada karotis ultrasonu ile hastaları tarayıp, plazma betatrophin düzeylerini ölçmüşlerdir. Karotiste plak saptanan hastalarda betatrophin düzeyi plak olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptamışlardır. Çalışmalarındaki hastaların açlık kan glukozları, HbA1c değerleri ve trigliserit değerleri arasında ilişki gözlememişlerdir. Betatrophinin aterosklerotik olaylarda rol aldığı düşünülmekte ancak mekanizması bilinmemektedir[95]. Betatrophinin aterojenik etkisini açıklamak için daha geniş hasta popülasyonlu ve daha geniş kapsamlı araştırmalar gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastaların trigliserit seviyeleri ile betatrophin düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Betatrophinin standardize edilmiş bir çalışma kiti olmaması, bazı kit markalarının betatrophinin N-terminalini, bazı markaların C-terminalini tanınması çalışmalar arasında sonuç farklılıkları yaratabilmektedir.

Huang ve arkadaşları, tip 2 diyabetes mellitus hastalarında kardiyovasküler hastalık ile betatrophin ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında tip 2 diyabet tanılı ardışık başvuran 124 hastaya kardiyovasküler hastalık sorgulaması yapmışlardır. Diyabeti ve kardiyovasküler hastalık öyküsü olan 22 hasta ile kardiyovasküler hastalığı olmayan 102 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kardiyovasküler hastalıkları yaş ve erkek cinsiyette belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Kardiyovasküler hastalığı olanlarda betatrophin düzeyi olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur[96]. Bizim çalışmamızda bilinen kardiyovasküler hastalığı olan kişiler çalışma dışı bırakılmıştır. Bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan kişilerde Framingham risk skoruna göre hastanın riski arttıkça betatrophin düzeyinin anlamlı olarak azaldığını gözlemledik. Risk skorundaki artış betatrophin düzeyindeki azalma ile anlamlı ilişkili olmakla birlikte orta ve yüksek risk grupları arasında daha belirgin olarak saptanmıştır.

Fu ve arkadaşları, tip 2 diyabetes mellitus ve obezite ile betatrophin düzeyi ilişkisini araştırmak için 14 diyabetik hasta ile yaş ve BKİ olarak eşleştirilmiş 15 diyabetik olmayan hastanın betatrophin düzeylerini ve BKİ<25 olan 24 hasta, beden kitle indeksi ≥ 25 olan 29 hasta toplam 53 erkek hastanın betatrophin düzeylerini karşılaştırmışlardır. Diyabetik hastalarda betatrophin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup, açlık kan glukozu ile pozitif korelasyon saptanmıştır. Betatrophin düzeyi ile LDL, HDL, total kolesterol, trigliserit düzeyleri arasında ilişki gözlenmemiştir. Obezite ile betatrophin düzeyi anlamlı ilişkili bulunmuş olup, BKİ ile aralarında pozitif korelasyon saptanmıştır[84]. Fu ve arkadaşlarının çalışmasının küçük bir hasta grubunda yapılmış olması nedeniyle evreni yansıtamayacağı düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda katılımcıların BKİ ortalaması $38,7 \pm 6,5$ kg/m² bulunmuş olup, tip 2 diyabet ve BKİ ile betatrophin düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Diyabeti olan grupta, diyabeti olmayan gruba göre betatrophin seviyesi daha düşük bulunmuştur ancak aradaki fark anlamlı olarak

değerlendirilmemiştir. Buna rağmen, insülin kullanan hastalarda betatrophin düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu durumdaki hasta sayımızın 15 kişi olması, insülin kullanan tip 2 diyabetik hastalar hakkında daha kapsamlı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda BKİ'ne göre obezitenin derecesi arttıkça betatrophin düzeyleri düşmektedir, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Fenzl ve arkadaşları, betatrophinin glukoz ve lipit metabolizmasına etkisini araştırmak için iki kohort grubu oluşturmuş olup; birinci grup 19 diyabeti olmayan morbid obez hasta ve 20 sağlıklı normal kilolu hastadan, ikinci grup 18 tip 2 diyabeti olan obez hasta ve 19 diyabeti olmayan BKİ ve yaşları denkleştirilmiş hastalardan oluşturulmuştur. Plazma betatrophin konsantrasyonlarının; hem normal kilolu ve morbid obez hasta grubunda hem de tip 2 diyabetik ve diyabetik olmayan hasta grubunda anlamlı farklılık göstermediğini saptamışlardır. Betatrophin düzeyinin BKİ, glukoz, insülin, c-peptid, HOMA-IR ile ilişkisini incelemişler ancak anlamlı bir ilişki saptamamışlardır[97]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde glukoz, insülin, HOMA ile betatrophin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Morinaga ve arkadaşları, ANGPTL 3,4 ve 8'in kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olabilecek metabolik durumlara etkisini belirlemek amacıyla 800 japon denek ile yaptıkları bir çalışmada; dolaşımdaki ANGPTL 3, 4 ve 8 seviyelerinin yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, obezite, hipertansiyon, bozulmuş glukoz metabolizması, dislipidemi ve hiperürisemi ile potansiyel ilişkisini incelemişlerdir. Betatrophin seviyesi BKİ, LDL, HDL ve trigliserit düzeyi ile anlamlı ilişkili bulunmuştur. LDL ve trigliserit düzeyi ile pozitif korelasyon, HDL düzeyi ile negatif korelasyon saptanmıştır[98]. Çalışmamızda BKİ, LDL ve HDL ile betatrophin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamakla birlikte trigliserit düzeyi ile betatrophin düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Betatrophin'in insülin direnci üzerindeki etkisi net olarak belirlenememiştir. Yapılan çalışmaların bir kısmında tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet ve insülin direnci ile pozitif korelasyon izlenmiştir. Xu ve arkadaşları literatürdeki 192 yayını incelemiş, 2014'ten beri yayınlamış 25 yayını seçerek yaptıkları meta analizde, 1235 tip 2 diyabet, 238 prediyabet, 277 PKOS, 189 obez, 1011 metabolik sendrom dahil 6521 katılımcıyı analiz etmişlerdir. İnceledikleri çalışmalarda 6 farklı ELİSA kiti

kullanıldığını tespit etmişlerdir. Meta analiz sonucu; betatrophin ile insülin direnci arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olmasına rağmen; betatrophin ile ilgili çelişkili sonuçlar olduğu, bu heterojenitenin farklı ELİSA kitlerinin farklı çalışma prensiplerinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür[99].

Gomez-Ambrosi ve arkadaşları, dislipidemili hastalarda lipit düzeyleri ile betatrophin düzeyi ilişkisini belirlemek istedikleri çalışmalarında; 177 sağlıklı hastayı düşük HDL seviyelerine göre ve yüksek trigliserit seviyelerine göre gruplayarak betatrophin düzeylerini ölçmüşlerdir. Bizim çalışmamız ile benzer şekilde dislipidemili hastalarda, HDL erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <50 mg/dL veya trigliserit >150 mg/dL olan hastalarda betatrophin düzeyinin azaldığını saptamışlardır[100]. Gomez-Ambrosi ve arkadaşları başka bir çalışmalarında ise tip 2 diyabetes mellitus ve obezite ile betatrophin düzeyi ilişkisini araştırmışlardır. 153 beyaz denek, 33 normoglisemik ve normal kilolu, 75 normoglisemik ve obez, 30 obez ve bozulmuş glukoz intoleransı olan, 15 obez ve tip 2 diyabeti olan hastalar olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi erkeklerde kadınlara göre betatrophin düzeyini daha düşük bulmuşlardır. Obezite ve obezite ile ilişkili insülin direncinde betatrophin düzeyinin belirgin azaldığını tespit etmişlerdir[85]. Bizim çalışmamızda da obezite derecesi arttıkça betatrophin düzeyi azalmakta, insülin direnci olan hastalarda betatrophin düzeyi daha düşük bulunmaktadır ancak aradaki fark anlamlı bulunmamıştır.

Li ve arkadaşları betatrophin düzeyi ile metabolik sendrom ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında 18 ve 70 yaş aralığında 47 metabolik sendrom tanısı koydukları hasta ile 47 bilinen hastalığı olmayan cinsiyet ve yaşları denk sağlıklı gönüllüyü çalışmaya dahil etmişlerdir. Çalışmalarında iki farklı betatrophin ELİSA kiti kullanmışlardır. Betatrophin ölçümlerinin bir grubu metabolik sendrom ile ilişkili saptanırken diğer grup bizim çalışmamızda olduğu gibi metabolik sendrom ile anlamlı ilişki göstermemiştir. Her iki grupta da HbA1c, lipit düzeyleri, HOMA-IR ile betatrophin düzeyi arasında anlamlı ilişki görülmezken açlık kan glukozu ile pozitif korelasyon saptanmıştır[101].

Wang ve arkadaşları, metabolik sendrom ile betatrophin düzeyi ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında; 153 bilinen sağlıklı gönüllüyü 3.5 yıl takip etmişlerdir. Daha sonra metabolik sendrom gelişen 18 erkek, 10 kadın hasta ve metabolik

senromu olmayan hasta grubunu karşılaştırmışlardır. Betatrophin düzeyi ile yaş arasında tüm katılımcılarda pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Açlık kan glukozu, insülin, HbA1c, HOMA-IR, LDL düzeyleri ile betatrophin düzeyi arasında ilişki gözlenmemişlerdir. Hem erkek hem kadın hastalarda metabolik sendrom gelişimi ile betatrophin düzeyi arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptamışlardır. Kadın deneklerde trigliserit düzeyi ile betatrophin arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptanırken erkek deneklerde fark gözlenmemiştir[102]. Bizim çalışmamızda da metabolik sendromu olan hastalarda betatrophin düzeyi metabolik sendromu olmayanlara göre daha düşük saptanmıştır. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde açlık kan glukozu, insülin, HbA1c, HOMA-IR ve LDL düzeyleri ile ilişki gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda cinsiyet ayrımı yapmaksızın tüm hasta grubunda trigliserit düzeyi ile betatrophin düzeyi arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Benzer şekilde kadın hasta grubunda da trigliserit düzeyi ile betatrophin düzeyi arasında negatif yönde bir ilişki bulunmuştur. Çalışmanın katılımcı sayısının azlığı, bizim çalışmamızın katılımcı sayısının fazla olmasına rağmen erkek oranının düşük olmasının bu farklılıklara sebep olabileceği düşünüldü.

Yamada ve arkadaşları, 12 sağlıklı kontrol, 34 tip 1 diyabetes mellitus ve 30 tip 2 diyabetes mellitus hastası ile yaptıkları bir çalışmada; sağlıklı kontrollere göre tip 1 diyabetli grupta ve tip 2 diyabetli grupta betatrophin düzeyinin sırasıyla 4.1 ve 5.4 kat artmış olduğunu bulmuşlardır. Yaş, HbA1c, HDL, trigliserit düzeyleri ile betatrophin düzeyi arasında korelasyon saptamışlardır. BKİ ile betatrophin düzeyi arasında bizim çalışmamızla benzer şekilde korelasyon saptamamışlardır[12].

Hu ve arkadaşlarının tip 2 diyabetes mellitus hastalarında betatrophin düzeyinin rolünü araştırdıkları çalışmalarında; 83 sağlıklı kontrol ve 83 yeni tanı tip 2 diyabetes mellitus hastasında baktıkları betatrophin düzeyinin tip 2 diyabetli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır. Yaş, HbA1c, postprandial insülin düzeyi ile betatrophin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Kadınlar ve erkekler arasında betatrophin düzeyinde anlamlı farklılık gözlenmemişlerdir. Betatrophin düzeyi ile HOMA-IR arasında ise negatif ilişki saptamışlardır[13]. Hu ve arkadaşları 384 hasta ile yaptıkları başka bir çalışmada hastaları kontrol grubu, diyet grubu, diyet ve egzersiz grubu olarak 3 grup

şeklinde sınıflamışlardır. Yaptıkları analizler sonucu obezitesi ve tip 2 diyabeti olan hastalarda betatrophin düzeyinin arttığını, bel çevresi ve BKİ ile pozitif korelasyonu olduğunu, hipokalorik diyet sonrası betatrophin düzeyinin azaldığını saptamışlardır[103].

Ye ve arkadaşlarının yaptıkları betatrophin düzeyi ile obezite ilişkisini araştıran meta analizde literatür taraması sonucu 307 sağlıklı kontrol, 374 obez hastanın olduğu toplam 9 çalışma dahil edilmiştir. Çalışmaların sonuçları heterojen olarak görülmüştür. Bazı çalışmalar pozitif ilişkili, bazıları ilişkisiz, bazıları negatif ilişkili bulunmuştur. Çalışma içerikleri incelendiğinde bir kısmında serum bir kısmında plazma örneklerinin kullanıldığı, kullanılan ELİSA kitlerinin çalışma prensiplerinin farklı olduğu görülmüştür. Bu durumların çalışmalar için kısıtlılık yaratabileceği ve sonuçlardaki tutarsızlıklar ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Yapılan analizler sonucu obezite ile betatrophin düzeyi arasında pozitif ilişki saptanmıştır[104].

Fu ve arkadaşları, metabolik sendrom riski taşıyan genç hasta grubunda betatrophin düzeyi ve glukoz metabolizması arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve D vitamininin etkisini tespit etmek amacıyla 14 ve 28 yaş aralığındaki 559 bireyi dahil ettikleri çalışmalarında; bizim çalışmamızın aksine betatrophin düzeyinin erkeklerde daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi; BKİ, kan basıncı, HDL, insülin ve glukoz ile betatrophin düzeyi arasında ilişki gözlenmemiştir. Betatrophin düzeyi trigliserit seviyesi yüksek olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur[105]. Bizim çalışmamızda da betatrophin düzeyi ile trigliserit düzeyi ilişkili bulunmuş ancak trigliserit düzeyi ile negatif korelasyon saptanmıştır. Bu farklılığın kullandığımız ELİSA kiti farklılıklarından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Guo ve arkadaşları, 59 erkek 57 kadın toplam 116 hastanın dahil olduğu çalışmalarında; normal glukoz toleransı olan hastaları 17 kişi normal kilolu, 23 kişi fazla kilolu, 20 kişi obez grup olarak, tip 2 diyabetes mellitus olan hastaları 14 kişi normal kilolu, 23 kişi fazla kilolu, 19 kişi obez grup olarak sınıflamışlardır. Yapılan analizler sonucu bizim çalışmamız ile paralel olarak normal glukoz toleransı olan hastalar ile tip 2 diyabetik hastalar arasında betatrophin düzeyi bakımından anlamlı fark gözlenmemiştir. Çalışmamız ile benzer şekilde erkeklerde betatrophin düzeyi

daha düşük bulunmuş, ancak fark anlamlı bulunmamıştır. Alt gruplar incelendiğinde; normal glukoz toleransı olan grupta da, tip 2 diyabetik grupta da, fazla kilolu hasta grubunda da betatrophin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuş; normal kilolu ve obez gruplarda düşük bulunmuştur. Tüm hastalar incelendiğinde çalışmamız ile benzer şekilde yaş, BKİ, glukoz, HbA1c, HOMA-IR ile betatrophin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda trigliserit düzeyi ile betatrophin düzeyi ilişki bulunurken, Guo ve arkadaşları trigliserit düzeyi ile de ilişki saptamamıştır[106].

Gao ve arkadaşları, Fengxian bölgesindeki 40-60 yaş aralığında 460 kişiye 75 gr oral glukoz tolerans testi yaparak 50 kişi yeni tanı konan tip 2 diyabet, 51 kişi bozulmuş glukoz toleransı, 50 kişi normal glukoz toleransı saptanan kişilerden seçerek BKİ 18-28 kg/m² aralığında olan üç grup oluşturmuşlardır. Normal glukoz toleransı olan hasta grubu ile bozulmuş glukoz toleransı olan hasta grubu arasında betatrophin düzeyleri arasında fark saptanmazken, tip 2 diyabeti olan hasta grubunda betatrophin düzeyinde anlamlı olarak artış gözlenmiştir. Betatrophin düzeyi ile trigliserit düzeyi, AST, ALT, 2. saat tokluk kan glukozu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır[107]. Bizim çalışmamızda tip 2 diyabeti olan hastalarda betatrophin düzeyi azalmakta saptanmış ancak aralarındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda trigliserit düzeyi ile betatrophin arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Betatrophin düzeyi ile AST, ALT arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Barja-Fernandez ve arkadaşları, 30 hastanın anoreksia nervosa, 24 hastanın obez, 45 hastanın morbid obez, 50 hastanın normal kilolu olduğu 149 katılımcı ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında; obez bireylerde normal kilolu hastalara göre betatrophin seviyesinin daha düşük olduğunu, anoreksiya nervosada ise belirgin arttığını tespit etmişlerdir. Betatrophin düzeyi ile HDL düzeyi arasında pozitif korelasyon, BKİ, insulin, glukoz arasında negatif korelasyon saptanmıştır[108]. Bizim çalışmamızda da obezite derecesi arttıkça betatrophin düzeyi düşmektedir. Ancak HDL, BKİ, insülin ve glukoz ile betatrophin düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Hassan ve arkadaşları, 28 ile 50 yaş aralığındaki 31 komplikasyonsuz tip 2 diyabetik hasta ve 30 diyabeti olmayan sağlıklı kontrol hastası ile yaptıkları

çalışmalarında; tip 2 diyabeti olan hastalar ile kontrol grubu arasında betatrophin düzeyi bakımından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. Betatrophin düzeyi ile trigliserit düzeyi arasında bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı fark saptanmıştır[109].

Turkon ve arkadaşları, 23 normal glukoz toleransı olan, 22 prediyabet, 27 tip 2 diyabet olan toplam 72 hasta ile yaptıkları çalışmalarında; betatrophin düzeyi ile hasta grupları arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır. Betatrophin düzeyi ile hastaların BKİ arasında negatif korelasyon, hastaların D vitamini düzeyleri ile betatrophin düzeyleri arasında pozitif korelasyon izlemişlerdir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi insulin, glukoz, HbA1c, HOMA düzeyleri ile betatrophin düzeyi arasında anlamlı fark saptanmamıştır[110]. Çalışmamızda benzer şekilde betatrophin düzeyi D vitamini düzeyi ile pozitif yönde ilişkili, BKİ ile negatif yönde ilişkili görülmüştür, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bilinen kardiyovasküler hastalığı, gestasyonel diyabeti ve polikistik over sendromu olan hastaların dahil edilmemesiyle betatrophin düzeyi ile ilişkili olduğu öne sürülen birçok durumun dışlanması ve sonuç olarak nispeten daha düşük kardiyovasküler hastalık riski taşıyan bir popülasyonla çalışılmış olması; çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Yeni bir biyobelirteç olan ve son yıllarda diyabet, hipertansiyon, PKOS, gestasyonel diyabet, hiperemesis gravidarum, metabolik sendrom, insülin direnci, obezite’de çalışılan betatrophin/ANGPTL 8; benzer risk faktörleri ile ilişkili hastalıklarda artan bir ivmeyle araştırılmakta; sosyodemografik özellikler, metabolik parametreler vb. faktörlerle ilişkisi ortaya konulmaya çalışılmaktadır. Bu çalışma ile ilgili; diğer çalışmalar ile benzer olan ve/veya olmayan çıktılar açısından yapılan değerlendirmede; katılımcıların kadın oranının yüksek olması, 40 yaş altı hasta sayısının fazla olması, kardiyovasküler riskin kadınlarda daha düşük bulunduğu aktif üreme çağındaki kadın sayısının fazla olmasının önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca ELİSA kitlerinin çalışma prensiplerinin farklılığı nedeniyle pozitif ya da negatif ilişki saptanabileceği akılda tutulmalıdır. Betatrophinin daha iyi anlaşılabilmesi ve ilişkili olduğu durumların ortaya konabilmesi için; sosyodemografik özellikler, risk faktörleri ve komorbiditelere göre regüle edilmiş geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar günümüzde en önemli mortalite ve morbite nedenlerinden birisidir. Erken yaşlardan itibaren başlayan bu sürecin farkedilmesi, riskin değerlendirilmesi ve korunma önlemlerinin alınması mortalite ve morbiditenin azaltılmasına yönelik en önemli adımlar arasında yer almaktadır. Kardiyovasküler riskin belirlenmesi, önlenebilir risk faktörleri ile mücadele birinci basamak sağlık hizmetlerinin görevlerinden birisidir.

Kardiyovasküler riskin belirlenmesi; yaşam tarzı değişikliklerinin ve uygun medikal tedavinin erken başlamasına olanak sağlar. Mevcut risk hesaplama sistemleri bazı risk faktörlerini kullanarak hastaların 10 yıl içinde kardiyovasküler olay yaşama riskini belirlemeye çalışır. Bu sistemlerin her bireyde doğru ve kesin sonuçlar verdiğini söylemek mümkün değildir. Mevcut risk hesaplama sistemlerinin geliştirilmesi, kısıtlılıklarının giderilmesi için halen birçok kapsamlı çalışma yürütülmektedir. Günlük pratikte kullanılan risk hesaplama sistemlerinin bilinen kısıtlılıklarının yanında; özellikle genç hastalarda obezite ve ilişkili birçok durumun mevcudiyetinde bile hesaplanan risk mevcut riski olduğundan düşük yansıtılmaktadır.

Birinci basamak sağlık hizmetlerinden başlamak üzere, özellikle sağlık sisteminin ilk tıbbi temas noktası olan aile hekimliği sisteminde; kayıtlı bireylerin yaş, cinsiyet, ırk, antropometrik ölçümler, alışkanlıklar, kronik hastalıklar, kullanılan ilaçların gözönünde bulundurularak risk faktörlerinin belirlenmesi ve buna göre koruyucu/önleyici sağlık hizmetleri için fırsat yaratılmalıdır.

Betatrophin'in, lipit ve glukoz metabolizmasına ek olarak, birçok başka hastalıkta rol oynadığı bildirilmiştir. Özellikle gestasyonel diyabet, polikistik over sendromu, obezite, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, metabolik sendrom, hipertansiyon ve diyabet ile ilişkilendirilmiştir.

Betatrophin/ANGPTL8'in obez bireylerin kardiyovasküler hastalık riskini öngörmede kullanılabilirliğini araştırdığımız bu çalışmada Framingham risk hesaplama sistemi ile hesaplanan alt risk grupları ile betatrophin düzeyi arasında anlamlı ilişki bulduk. Bu anlamlılığın özellikle orta ve yüksek riskli gruplar arasında belirgin olduğunu belirledik. Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri arasında olan trigliserit yüksekliği ve insülin kullanımı ile de ilişki saptadık. Aralarındaki

ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte; erkek cinsiyette, hipertansiyonu olanlarda, diyabetiklerde, insülin direnci olanlarda, menapozda, BKİ arttığında betatrophin düzeyinin azaldığını, D vitamini düzeyi azaldıkça arttığını saptadık.

Sonuçlarımız itibarıyla yapılan diğer çalışmalar ile benzer ve farklı sonuçlara ulaştığımız tüm çalışmalar gözönünde bulundurulduğunda; SCORE, PRCAE gibi risk hesaplama sistemleri ile anlamlı bir ilişki ortaya konulamamış olsa da; Framingham ile betatrophin düzeyinin ilişkili bulunması kardiyovasküler hastalık riskini öngörmede bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için ümit verici niteliktedir. Gerçek çıktılar elde edebilmek için cinsiyet, yaş, BKİ, kronik hastalıklar gibi metodolojik unsurların elimine edildiği daha geniş ölçekli çalışmalar ile bu ilişkinin ortaya konulabileceğini; BKİ, yaş, menapoz durumu gibi diğer risk faktörlerinin de rolünün açığa çıkarılabileceğini düşünmekteyiz. Öte yandan, çalışma sonrası dönemde de mevcut tıbbi durumları ve ilave olabilecek risk faktörleri bakımından katılımcıların düzenli ve uzun dönem izlenmesi ile kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından değerlendirilmeleri; bulgu ve sonuçlarımızı daha anlamlı kılacaktır.

7.KAYNAKÇA

1. Lavie, C.J., et al., *Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(14): p. 1345-54.
2. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation*. World Health Organ Tech Rep Ser, 2000. **894**: p. i-xii, 1-253.
3. Abu-Farha, M., et al., *Increased plasma and adipose tissue levels of ANGPTL8/Betatrophin and ANGPTL4 in people with hypertension*. Lipids Health Dis, 2018. **17**(1): p. 35.
4. D., U., *Kardiyovasküler risk belirlenmesi ve tabakalandırılmasının kılavuzluğuyla yapılan tedavi yaklaşımı: Öngör, önle ve bireyselleştir*. Anadolu Kardiyol Derg, 2011: p. 11: 551-6.
5. Maxine A. Papadakis, S.J.M., Michael W. Rabow, *CURRENT Medical Diagnosis and Treatment*. 2018, McGraw-Hill Education.
6. Versteyleen, M.O., et al., *Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events*. J Nucl Cardiol, 2011. **18**(5): p. 904-11.
7. Li, Y. and C. Teng, *Angiopoietin-like proteins 3, 4 and 8: regulating lipid metabolism and providing new hope for metabolic syndrome*. J Drug Target, 2014. **22**(8): p. 679-87.
8. Santulli, G., *Angiopoietin-like proteins: a comprehensive look*. Front Endocrinol (Lausanne), 2014. **5**: p. 4.
9. Zhang, R. and A.B. Abou-Samra, *Emerging roles of Lipasin as a critical lipid regulator*. Biochem Biophys Res Commun, 2013. **432**(3): p. 401-5.
10. Kadomatsu, T., M. Tabata, and Y. Oike, *Angiopoietin-like proteins: emerging targets for treatment of obesity and related metabolic diseases*. FEBS J, 2011. **278**(4): p. 559-64.
11. Oike, Y., et al., *Angiopoietin-like proteins: potential new targets for metabolic syndrome therapy*. Trends Mol Med, 2005. **11**(10): p. 473-9.
12. Yamada, H., et al., *Circulating betatrophin is elevated in patients with type 1 and type 2 diabetes*. Endocr J, 2015. **62**(5): p. 417-21.
13. Hu, H., et al., *Increased circulating levels of betatrophin in newly diagnosed type 2 diabetic patients*. Diabetes Care, 2014. **37**(10): p. 2718-22.
14. Xu, F., et al., *Bacteria-Derived Recombinant Human ANGPTL8/Betatrophin Significantly Increases the Level of Triglyceride*. Protein J, 2019. **38**(4): p. 472-478.
15. Niki, H., et al., *Associations Between Plasma Betatrophin Levels and Coronary and Peripheral Artery Disease*. J Atheroscler Thromb, 2019. **26**(6): p. 573-581.
16. *Birinci Basamak Sağlık Kurumları İçin Obezite ve Diyabet Klinik Rehberi*. T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2017.
17. Emir DÖNDER, E.Ö., *Obezitenin Tanımı, Epidemiyolojisi ve Klinik Değerlendirmesi*. Fırat Tıp Dergisi, 2018: p. (Özel Sayı/Supp) 1-4.
18. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>16 February 2018.
19. İlknur Metinoğlu, S.P., Yalçın Metinoğlu, *Kastamonu'da 10-12 Yaş Grubu Öğrencilerde Obezite Prevalansı ve Etkileyen Faktörler*. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2012: p. 117-123.
20. Ogden, C.L., et al., *Prevalence of obesity in the United States, 2009-2010*. NCHS Data Brief, 2012(82): p. 1-8.
21. *Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu*, T.E.v.M. Derneği, Editor. 2018.
22. PEKKOLAY, Z., *Obezite Patogenezi*. Fırat Tıp Dergisi, 2018: p. 5-8.
23. Faruk KILINÇ, N.G., *Obezite ve Genetik*. Fırat Tıp Dergisi, 2018: p. 9-13.

24. Dr. Reyhan ERSOY, D.B.Ç., *Obezite*. Turkish Medical Journal, 2007: p. 1:107-116.
25. Bray, G.A., *Classification and evaluation of the obesities*. Med Clin North Am, 1989. **73**(1): p. 161-84.
26. Aliye Çayır, N.A., Serdal Kenan Köse, *Beslenme ve Diyet Kliniğine Başvuranlarda Obezite Durumu ve Etkili Faktörlerin Belirlenmesi*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 2011: p. 13-19.
27. England, C.Y., et al., *A systematic review of brief dietary questionnaires suitable for clinical use in the prevention and management of obesity, cardiovascular disease and type 2 diabetes*. Eur J Clin Nutr, 2015. **69**(9): p. 977-1003.
28. Prof. Dr. Cahide YAĞMUR, D.D.E.G., *Dengeli Beslenme Açısından Türkiye'de Gıda Üretimi ve Tüketiminin İrdelenmesi*. 2009.
29. Mükerrerem ERDOĞAN, Z.C., Alpay GÜVENÇ, *Masa Başı Çalışanlarda Fiziksel Aktivite Düzeyi: Obezite ve Diğer Özelliklere Göre İncelenmesi*. Spor Hekimliği Dergisi, 2011. **Cilt: 46**: p. 97-107.
30. GÜÇLÜ, D.L.P., *Obez Bireylerde Ağırlık Kaybı İle Antropometrik Ölçümler, Bazı Biyokimyasal Bulgular Ve Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi*, in *Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı*. 2016, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
31. Robert E. Rakel, M., David P. Rakel, MD, *Rakel Aile Hekimliği*. 9. ed. 2019.
32. Pınar Hamurcu, C.Ö., Berrin Telatar, Şahin Yeşildağ, *Obezitenin benlik saygısı ve beden algısı üzerine etkisi*. Türk Aile Hek Derg, 2015: p. 122 - 128.
33. Lukaski, H.C., *Methods for the assessment of human body composition: traditional and new*. Am J Clin Nutr, 1987. **46**(4): p. 537-56.
34. Hayri Baran YOSMAOĞLU, G.B., Orhan DERMAN, *Obez Adolesanlarda Vücut Yağı Ölçüm Yöntemlerinin Etkinliği*. Fizyoterapi Rehabilitasyon, 2010: p. 125-131.
35. Abbas Ali TAM, B.Ç., *Birinci Basamakta Obeziteye Yaklaşım*. Ankara Medical Journal, 2012: p. 37-41.
36. Esen Yeşil, M.Ö., Gözde Arıtıcı Çolak, Emine Aksoydan, *Bel/Boy Oranı ve Diğer Antropometrik Ölçümlerin Kronik Hastalık Riski ile İlişkinin Değerlendirilmesi*. ACU Sağlık Bil Derg, 2019: p. 241-246.
37. Gülşah Kaner, G.P., Gülseren Pamuk, Barış Önder Pamuk, *Biyoelektrik İmpedans Analizine Karşı Deri Kıvrım Kalınlığı Ölçümü: Yetişkinlerde Vücut Yağının Tahmini*. Bes Diy Derg, 2015: p. 111-118.
38. LaForgia, J., et al., *Validation of DXA body composition estimates in obese men and women*. Obesity (Silver Spring), 2009. **17**(4): p. 821-6.
39. Melis Sedef KAHRAMAN, S.O.G., Kadir ÖZDEL, *Yetişkinlerde Obezite: Biyolojik ve Psikolojik Tedaviler için Genel Bir Gözden Geçirme*. Klinik Psikiyatri, 2014: p. 28-40.
40. AKKURT, S., *Obezite ve Egzersiz Tedavisi*. Spor Hekimliği Dergisi, 2012: p. 123-130.
41. Hakan KAYAR, S.U., *Çağımızın Hastalığı Obezite ve Tedavisi*. Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg, 2013: p. 1-8.
42. Bahri EVREN, Ö.T., *Obezitenin Medikal Tedavisi*. Fırat Tıp Dergisi, 2018: p. 72-77.
43. Tanakol, R., *Obezite Tedavisinde Orlistat*. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism, 2003: p. 87-97.
44. Bansal, A.B. and Y. Al Khalili, *Orlistat*, in *StatPearls*. 2019: Treasure Island (FL).
45. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*, TEMD, Editor. 2019.
46. Cemre ŞAHİN ŞENYÜZ, R.R., Hande SİPAHİ, *Geçmişten Günümüze Obezite Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve İstenmeyen Etkileri*. J Lit Pharm Sci., 2019: p. 61-75.
47. Landecho, M.F., et al., *Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk*. Nutrients, 2019. **11**(11).

48. A. Helvacı, F.F.T., E. Belen, *Obeziteye Bağlı Kardiyovasküler Hastalıklar*. Okmeydanı Tıp Derg, 2014: p. 5-14.
49. ERTEM, M., *Obezite Epidemiyolojisi ve Korunma*. Klinik Tıp Bilimleri Dergisi, 2017: p. 21-30.
50. A. Eray, T.S., E. Ateş, *Yetişkin Bireylerde Kardiyovasküler Hastalık Riskinin Değerlendirilmesi*. Türk Aile Hek Derg, 2018: p. 12-19.
51. Morera, L.P., et al., *Stress, Dietary Patterns and Cardiovascular Disease: A Mini-Review*. Front Neurosci, 2019. **13**: p. 1226.
52. Ercan Kulak, B.B., Hasan Temel, Sena Nur Kutluay, Murathan Yıldırım, Fatıma Nilay Dedeoğlu, Serap Çifçili, Dilşad Save, *Aile Hekimliğine Başvuran Bireylerde Tip 2 Diyabet Risk Düzeyinin Belirlenmesi*. Türk Aile Hek Derg, 2019: p. 20-30.
53. Sonmez, A., et al., *Impact of Obesity on the Metabolic Control of Type 2 Diabetes: Results of the Turkish Nationwide Survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMD Obesity Study)*. Obes Facts, 2019. **12**(2): p. 167-178.
54. Verma, S. and M.E. Hussain, *Obesity and diabetes: An update*. Diabetes Metab Syndr, 2017. **11**(1): p. 73-79.
55. Ceyda Durmaz, P.A., *Toplumda Hipertansiyon ve Kan Basıncını Etkileyen Etmenler*. Bes Diy Derg, 2017: p. 278-286.
56. Kaya, A., *Obezite ve Hipertansiyon*. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism, 2003: p. 13-21.
57. Yrd. Doç. Dr. Gülhan Eroğlu Samur, Y.D.D.E.A.Y., *Obezite ve Kardiyovasküler Hastalıklar/Hipertansiyon*. 2. ed. 2012.
58. Roos, V., et al., *Metabolic Syndrome Development During Aging with Special Reference to Obesity Without the Metabolic Syndrome*. Metab Syndr Relat Disord, 2017. **15**(1): p. 36-43.
59. A. Araslı Yılmaz, E.Ö., F. Demirel, G. Köse *Obez Adölesanlarda Obezite Gelişimini Belirleyen Faktörlerin ve Metabolik Sendrom Varlığının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi*. Turkish Journal of Pediatric Disease, 2016: p. 157-161.
60. Z. Aşık, T.Ç., *Aile Hekimliği Polikliniğine Başvuran Hastalarda Obezite ve Metabolik Sendrom Değerlendirmesi*. The Journal of Turkish Family Physician 2016: p. 94-102.
61. Derneği, T.E.v.M., *Metabolik Sendrom Kılavuzu*. 2009.
62. A. Demirci Şahin, Y.Ü., D. Işık, *Serebrovasküler Hastalıklarda Önlenebilen Risk Faktörlerinin Yönetimi*. 2015: p. 106-113.
63. T. Turgut, E.İ., *Obezite ve Solunum Sistemi*. Fırat Tıp Dergisi, 2018: p. 35-41.
64. Hampel, H., N.S. Abraham, and H.B. El-Serag, *Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications*. Ann Intern Med, 2005. **143**(3): p. 199-211.
65. Burak ÖZ, A.K., Zeynel Abidin AKAR, Süleyman Serdar KOCA, *Obezite ve Kas-İskelet Sistemi*. Fırat Tıp Dergisi, 2018: p. 42-47.
66. Prof. Dr. İbrahim Balcıoğlu, D.S.Z.B., *Obezitenin Psikiyatrik Yönü*, in *TÜRKİYE'DE SIK KARŞILAŞILAN PSİKIYATRİK HASTALIKLAR*. 2008. p. 341-348.
67. A. Dağistan, S.G., *Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Kardiyovasküler Hastalık Riskinin Belirlenmesi ve Yönetimi*. TAF Prev Med Bull, 2016. **15**(6): p. 575-582.
68. N. Özer, M.K., L. Tokgözoğlu, H. Göksülük, D. Karaaslan, M. Kayıkçıoğlu, M.B. Yılmaz, C. Barçın, A. Abacı, M. Şahin, *Türkiye'de sigara tüketimi verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu*. Turk Kardiyol Dern Ars, 2018: p. 602-612.
69. H. Dülek, Z.T.V., I. Gönenc, *Kardiyovasküler Hastalıklarda Risk Faktörleri*. The Journal of Turkish Family Physician, 2018. **9**(2): p. 53-58.

70. Abacı, A., *Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Ülkemizdeki Durumu*. Turk Kardiyol Dern Ars, 2011: p. 1-5.
71. Dr. Sinan Aydoğdu, D.K.G., Dr. Fahri Bayram, Dr. Bülent Altun, Dr. Ülver Derici, Dr. Adnan Abacı, Dr. Tufan Tükek, Dr. Tevfik Sabuncu, Dr. Mustafa Arıcı, Dr. Yunus Erdem, Dr. Bülent Özin, Dr. İbrahim Şahin, Dr. Şehsuvar Ertürk, Dr. Atilla Bitigen, Dr. Lale Tokgözoğlu, *Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu*. Turk Kardiyol Dern Ars, 2019: p. 535-546.
72. Güleç, S., *Kalp Damar Hastalıklarında Global Risk ve Hedefler*. Turk Kardiyol Dern Ars, 2009: p. 1-10.
73. Kültürsay, H., *Kardiyovasküler Hastalık Riski Hesaplama Yöntemleri*. Turk Kardiyol Dern Ars, 2011: p. 6-13.
74. Nilgün Tekkeşin, C.K., Arda Şanlı Ökmen, *Türk Erişkinlerde Framingham Risk Faktörlerinin Araştırılması*. Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi, 2011: p. 42-49.
75. A. Onat, Ö.U., G. Hergenç, *TEKHARF Çalışması Orijinal Kohortunun Framingham Risk Fonksiyonuna Göre Değerlendirilmesi: Halkımızın Mutlak Koroner Riskinin Yüksekliğine İlişkin Bir Ek Kanıt*. Turk Kardiyol Dern Ars, 2001: p. 208-214.
76. *Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesi Kılavuzu*, T.C.S.B.A.İ.S. Müdürlüğü, Editor. 2018. p. 1-10.
77. Preiss, D. and S.L. Kristensen, *The new pooled cohort equations risk calculator*. Can J Cardiol, 2015. **31**(5): p. 613-9.
78. Board, J.B.S., *Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3)*. Heart, 2014. **100 Suppl 2**: p. ii1-ii67.
79. Zhang, R. and A.B. Abou-Samra, *A dual role of lipasin (betatrophin) in lipid metabolism and glucose homeostasis: consensus and controversy*. Cardiovasc Diabetol, 2014. **13**: p. 133.
80. Tseng, Y.H., et al., *Emerging regulation and function of betatrophin*. Int J Mol Sci, 2014. **15**(12): p. 23640-57.
81. Kovrov, O., et al., *On the mechanism of angiotensin-like protein 8 for control of lipoprotein lipase activity*. J Lipid Res, 2019. **60**(4): p. 783-793.
82. Fu, Z., A.B. Abou-Samra, and R. Zhang, *An explanation for recent discrepancies in levels of human circulating betatrophin*. Diabetologia, 2014. **57**(10): p. 2232-4.
83. Luo, M. and D. Peng, *ANGPTL8: An Important Regulator in Metabolic Disorders*. Front Endocrinol (Lausanne), 2018. **9**: p. 169.
84. Fu, Z., et al., *Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity*. Sci Rep, 2014. **4**: p. 5013.
85. Gomez-Ambrosi, J., et al., *Circulating betatrophin concentrations are decreased in human obesity and type 2 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(10): p. E2004-9.
86. Qu, Q., et al., *Serum betatrophin levels are increased and associated with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome*. J Int Med Res, 2017. **45**(1): p. 193-202.
87. Sahin Ersoy, G., et al., *WISPI is a novel adipokine linked to metabolic parameters in gestational diabetes mellitus*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017. **30**(8): p. 942-946.
88. Varikasuvu, S.R., J.R. Panga, and M.V. Satyanarayana, *Circulating Angiotensin-like 8 protein (ANGPTL8/Betatrophin) in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and multi effect size meta-analysis*. Gynecol Endocrinol, 2019. **35**(3): p. 190-197.
89. Timur, B., et al., *Serum betatrophin/angiotensin-like protein 8 (ANGPTL8) levels in pregnancies affected by hyperemesis gravidarum*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018. **225**: p. 221-227.
90. E. E. Şimşek, H.Ö.K., Ö. Sakin, S. Korkut, *Can Betatrophin Predict the Risk of Preeclampsia?* Journal of Clinical and Diagnostic Research, 2018. **Vol-12**: p. 12-15.

91. Mahmood, S.S., et al., *The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective*. Lancet, 2014. **383**(9921): p. 999-1008.
92. O'Donnell, C.J. and R. Elosua, [*Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study*]. Rev Esp Cardiol, 2008. **61**(3): p. 299-310.
93. Hemann, B.A., W.F. Bimson, and A.J. Taylor, *The Framingham Risk Score: an appraisal of its benefits and limitations*. Am Heart Hosp J, 2007. **5**(2): p. 91-6.
94. Abu-Farha, M., et al., *Circulating angiopoietin-like protein 8 (betatrophin) association with HsCRP and metabolic syndrome*. Cardiovasc Diabetol, 2016. **15**: p. 25.
95. Niki, H., et al., *Plasma Betatrophin Levels and Carotid Atherosclerosis*. Dis Markers, 2019. **2019**: p. 4214650.
96. Huang, Y., et al., *Increased angiopoietin-like protein 8 levels in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease*. Diabetes Res Clin Pract, 2016. **120**: p. 229-31.
97. Fenzl, A., et al., *Circulating betatrophin correlates with atherogenic lipid profiles but not with glucose and insulin levels in insulin-resistant individuals*. Diabetologia, 2014. **57**(6): p. 1204-8.
98. Morinaga, J., et al., *Association of circulating ANGPTL 3, 4, and 8 levels with medical status in a population undergoing routine medical checkups: A cross-sectional study*. PLoS One, 2018. **13**(3): p. e0193731.
99. Xu, J., et al., *The Correlation Between Circulating Betatrophin and Insulin Resistance in General Population: A Meta-Analysis*. Horm Metab Res, 2017. **49**(10): p. 760-771.
100. Gomez-Ambrosi, J., et al., *Altered Concentrations in Dyslipidemia Evidence a Role for ANGPTL8/Betatrophin in Lipid Metabolism in Humans*. J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(10): p. 3803-3811.
101. Liu, D., et al., *Increased circulating full-length betatrophin levels in drug-naive metabolic syndrome*. Oncotarget, 2017. **8**(11): p. 17510-17517.
102. Wang, H., et al., *The Effects of Serum ANGPTL8/betatrophin on the Risk of Developing the Metabolic Syndrome - A Prospective Study*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 28431.
103. Hu, H., et al., *Effects of a diet with or without physical activity on angiopoietin-like protein 8 concentrations in overweight/obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized controlled trial*. Endocr J, 2019. **66**(1): p. 89-105.
104. Ye, J., et al., *The Relationship between Circulating ANGPTL8/Betatrophin Concentrations and Adult Obesity: A Meta-Analysis*. Dis Markers, 2019. **2019**: p. 5096860.
105. Fu, J., et al., *Vitamin D modifies the associations between circulating betatrophin and cardiometabolic risk factors among youths at risk for metabolic syndrome*. Cardiovasc Diabetol, 2016. **15**(1): p. 142.
106. Guo, K., et al., *Serum betatrophin concentrations are significantly increased in overweight but not in obese or type 2 diabetic individuals*. Obesity (Silver Spring), 2015. **23**(4): p. 793-7.
107. Gao, T., et al., *Circulating Betatrophin Correlates with Triglycerides and Postprandial Glucose among Different Glucose Tolerance Statuses--A Case-Control Study*. PLoS One, 2015. **10**(8): p. e0133640.
108. Barja-Fernandez, S., et al., *Circulating Betatrophin Levels Are Increased in Anorexia and Decreased in Morbidly Obese Women*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(9): p. E1188-96.
109. Hassan, A.B., et al., *Circulating betatrophin in relation to metabolic, inflammatory parameters, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus*. Diabetes Metab Syndr, 2019. **13**(1): p. 458-463.

110. Turkon, H., et al., *Correlation between Bethatrophin and 25(OH)D Concentrations in a Group of Subjects With Normal and Impaired Glucose Metabolism*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2017. **125**(3): p. 147-150.

8.EKLER

EK 1. HASTA TAKİP FORMU

HASTA TAKİP FORMU

Başvuru Tarihi:
Tc No:
Adı Soyadı:
Doğum Yılı:
Cinsiyet:
Dosya No:
Tel:

Eğitim Durumu: a)okur-yazar değil b)ilkokul c)ortaokul d)lise e)üniversite
--

Meslek:
Medeni Durum: a)evli b)bekar c)boşanmış
Sigara öyküsü: VAR YOK
Obezite Öyküsü:
Çocuklukta obezite; VAR YOK

Eşlik Eden Hastahklar:

Kilo:
Boy:
BMI:
Sistolik KB-Diyastolik KB:
Bel Çevresi:

İlaç Kullanımı: VAR YOK İlaçlar:

Kadınlarda;
Menapoz Durumu: VAR YOK
Doğum Sayısı:
Ölü Doğum:
Abortus Öyküsü:
Erken Doğum:
Gebelik Sorunları:
Gebelikte HT:
Başlama zamanı:
Proteinüri:
Diğer:

Egzersiz Alışkanlığı:
Haftada 30 dk dan az
Haftada 3 kez en az 30 dk
Haftada en az 5 kez en az 30 dk
Soygeçmiş:
Ailede obezite: VAR YOK
Metabolik Sendrom: VAR YOK

TANİTA:
Vücut Yağ Oranı:

SCORE:
yaş:
cinsiyet:
sistolik KB:
total kolesterol:
sigara öyküsü:

PRCAE: yaş: cinsiyet: sistolik KB: total kolesterol: HDL: sigara öyküsü: Diyabet öyküsü: antihipertansif tedavi:	Framingham:
---	--------------------

AKŞ	HbA1C	İnsülin	AST	ALT	ALBUMİN	ÜRİK ASİT	KREATİNİN
Total Kolesterol	HDL	LDL	TG	HGB/HCT	MCV	PLT	NÖTROFİL
TSH	PTH	BETATROPHİN	KORTİZOL	B12	D VİT.	FOLİK ASİT	LENFOSİT

EK 2. ETİK KURUL KARAR FORMU

KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	<i>Aile Hekimliği Polikliniğine Başvuran Obez Bireylerin Kardiyovasküler Risklerinin Belirlenmesinde Yeni Bir Biyobelirteç Olan Betatrophin'in Prediktif Değerinin Araştırılması</i>		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	
	AÇIK ADRESİ:	Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Binası Şemsi Denizer Cad. E-5 Karayolu Cevizli Mevkii 34890 Kartal / İstanbul	
	TELEFON	0216 441 39 00 Dahili 2061	
	FAKS	0 216 399 85 69	
	E-POSTA	etikkurul@sbkeah.gov.tr	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Engin Ersin ŞİMŞEK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	AİLE HEKİMLİĞİ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	S.B.Ü. Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Engin Ersin ŞİMŞEK			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
DİĞER İSE BELİRTİNİZ					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Prof. Dr. Neider Bili Dök
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Dr. Lütfi Kırdar Eğ. ve Ars. Hast.
Etik Kurul Başkanı
Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

**KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Aile Hekimliği Polikliniğine Başvuran Obez Bireylerin Kardiyovasküler Risklerinin Belirlenmesinde Yeni Bir Biyobelirteç Olan Betatrophin'in Prediktif Değerinin Araştırılması			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019/514/148/31 Tarih: 27.02.2019				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurulüye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Nejdet BİLDİK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırmaya İlişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Nejdet BİLDİK	GENEL CERRAHİ	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EAH	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Özcan KESKİN	İÇ HASTALIKLARI	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EAH	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asuman ORÇUN	BIYOKİMYA	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EAH	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gaye FİLİNTE	PLASTİK VE REKONSTRÜKTİF CERRAHİ	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EAH	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nagehan ÖZDEMİR BARIŞIK	PATOLOJİ	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EAH	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Hatice İKİŞİK	HALK SAĞLIĞI	MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HALK SAĞLIĞI A.B.D.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK 3. AYDINLATILMIŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Sn:

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup adı ‘Aile Hekimliği Polikliniğine Başvuran Obez Bireylerin Kardiyovasküler Risklerinin Belirlenmesinde Yeni Bir Biyobelirteç Olan Betatrophin'in Prediktif Değerinin Araştırılması’dır.

Obezite hem çocuklarda hem yetişkinlerde önemli bir sağlık sorunudur. Beraberinde birçok hastalık eşlik edebilir. Fazla kilo ve obezitenin genel sağlık ve kardiyovasküler sistem üzerine birçok olumsuz etkisi vardır. Obezite plazma lipidleri, kan basıncı, glukoz gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin çoğunu kötüleştirir, kalp üzerine sistolik ve diyastolik ventriküler fonksiyonu olumsuz yönde etkiler. Bazı biyobelirteçler, hipertansiyon, tip 2 diyabet gelişimi, kardiyovasküler olaylar için artan risklerin erken belirteci olarak kullanılabilir. Betatrophin düzeyinin de bu biyobelirteçlerden birisi olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmamızda Aile Hekimliği Polikliniğine başvuran hastalarda hesaplanan kardiyovasküler riskin, betatrophin düzeyi ile ilişkisini değerlendirilmeyi planladık.

Çalışmayı kabul etmeniz halinde size yaş, cinsiyet, medeni durum, öğrenim durumu gibi bazı demografik sorular yöneltilecek, ardından ilaç kullanım öykünüz, şeker, yüksek tansiyon, yüksek kolesterol gibi kronik hastalıklarınızın varlığı, sigara kullanıp kullanmadığınız sorgulanacaktır. Rutin olarak alınan kan tetkikleriniz için alınan kanın artan bir kısmı saklanarak betatrophin düzeyi ölçülecektir. Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size bir ödeme yapılmayacaktır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi ve akademik amaçlı kullanılacak, tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimlik bilgileriniz açıklanmayacak, çalışmayı değerlendiren kişiler dışında hiç kimse ile paylaşılmayacaktır.

Uygun gördüğünüz takdirde sizi çalışmamıza dâhil etmek isteriz. Herhangi bir sorunuz olduğunda (0216) 4583000 numaralı telefondan sorumlu araştırmacı Dr. Nazlı Hacıağaoğlu’na ulaşabilirsiniz.

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 2 sayfalık metni okudum veya sözlü olarak dinledim. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı veya sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı veya sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Katılımcının Adı ve Soyadı: Tarih: İmza:
Sorumlu Araştırmacı Adı ve Soyadı: Tarih: İmza:
Onam Alma İşleminde Hazır Bulunan Birim Görevlisinin Adı ve Soyadı: Tarih: İmza:

EK 4. TEZ ONAY FORMU

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı	NAZLI HACIAGAĞLU
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	AİLE HEKİMLİĞİ
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	İSTANBUL KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Anabilim Dalı Başkanı
Prof.Dr Seçil ARICA
e-imzalıdır

Akademik Kurul Karar Tarihi:	26.03.2019
Karar No:	141 (6)
Tez Konusu:	(X) Uygundur. () Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeyerek yoktur () Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. () Uygun değildir.

Ek:
1-Tez konusu onay formu
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	Nazlı Hacıağaoğlu
Kurumu	Kartal Dr. Lütfi Kırdar SUAM
Uzmanlık Alanı	Aile Hekimliği
	DEĞERLENDİRME
*Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle)	Aile hekimliği polikliniğine başvuran obez bireylerin kardiyovasküler risklerinin belirlenmesinde yeni bir biyobelirteç olan betatrophin'in prediktif değerinin araştırılması
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	Uygun şekilde sorulmuş
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	Uygun şekilde açıklanmış
3-Araştırma amacı (Objectives)	Yeterli açıklama yapılmıştır
4-Hipotez (Hypothesis)	Uygun şekilde oluşturulmuştur
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	Tasarım uygundur
6- Araştırma yeri (StudySetting/ Location)	Uygun
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation)	Uygun şekilde seçilmiştir
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (PrimaryandSecondaryOutcome)	Uygun şekilde belirtilmiştir
9- Araştırma Süreçleri (Studyprocedures)	Açıklama yeterlidir
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatisticalpower)	Uygun şekilde hesaplanmıştır
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	Uygun testler seçilmiştir
12-Etik Öngörü (EthicalConsiderations)	Etik sakınca öngörülmemektedir
13- Anahtar kelimeler (Keywords)	Uygun
Hakemin kararı	(XXX.) Tez konusu uygundur. (.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Doç.Dr. Okcan Basat, SBÜ Gaziosmanpaşa Taksim SUAM 21.03.2019

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	Dr Nazlı Hacıağaoğlu
Kurumu	Kartal Dr Lütfi Kırdar EAH
Uzmanlık Alanı	Aile Hekimliği
	DEĞERLENDİRME
*Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle)	Aile Hekimliği Polikliniğine başvuran bireylerin kardiyovasküler risklerinin belirlenmesinde yeni bir belirteç olan betatropinin prediktif değerinin araştırılması
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	Uygundur
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	Uygundur
3-Araştırma amacı (Objectives)	Uygundur
4-Hipotez (Hypothesis)	Uygundur
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	Uygundur
6- Araştırma yeri (StudySetting/ Location)	Uygundur
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation)	Uygundur
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (PrimaryandSecondaryOutcome)	Uygundur
9- Araştırma Süreçleri (Studyprocedures)	Uygundur
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatisticalpower)	Uygundur
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	Uygundur
12-Etik Öngörü (EthicalConsiderations)	Uygundur
13- Anahtar kelimeler (Keywords)	Uygundur
Hakemin kararı	(.....X....) Tez konusu uygundur. (.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Doç Dr Hakan Demirei Bursa Yüksek İhtisas EAH 22.03.2019

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.

EK 5. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Nazlı Hacıağaoğlu

Doğum Tarihi ve Yeri: 1988-İstanbul

Medeni Durumu: Evli

Adres: S.B.Ü. Kartal Dr.Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği
Kliniği Cevizli Kartal

Mezun olduğu Tıp Fakültesi: İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yerleri:

1-Üsküdar Toplum Sağlığı Merkezi

2-Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği

Yabancı Diller: İngilizce

Katıldığı Kongre ve Seminerler:

1.'Tıpta Acil Yaklaşımlar' 1.Ulusal Tıp Öğrenci Kongresi, 2010, Mersin.

2.'Servikal Prekanseröz Lezyonlarda Tanı-Tarama-Tedavi ve HPV Aşılıarı'
Sempozyumu, 2012, İstanbul.

3.İstanbul Obezite ve Diyabetle Mücadele Programları Eğitici Eğitimi, 2012,
İstanbul.

4.27.Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu ve
13. Diyabet Günleri Sempozyumu, 2015, İstanbul.

5.10.İstanbul Aile Hekimliği Kongresi, 2016, İstanbul

6.10.Aile Hekimliği Güz Okulu, 2016, Antalya

7.Erişkin İleri Yaşam Destek ve Resüsitasyon Kursu, 2016, İstanbul

8.Neonatal Resüsitasyon Kursu, 2018, İstanbul

9. 6.Çocuk Dostları Kongresi, 2018, İstanbul