



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SAFRA KESESİ POLİPİ VE METABOLİK SENDROM
İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emine Duygu Boz

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2018



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SAFRA KESESİ POLİPİ VE METABOLİK SENDROM
İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emine Duygu Boz

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Refik Demirtunç

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	23
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA	31
SONUÇLAR	34
KAYNAKLAR	35
ÖZGEÇMİŞ	48
EKLER.....	49

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan, her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm kıymetli hocamız Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ'a teşekkürü bir borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum. Yine çalışmamda konu, kaynak ve yöntem açısından bana sürekli yardımda bulunan ve gelecekteki hayatında çok daha başarılı olacağına inandığım kıymetli Arş. Gör. Dr. Nursel AKBAY , Arş. Gör. Dr. Taylan KAPLAN, Arş. Gör. Dr. Şule Taş SAAT, Arş. Gör. Dr. Cerit KARAÇAY ve Arş. Gör. Dr. Gökalp ERAL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca katkıları için diğer çalışma arkadaşlarıma da teşekkür ederim. Teknik olarak karşılaştığım her sorunda zamanını benim için ayıran pek kıymetli bölüm sekreterimiz Zülbiye Öztürk YÜCE'ye çok teşekkür ediyorum.

Öncelikle Doç. Dr. Kadir KAYATAŞ ve Prof.Dr. Funda Müşerref TÜRKMEN olmak üzere uzmanlık eğitimim boyunca bana kazandırdıkları her şey için tüm hocalarıma ve bana destek olan diğer bölüm arkadaşlarıma, tüm birim çalışanlarına teşekkürlerimi sunuyorum.

Ve son olarak tezimi; beni bu günlere sevgi ve saygı kelimelerinin anlamlarını bilecek şekilde yetiştirerek getiren ve benden hiçbir zaman güven ve desteğini esirgemeyen bu hayattaki en büyük şansım olan aileme ithaf ediyorum. Annem Öznur BOZ, babam Yusuf BOZ ve kardeşim Alican BOZ'a sonsuz teşekkürleri borç bilirim...

SİMGELER KISALTMALAR

GP: Gallbladder polyp (Safra Kesesi Polibi)

GBC: Gallbladder Carcinoma(Safra Kesesi Karsinomu)

MetS: Metabolik Sendrom

DM: Diyabetes Mellitus

HbA1c veya A1c: Glikolize hemoglobin/Hemoglobin A1c

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

ADA: Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association)

DSÖ veya WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)

NCEP ATP-III: Ulusal Kolesterol Eğitim Programının Erişkinlerde Yüksek Kan Kolesterolünün Değerlendirilmesi 3. Raporu

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)

OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi

AKŞ/KŞ: Açlık / Kan şekeri

KAH: Koroner arter hastalığı

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

İSVH: İskemik serebrovasküler hastalık

BÇ: Bel Çevresi

VA: Vücut Ağırlığı

VKİ: Vücut kitle indeksi

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein (lowdensitylipoprotein)

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein (highdensitylipoprotein)

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein (verylowdensitylipoprotein)

TG: Trigliserid

AST: Aspartat aminotransferaz

ALT: Alanin aminotransferaz

ALP: Alkalen fosfataz

GGT: Gamaglutamil tranferaz

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı (glomeruler filtration rate)

ASCVD: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar

KB: Kan basıncı

SB: Sistolik basınç

DB: Diyastolik basınç

HT: Hipertansiyon

HbsAg: Hepatit B virüsünün yüzey antijeni

HBV: Hepatit B virüsü

HCV: Hepatit C virüsü

FFA: Serbest yağ asitleri (free fatty acid)

NHANNES III: Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (National Health and Nutrition Examination Survey)

CARDIA: Genç Yetişkinlerde Koroner Arter Gelişim Riski

METSAR: Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri

OR: Odds Ratio Oranı

GA: Güven Aralığı (confidence interval- CI)

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Safra Kesesi Poliplerinin Patolojik Tipleri ve Sıklıkları

Tablo-2 : Dünya Sağlık Örgütü-1999, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Tablo-3: EGIR – 1999, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Tablo-4: NCEP ATP III- 2001 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Tablo-5: AACE -2003 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Tablo-6: IDF-2005 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Tablo-7: Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2005)

Tablo-8: Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Tablo-9: Genel Özelliklerin Değerlendirilmesi

Tablo-10: Gruplara Göre Genel Özelliklerin Değerlendirilmesi

Tablo-11: NCEP ATP III (2001) kriterlerine göre gruplara göre hasta dağılımı

Tablo-12: IDF-2005 kriterlerine göre gruplara göre hasta dağılımı

ÖZET

Amaç: Safra kesesi polipleri, safra kesesi karsinomunun öncülü olarak kabul edilmektedir. Yapılan araştırmalar safra kesesi polipleri etiyolojisinde yaş, cinsiyet, sosyal faktörler, vücut ağırlığı, abdominal obezite, glikoz intoleransı ve dislipideminin rol aldığını göstermiştir. Visceral adipoz dokudan salgılanan bazı sitokinler karsinogenezde rol alır. Bu sitokinlerin birleşiminin, safra kesesi polip ve safra kesesi kanser gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Literatürde kolorektal kanserin metabolik sendromla ilişkisini gösteren birçok çalışma vardır, ancak safra kesesi ve metabolik sendrom ilişkisiyle ilgili çalışmalar ülkemizde yetersizdir. Bu sebeple çalışmamızda safra kesesi polipi olan hastalarda metabolik sendrom ve komponentlerinin prevalansının belirlenmesi amaçlandı. Metabolik sendrom yaşam tarzı değişiklikleri ile de önlenabilir. Safra kesesi polipi ve metabolik sendrom ilişkisinden yola çıkarak, metabolik sendromlu hastanın tedavisi ile safra kesesi polipi ve safra kesesi karsinomu sıklığının azaltılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak yapılan çalışmamızda 01.01.2017-01.08.2017 tarihleri arasında S.B.Ü. Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği, Genel Cerrahi Kliniği ve Gastroenteroloji Kliniğinde yatan veya ayaktan başvuran Safra Kesesi Polipi olan 45 hastanın ve Safra Kesesi Polipi olmayan kontrol grubu 45 hastanın geriye dönük olarak dosyaları incelendi. Çalışmaya 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edilirken; Gebeler, konjenital polipozis sendromları, kronik viral hepatitler, primer sklerozan kolanjit, kolanjiyelüler karsinom tanısı olan ve sekonder obezite açısından klinik şüphesi olan hastalar dahil edilmedi. Hastalarda laboratuvar tetkiklerinden bakılmış olan; HDL, LDL, trigliserid, açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, viral hepatit markerları ve fizik muayene bulgularından bakılmış olan; Karın muayenesi, Murphy belirtisi hasta dosyalarından geriye dönük olarak tarandı. Hastalar tekrar kontrole çağırılarak, vücut ağırlıkları kg cinsinden, boy ve bel çevresi (BÇ) cm cinsinden ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ), ağırlığın (kg) boyun karesine (m^2) bölünmesiyle hesaplandı. Kan basıncı ölçülerek mmHg olarak kaydedildi. İstatistiksel analizler için SPSS 21 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı.

Bulgular: Retrospektif olarak yapılan çalışmamızda hastaların yaşları 24 ile 90 arasında değişmekte olup, ortalama $58,79 \pm 15,7$ iken, %51,1'i (n=46) kadın, %48,8'i (n=44) erkekti. Olguların vücut kitle indeksi ölçümleri ortalama $27,88 \pm 5,23 \text{ kg/m}^2$ 'dir. Gruplara göre olgular karşılaştırıldığında NCEP ATP III ve IDF metabolik sendrom kriterlerine göre düşük HDL düzeyi ve hipertansiyon oranları safra kesesi polip grubunda kontrol grubunun 2 katı olarak gelmiştir. Safra kesesi polip grubunda NCEP ATP-III kriterlerine göre 25 hastada(%55,55) , IDF-2005 kriterlerine göre 30 hastada (%66,66) metabolik sendrom görülmüş olup yüksek oranda metabolik sendrom saptanmıştır. Bu çalışmada gruplara göre abdominal obezite görülme oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). Kontrol grubu olgularının %75,5'inde (n=34) , safra kesesi polip grubu olgularının %97,7sinde (n=44) bel çevresi erkeklerde $\geq 94 \text{ cm}$, kadınlarda $\geq 80 \text{ cm}$ üzerinde saptanmıştır: OR 14,23 (%95 GA, 1,751-15,722).

Sonuç: Abdominal obezitenin safra kesesi polip riskini arttırdığı bu çalışmada gösterilmiştir. Trigliserid yüksekliği safra kesesi polip grubunda kontrol grubuna oranla daha fazla kişide saptanmış, düşük HDL düzeyi ve hipertansiyon oranları kontrol grubunun iki katı olarak gelmiştir. Safra kesesi polipi olan hastalarda yüksek oranda metabolik sendrom olduğu görülmüş, ancak örneklem sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Kolorektal kanserlerde olduğu gibi adenom- karsinom sekansından yola çıkarak, abdominal obezitenin engellenmesi ve dislipidemi tedavisiyle, hızlı ilerleyen ve çabuk metastaz yapan bir kanser türü olan safra kesesi kanser sıklığının azaltılabileceğini söyleyebiliriz. Ancak metabolik sendrom ve safra kesesi polipi ilişkisini açıklamak için geniş serili prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler : Safra kesesi polip,kanser, metabolik sendrom,obezite

ABSTRACT

Aim: Gallbladder polyps are considered to be the precursor of gallbladder carcinoma. The investigations have shown that age, gender, social factors, body weight, abdominal obesity, glucose intolerance and dyslipidemia are important for the etiology of gallbladder polyp. Some cytokines, which are secreted from visceral adipose tissue, lead to carcinogenesis. The combination of these cytokines is supposed to be associated with the development of gallbladder polyps and gallbladder carcinoma. There are too many study in the literature, about association of colorectal cancer with metabolic syndrome ,but the investigations are not enough about association of gall bladder and metabolic syndrome in our country. The aim of this study is to determine the prevalence of metabolic syndrome and components among gallbladder polyp patients. Furthermore, metabolic syndrome can be prevented by lifestyle changes. In this study, we aimed to decrease the frequency of gallbladder polyp and gallbladder carcinoma by treatment of patient with metabolic syndrome.

Materials and Methods: In our retrospective study, we investigated the records of 45 patients with gallbladder polyp and 45 patients with normal gall bladder, who are treated in the Internal Medicine Clinic, General Surgery Clinic and Gastroenterology Clinic of S.B.Ü. Haydarpasa Numune S.U.A.M . The subjects were older than 18 years. Patients with clinical suspicion of pregnancy, congenital polyposis syndromes, chronic viral hepatitis, primary sclerosing cholangitis, cholangiocellular carcinoma and secondary obesity were excluded. Patients were examined through laboratory tests by which HDL, LDL, triglyceride, fasting blood sugar, liver function tests, viral hepatitis markers and physical examination findings were investigated. The abdominal examination, the Murphy's sign were scanned retrospectively from the patient records. Patients were recalled and body weights were measured in kg, while height and waist circumference (WC) were measured in cm. The body mass index (BMI) was calculated through dividing the weight (kg) by the square of the height (m²). Blood pressure was measured and recorded as mmHg. For statistical analysis, SPSS 21 (Statistical Package for the Social Sciences) program was used.

Results: In our retrospective study, the ages of the patients ranged from 24 to 90 and the mean age was 58.79 ± 15.7 . And 51.1% of them (n = 46) were female and 48.8% of them (n = 44) were male. The mean body mass index measurement was 27.88 ± 5.23 kg / m². Comparison of subjects according to the NCEP ATP III and IDF metabolic syndrome criteria has shown the proportion of low HDL and hypertension cases in the polyp group has been seen as twice of the proportion of low HDL and hypertension cases in the control group. According to NCEP ATP-III (2001) criteria 55.5% of the subjects (n = 25) have metabolic syndrome, while 66,6% of the subjects (n = 30) have metabolic syndrome according to IDF-2005 criteria in the gallbladder polyp group. So higher rate of metabolic syndromes was seen among the patients with gallbladder polyp. In this study, a statistically significant difference was found among different groups in terms of the proportion of abdominal obesity cases ($p < 0,01$). Male subjects with waist circumference more than (or equal to) 94 cm and female subjects with waist circumference more than (or equal to) 80 cm represent 97.7% of the gallbladder group (n=44), while those subjects represent 75.5% of the control group (n=34). OR=14,23 (95% CI= 1,751-15,722).

Conclusion: : Through this study, it has been shown that abdominal obesity increases the risk of gallbladder polyp. The proportion of high triglyceride cases in the gallbladder polyp group was determined more than the proportion of high triglyceride cases in the control group, also the proportion of low HDL and hypertension cases in the polyp group has been seen as twice of the control group. Higher rate of metabolic syndromes was seen among the patients with gallbladder polyp but statistically significant relationship cannot be shown because of the limited number of subjects. Like colorectal carcinoma ,according to adenocarcinoma sequence, we can say that by blocking the abdominal obesity and the therapy of dyslipidemia we may reduce the gallbladder carcinoma, which is a type of cancer that rapidly progresses and metastasis. However, large-scale prospective studies are needed to explain the relationship between metabolic syndrome and gallbladder polyp.

Keywords: Gallbladder polyp, carcinoma, metabolic syndrome, obesity

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Safra kesesi polipleri mukozadan köken alan benign karakterli lezyonlardır. Günümüzde ultrasonografi ile yapılan incelemeler ve taramalar sırasında genellikle tesadüfi olarak (insidental) saptanırlar. Literatürde, kolesistektomi yapılmış vakaların %0.5-13.8'inde, polikliniklerde USG yapılan hastaların %1.5-4.5'inde ve safra kesesi taşı olan hastaların %4-8'inde polip görülebileceği bildirilmektedir (1,2). Safra kesesi polipleri sıklıkla kolesterol polipleridir ve bu polipler kolumnar epitelle çevrili histiyositlerdeki kolesterol birikiminden kaynaklanmaktadır (3).

Bilimsel veriler poliplerin 10 mm'den büyük olması, boyutunda ve şeklinde hızlı değişim olması, hasta yaşının 50'nin üzerinde olması, polipin sapsız ve tek olması, komşu safra kesesi duvarında düzensizlik bulunması gibi faktörlerin polipin malign olma olasılığını artırdığı yönündedir. Bu nedenle bu risk faktörlerini içeren poliplerde cerrahi önerilmektedir (4,5).

Yapılan araştırmalar safra kesesi polipleri etiyolojisinde konjenital polipozis sendromları, viral hepatitler , primer sklerozan kolanjitin yanı sıra yaş, cinsiyet , sosyal faktörler,vücut ağırlığı, abdominal obezite,glikoz intoleransı ve dislipideminin rol aldığını göstermiştir (6).

Literatürde kolon polipleri ve kolorektal kanserlerin metabolik sendrom ile ilişkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur, visceral adipoz dokudan salgılanan sitokinlerin karsinogenezde rol aldığı düşünülmektedir (E. Arslan, İ.Yüksel, The relation between colorectal carcinogenesis and metabolic syndrome,2012). Ancak safra kesesi polipi ve kanseri ile metabolik sendrom ilişkisini gösteren çalışmalar ülkemizde yetersizdir. Bu sebeple çalışmamızda safra kesesi polipi olan hastalarda metabolik sendrom ve komponentleri olan glikoz intoleransı,diabetes mellitus , hipertansiyon ,dislipidemi ve obezite prevalansının belirlenmesi amaçlandı.

Retrospektif olarak planlanan çalışmamızda 01.01.2017- 01.08.2017 tarihleri arasında S.B.Ü.Haydarpaşa Numune S.U.A.M. İç Hastalıkları Kliniği, Genel Cerrahi Kliniği ve Gastroenteroloji Kliniğinde yatan veya ayaktan başvuran Safra Kesesi Polipi olan 45 hastanın ve Safra Kesesi Polipi olmayan kontrol grubu 45 hastanın geriye dönük olarak dosyalarının incelenmesi planlandı. Metabolik sendrom tanısı

için National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) – (Ulusal Kolesterol Eğitim Programının Erişkinlerde Yüksek Kan Kolesterolünün Değerlendirilmesi 3. Raporu) Metabolik Sendrom tanı kriterleri ve International Diabetes Foundation (IDF) (Uluslararası Diabet Federasyonu) Metabolik Sendrom tanı kriterleri kullanıldı. Hastalarda laboratuvar tetkiklerinden bakılmış olan; HDL, LDL, trigliserid, açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, viral hepatit markerları ve fizik muayene bulgularından bakılmış olan; Karın muayenesi, Murphy belirtisi hasta dosyalarından geriye dönük olarak taranması planlandı. Hastalar tekrar kontrole çağırılarak, vücut ağırlıkları kg cinsinden, boy ve bel çevresi (BÇ) cm cinsinden ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ), ağırlığın (kg) boyun karesine (m²) bölünmesiyle hesaplandı. Kan basıncı ölçülerek mmHg olarak kaydedildi.

Safra Kesesi polipleri ağırlıklı olarak safra kesesinde taş veya çamur ile birlikte olabileceğinden karaciğer fonksiyon testlerinde yüksekliğe yol açarak ameliyat endikasyonu oluşturmakta ve bir enfeksiyon göstergesi olabilmektedir (6). Dosyada var ise karaciğer fonksiyon testleri de çalışmaya dahil edilecektir.

Ayrıca yapılan çalışmalarda safra kesesi polipleri etiyolojisinde kronik viral hepatit B ve hepatit C enfeksiyonlarının ilişkili olduğu literatürde gösterilmiştir (7,8). Bu sebeple safra kesesi polipi olan hastalarda kronik viral hepatit var mı diye bakılmak istenmektedir. Dosyada var ise çalışmaya dahil edilecektir. Çalışmamız retrospektif olduğundan hastaların dosyasında var olan laboratuvar değerlerinin çalışmaya dahil edilmesi planlandı.

Metabolik sendrom, her yaşta herkesi etkileyebilirse de sıklıkla şişman ve aşırı kilolu olanlarda, özellikle karın bölgesinde yağlanması olanlarda ve günlük yaşamında aktif olmayanlarda görülmektedir, yaşam tarzı değişiklikleri ile de önlenabilir (9). Safra kesesi polipleri, safra kesesi karsinomunun öncülü olarak kabul edilmektedir (10,11,12). Biz bu çalışmamızda safra kesesi polipi ve metabolik sendrom ilişkisinden yola çıkarak, metabolik sendromlu hastanın tedavisi ile safra kesesi polipi ve safra kesesi kanseri sıklığının azaltılmasını amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Safra Kesesi Polipi Tanımı, Sınıflama, Etyopatogenezi, Tedavisi

2.1.1 Safra Kesesi Polipi Tanımı ve Sınıflaması

Safra kesesi polipleri, safra kesesi duvarının lümene doğru uzanan yükseltileridir. Ultrasonografik görüntüleme yöntemleri ile rastlantısal olarak ya da kolesistektomiye takiben safra kesesi örneğinin patolojik incelenmesi sonucu bulunabilirler. (Rebecca Wiles, Ruedi F. Thoeni, Sorin Traian Barbu et al. Management and follow-up gallbladder polyps 2017) (13-18). Safra kesesinin polipoid lezyonları terimi geniş bir spektruma sahiptir. Safra kesesi polipleri (GP) benign veya malign olarak sınıflandırılır. Benign GP'ler: psödötümörler (kolesterol polipleri, inflamatuvar polipler; kolesteroloz ve hiperplazi), epitelyal tümörler (adenomlar) ve mezenkimal tümörler (fibroma, lipom ve hemanjyom) olarak ikiye ayrılır. Safra kesesi kanserleri kötü huylu safra kesesi poliplerinden oluşur. Safra kesesi karsinomu hastalarının prognozu, iyi huylu polipler ile malign veya premalign polipler arasındaki ayrımın iyi yapılmasına bağlıdır (Åke Andrén-Sandberg et al. Diagnosis and Management of Gallbladder Polyps, 2012) (Tablo-1)

Tablo-1: Safra Kesesi Poliplerinin Patolojik Tipleri ve Sıklıkları

PATOLOJİK TIP	SIKLIK
Benign Safra Kesesi Polipleri	
Kolesterol Polipleri	%60
Adenomiyomlar	%25
İnflamatuvar Polipler	%10
Adenomlar	%4
Mezenkimal Polipler (Leomiyom, fibrom, lipom)	%1
Malign Safra Kesesi Polipleri	
Adenokarsinom	%80
Müsinöz kist adenom, Skuamöz hücreli karsinom, Adenoakantom	%20

2.1.1.A. Kolesterol Polipleri

Son alışmalar, safra kesesi poliplerinin çoğunun benign olduğunu ve % 60-90'ının kolesterol polipi olduğunu göstermiştir. Kolesterol polipleri genellikle 10 mm'den azdır. Genellikle oklu kolesterol polipleri bulunur. Sıklıkla vesiküler kolesteroloz ile ilişkilidir ve kolesterol ile ilişkili karsinom vakaları bildirilmiş olsa da malignite potansiyelinin az olduğu düşünülmektedir (19).

2.1.1.B. İnflamatuvar Polipler

İnflamatuvar polipler safra kesesi poliplerinin yaklaşık % 10'unu oluştururlar . Kronik inflamasyona sekonder oluşan granülasyon ve fibröz dokudan kaynaklanırlar. Bunlar genellikle 10 mm'den küçüktür ve neoplastik değildir (6). İnflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile oluşan lokal epitelyal, proliferatif, inflamatuvar reaksiyonlardır ve sıklıkla kronik kolesistit ile ilişkilidir (20).

2.1.1.C. Adenomyomatozis

Adenomyomatozis safra kesesi poliplerinin % 25'ini oluşturan noninflamatuvar bir değişikliktir, genellikle soliter olup safra kesesi fundusuna yerleşir (6). Orta yaşlılarda görülür ve insidansı yaşla birlikte artar. Başlangıçta iyi huylu bir bulgu olarak tasvir edilmesine rağmen, şu anda bir prekanseröz lezyon olarak tanımlanmıştır ve adenomyomatozis ile ilişkili kanser vakaları bildirilmiştir (21).

2.1.1.D. Saffra Kesesi Adenomları

Adenomlar iyi huylu polipler olmasına rağmen, premalign davranış sergileyebilirler. Bunlar tekli lezyonlardır ve safra taşı veya kronik kolesistit ile ilişkili olabilir. Adenomlar,prealign safra kesesi polipini oluşturur ve neoplastik olarak kabul edilir. Boyutları 5 ile 20 mm arasında değişir ve genellikle tek başlarıdır (22).

Saffra kesesi adenomları nadirdir, ancak iyi huylu epitelyal tümörlerdir. Genellikle kolesistektomi sonrası patolojik piyeslerde veya preoperatif görüntüleme çalışmalarında rastlantısal olarak bulunurlar.

Genellikle asemptomatik olmalarına rağmen,septomları eşlik eden safra kesesi taşlarına veya geniş adenoma bağlı kistik kanal tıkanıklığı sonucu ortaya çıkabilirler.

Adenomlar sapsız, pedinküllü veya sadece polipoid projeksiyonlar olabilir ve çoğuna safra taşları eşlik edebilir. Histolojik olarak tübüler, papiller veya tübülopapiller olabilirler. Tübüler tipi en yaygın olanıdır ve pilorik veya intestinal bezlerden oluşur. Bu adenomlar sıklıkla hiperplastik ve metaplastik lezyonlarla birlikte bulunurlar, heterojen hücre popülasyonları içerebilir ve histolojik yorumu daha da karmaşık hale getiren çok çeşitli morfolojik paternler gösterebilir (23).

2.1.2 Safra Kesesi Poliplerinin Epidemiyolojisi

Safra kesesi polip prevalansı % 4.3-6.9 olarak bildirilmiştir. Polipoid safra kesesi lezyonları çeşitli patolojik tipleri içerir (24) . Raporlara göre bazı farklılıklar olmasına rağmen, safra kesesi polipoid lezyonlarının prevalansı, muhtemelen kolesistektomi endikasyonlarına bağlı olarak kolesistektomi örneklerinin % 2-12'sinde bildirilmiştir (25).

Yaş ve cinsiyet, safra kesesi poliplerinin insidansı için dikkate değer faktörler olarak görülmektedir. Safra kesesi polipli 1558 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, tanı sırasındaki ortalama yaş 49 olarak hesaplandı. Yayınların çoğunda, cinsiyet açısından insidansı erkeklerde daha yaygındır (26,27). Safra kesesi poliplerinin tanı sırasındaki cinsiyet oranı 1.15 ila 1 (erkek - kadın) saptandı (28,29) .

Türkiyede safra kesesi polipi insidansı ile ilgili Erzurum'da yapılan bir çalışmada, toplam 7562 hastanın 132'sinde (%1,8) safra kesesi polipi saptandı. Safra kesesi polipi saptanan hastaların 85 (%64,4)'i kadın, 47 (%35,6)'si erkek olup yaş ortalaması $46,8 \pm 15,4$ olarak değerlendirildi .(Memet Demir ^[1] , İhsan Doru ^[2] , Hilmi Ataseven ^[3] , Yavuz Albayrak ^[4] et al. Prevalence and risk factors of gallbladder polyps in Erzurum region, 2017)

Safra kesesi poliplerinin oluşumu ile ilişkili faktörler hakkında az şey bilinmektedir. Ancak safra kesesi poliplerinin oluşumu yağ metabolizması ile ilişkilidir. Safra kesesi polipleri ile bazı hastalıkların aile öyküsü arasındaki ilişki, bazı genetik çalışmaların yapılmasını önermektedir (23).

Safra kesesi taşları için iyi bilinen risk faktörlerinin aksine, polip oluşumu ile yaş, cinsiyet, obezite veya diyabet gibi tıbbi durumlar arasında herhangi bir tutarlı ilişki gösterilememiştir. Poliplerin, taş oluşumunu mekanik olarak bozduğu ya da taşlar mevcut olduğunda poliplerin radyografik olarak teşhis edilmesinin daha zor olduğu hipotezi öne sürülmektedir (6).

Yapılan bir çalışmaya göre, GP'li hastalarda kontrol grubuna göre total kolesterol düzeyi, Hbsag pozitifliği, HDL, LDL ve yağlı karaciğer arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. İki grup arasında yaş, VKİ, TG, açlık kan glikozu ve safra taşı açısından anlamlı bir fark bulunmadı (Yang HL¹, Kong L, Hou LL, Shen HF, Wang Y, Gu XG, Qin JM, Yin PH, Li Q. Et al. Analysis of risk factors for polypoid lesions of gallbladder among health examinees, 2017). Metabolik sendrom, kolesterol poliplerin gelişimi ile yakın bir ilişkiye sahiptir (30).

2.1.3. Safra Kesesi Polipleri Patojenezi

2.1.3.A. Kolesterol Polipleri patojenezi

Safra kesesi mukozasına anormal trigliseridler, kolesterol öncülleri ve kolesterol esterleri birikimi kolesteroloz oluşumuna yol açar. Lipit birikimi, genellikle çıplak gözle görülebilen sarı tortuları oluşturur. Hiperemik mukozanın bir arka planında sarı tortuların ortaya çıkması, bu bulgunun "çilek safra kesesi" olarak tanımlanmasına yol açmıştır. Ana mikroskopik özellik, ince villilerde yağ yüklü makrofajların varlığıdır. Makrofajların sitoplazmasında bulunan lipidlerin çoğu, polarize ışık mikroskobu altında çift kıpkırmızı olan ve makrofajlara karakteristik köpüklü bir görünüm veren sıvı kristaller biçimindedir. Hiperplastik villus bu hücrelerle doldurulur ve şişirilir, böylece epitelyumun altındaki küçük sarı nodüller oluşur. Olguların yaklaşık üçte ikisinde, bu nodüller çap olarak 1 mm'den daha azdır, bu da mukozaya yaygın veya düzlemsel tipteki kolesterolozun karakteristiği olan kaba ve granüler görünümü verir. Olguların kalan üçte birinde nodüller daha büyük ve polipoid görünümdedir (31).

Polipoid formda, kolesterol tortularının bir kısmı lipit dolgulu makrofajlardan oluşan ve kırılabilir bir epitelyal pedikülle altta yatan mukozaya bağlanan soliter ya da multiple kolesterol poliplerine yol açar. Bu polipler kırılabilir ; biliyer ağrı, pankreatit ve tıkanma sarılığı gibi küçük safra taşlarının neden olduğu komplikasyonlara neden olabilir.

2.1.3.B. Safra Kesesi Adenomyomatozis Patojenezi

Diffüz adenomyomatozis, safra kesesinin mukozal yüzeyi ve kas tabakasının düzensizleşip kalınlaşmasıyla kistik veya polipoid projeksiyonların oluşmasına yol açar. Erken evrelerde, epitelin intramural uzantısı olan tübülleri oluştururken, lamina propria da mukoza biriktiren kriptleri oluşturur. Sıvı dolgulu mukozal cepler, safra

kesesi duvarına herniye olurlar ve safra kesesi duvarında görülen kistik yapıları (Rokitansky-Aschoff sinüsleri) oluştururlar. Herniasyon noktası, muskularis tabakasının hipertrofisine bağlı olarak ortaya çıkabilir. Segmental tipte, bir çevresel halka safra kesesini birbiriyle bağlantılı ayrı bölmelere ayırır. Lokalize tipte, kistik yapı genellikle fundusta bir nodül oluşturur ve bu da lümene yansıyarak bir polip görünümü verir (32-35). İlgili bölgedeki kas tabakası genellikle normal kalınlığının üç ila beş katına kadar kalınlaşır (34).

2.1.3.C. Safra Kesesi Adenomu Patojenezi

Safra kesesi adenomları, safra yolu epitelyumuna benzeyen hücrelerden oluşan benign epitelyal tümörlerdir. Bu lezyonlar, histolojide papiller ve papiller olmayan tipler olarak sınıflandırılırlar. Adenomların tübüler, papiller ve karışık olarak ayrıldığı intestinal poliplerinkine benzer bir sınıflama önerilmiştir (36).

Adenokarsinoma ilerleyen adenomların sıklığı bilinmemektedir. Japonya'dan yapılan bir çalışmada, 1605 kolesistektomide 18 adenom hastası tespit edildi. Bu adenomlardan 7 tanesi karsinom odakları içermekteydi (37). Bağırsak adenomlarına benzer şekilde, malignite riski polipin büyüklüğü ile ilgilidir. Japon serisinde, 12 mm'den küçük poliplerin hiçbirinde malignite odakları yoktu. 15 Japon kurumundan yapılan bir başka çalışmada, 1 cm'den küçük lezyonlarda % 6'lık bir karsinom insidansı bildirilmişken, 1- 2 cm boyutlarındaki adenomlarda karsinom insidansı % 37.5 idi (38).

2.1.3.D. Safra Kesesi Karsinomu Patojenezi

Safra kesesi karsinomu(GBC) patojenezinde , safra kesesi mukozasının kronik irritasyonunun malign transformasyona yatkınlık gösterebileceği veya genetik yatkınlık için bir destekleyici olarak rol oynayabileceği hipotezi öne sürülmektedir. Bu hipoteze uygun olarak, endemik bölgelerde hastalardan elde edilen safra örnekleri, düşük insidans alanlarındaki hastalardan daha mutajeniktir (39). Bu verilere rağmen, safra kompozisyonunu GBC'ye bağlayan kesin bir kanıt yoktur.

İkinci bir mekanizma, Japonya'daki nispeten yüksek GBC vakalarıyla ilişkili olan anormal pankreatobiliyer kanal kesişmesini içerir (40). Bu durumla ilişkili kanserler daha genç yaşta ortaya çıkar, kadın cinsiyet ve kolelitiazis ile daha az ilişkilidir.

Anormal pankreatikobiliyer kanal kavşağı ile ilişkili GBC'lerde ve safra taşlarıyla ilişkili olanlarda, iki ayrı patojenik yolun dahil olduğuna dair daha fazla kanıt

sağlayan histolojik ve moleküler farklılıklar da vardır(41). Japonya'da anormal bir pankreatikobiliyer kanal kavşağı olarak ortaya çıkan GBC'ler KRAS mutasyonları ve nispeten geç başlangıçlı p53 mutasyonları ile karakterizedir . Buna karşılık, en azından kolelitiazis ve kronik kolesistitli Şilili hastalarda KRAS mutasyonları nadir görülürken, p53 mutasyonları çok aşamalı patojenez sırasında erken ortaya çıkar (42,43).

Epitelyal kanserlerin çoğu, birkaç yıl veya on yıllar boyunca gelişen bir dizi histolojik ve moleküler değişiklikler sonucu oluşur. Özel moleküler anormalliklerin kademeli olarak birikmesinin, premalign değişiklikten invaziv kansere dönüşmesini karakterize ettiği paradigma, en iyi kolorektal kanserde yerleşmiştir. Diğer gastrointestinal kanal adenokarsinomlarına benzer şekilde, safra kesesini içeren adenokarsinomlar, displaziden karsinoma in situ ve daha sonra invazif kansere ilerler. Bu sıralı değişiklikleri karakterize eden moleküler değişiklikler kolorektal kanserdekinden daha az iyi karakterize edilir (44). Kolon polipleri için iyi tarif edilen adenom-karsinom sekansının aksine, safra kesesinde adenom-karsinom sekansı daha az anlaşılmaktadır. Bununla birlikte, var olan kanıtlar, en azından bazı safra kesesi adenokarsinomlarının önceden var olan adenomlarda ortaya çıktığını düşündürmektedir (22,45,46). Kolorektal kanserin aksine, safra kesesi adenomları, displastik değişiklikler bağlamında nadiren bulunur; bir metaplazi-displazi / karsinoma in situ / invaziv karsinoma sekansı, bir adenom / karsinoma sekansından çok daha yaygın görünmektedir (47). Ayrıca, tesadüfen saptanan safra kesesi adenomları nadiren kanserli değişiklikleri barındırır ve sadece küçük bir klinik riski olan bir varlığı temsil ediyor gibi görünmektedir.

Altta yatan biyolojik farklılıklara neden olabilecek displastik lezyonlar ve adenomlar arasında moleküler farklılıklar vardır. Katenin beta-1 (CTNNB1) mutasyonları adenomlarda sık görülür, ancak displastik / karsinom lezyonlarında nadirdir. Yukarıda belirtildiği gibi, KRAS mutasyonları anormal pankreatobiliyer kanal bileşke ile ilişkili displastik ve hiperplastik lezyonlarda tanımlanmıştır; Bu anatomik varyant, karsinom için önemli bir risk ile ilişkilidir ve bu tümörler KRAS mutasyonlarını sürekli olarak göstermektedir. Adenomlar ve displazi / karsinomlar arasındaki CTNNB1 ve KRAS mutasyonları arasındaki karşılıklı ilişki, displazinin invaziv karsinomla sık ilişkisi ve kanser örneklerinde adenomun daha az rastlanan

bulgusu, safra kesesi adenomlarının malignite için ayrı bir biyolojik süreci temsil ettiğini düşündürmektedir. KRAS mutasyona uğramış displastik lezyonlar yüksek malignite potansiyeline sahiptir. Ancak adenomların da malignite potansiyeli azımsanamaz derecededir (Hidaka E, Yanagisawa A, Seki M, et al. High frequency of K-ras mutations in biliary duct carcinomas of cases with a long common channel in the papilla of Vater. Cancer Res 2000; 60:522 ; Masuhara S, Kasuya K, Aoki T, et al. Relation between K-ras codon 12 mutation and p53 protein overexpression in gallbladder cancer and biliary ductal epithelia in patients with pancreaticobiliary maljunction. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2000; 7:198.).

GBC'lerin yüzde 90'ından fazlasına komşu olan mukozada displastik değişiklikler bulunabilir ve rutin kolesistektomi örneklerinde nispeten sık görülürler. Bu displazi/karsinom gelişimi yaklaşık 15 yıl sürüyor. Semptomatik kolesistit nadiren 40 yaşından önce görülür; Displazi saptanması için medyan yaş 45 yaşında ve in situ karsinoma için 55 yaşındadır (48). Skuamöz metaplazi, invazif skuamöz hücreli GBC ile birlikte görülen nadir bir premalign lezyondur.

Buna karşılık, hem yetişkinlerde hem de anormal bir pankreatik yan kanal kavşağı olan çocuklarda, papiller veya villöz bir görünüm sergileyen epitelyal hiperplazi vakaların %39 -61'inde mevcuttur ve safra kesesi mukozasında premalign bir histolojik değişimi temsil ettiği düşünülmektedir (40,49, 50). Hiperplazi daha sonra normal GBC formuna benzer şekilde displaziye ilerler.

2.1.4.A Safra Kesesi Polipleri Doğal Görünüm ve Klinik Seyir

Safra kesesi polipoid lezyonlarının ortaya çıkış semptomları özgül ve belirsizdir, çoğu durumda asemptomatiktir . Bu nedenle, safra kesesi polipoid lezyonları sıklıkla tesadüfen saptanmaktadır (25,51). Bununla birlikte, safra kesesi mukozasından ayrılan kolesterol parçalarının safra kanallarında aralıklı tıkanıklıklarına bağlı olarak, sağ hipokondriyumda ağrı ve bulantı, kusmaya neden olabilirler. Akut kolesistit veya tıkanma sarılığına da yol açabilir , fakat bunlar çok nadir komplikasyonlardır (6). Semptomlar, kolesterol polipi, inflamatuvar veya hiperplastik polip gibi psödopoliplerle veya safra kesesi taşı ile ilişkili olabilir (30) .

Abdominal ultrasonografiyle safra kesesi poliplerine rastlanan hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada, bu poliplerin% 64'ü ilgisiz bir hastalık sırasında tesadüfen teşhis edildi. Yüzde 23'ünde abdominal semptomlar vardı ve % 13'ünde karaciğer fonksiyon testleri yüksek saptandı. Kolesterol polipleri klinik olarak safra taşları gibi

davranabilir ve biliyer kolik, kolestaz ve hatta pankreatite neden olabilir. Ayrıca, safra kesesi poliplerinin akalkülöz kolesistite ve hatta kitlesel hemobiliye neden olduğu bildirilmiştir (6).

2.1.4.B.Safra Kesesi Polipleri Saptanma Yöntemleri

Safra kesesi poliplerini tanıyabilmek için en iyi yöntem ultrasonografidir. Kolay erişilebilirliği ve düşük maliyetinin yanı sıra,duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir. Ultrasonografiyle safra kesesi duvarındaki anormallikler görülebilir,polipler sayılabilir ve boyutu ölçülebilir (25). Polipler, akustik bir gölgeyle veya olmadan, safra kesesinin lümenine çıkan sabit, hiperekoik materyal olarak görünür.

Safra kesesi poliplerinin tanısında abdominal ultrasonografinin duyarlılığı, hem oral kolesistografiye hem de bilgisayarlı tomografiye göre üstün olup,ultrasonografi bir kolesterol polipinin adenom veya adenokarsinomdan ayırt edilmesi konusunda da yardımcı olmaktadır. Kolesterol polipi, safra kesesi duvarına benzer bir ekojeniteye sahip ve gölgesi olmayan bir kitle olarak gösterilir. Bununla birlikte, ayırım yapmak zordur ve poliplerin benign veya malign olarak durumu sadece abdominal ultrasonografi ile belirlenemez (25). Genel olarak safra kesesinde polipler, sadece 5 mm'nin üzerinde olduklarında ultrasonografiyle gösterilebilirler (52).

2.1.5 Safra Kesesi Polipleri Tedavisi ve İzlenme Programları

Hastaların çoğunda safra kesesi polipi tanısı, akut veya kronik kolesistit nedeniyle yapılan kolesistektomide rastlantısal olarak konulmaktadır. Safra kesesi poliplerinin çoğu iyi huylu olsa da, bazı durumlarda malign polipler bulunur. Safra kesesi kanserinin kötü prognoz göstermesi nedeniyle ,erken teşhis ve uygun küratif tedavi, uzun süreli sağkalım açısından önemlidir. Safra kesesi poliplerinin yönetiminde birincil amaç, nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen safra kesesi kanserinin gelişmesini önlemektir. Bu nedenle, safra kesesi polipleri için klinikopatolojik özelliklerin daha iyi anlaşılması ve daha ileri araştırmalar, uygun tedavi stratejilerinin oluşturulması için gereklidir (53).

2.1.5.B Safra Kesesi Poliplerinin Malignite ile İlişkisi ve İzlenme Yöntemleri

Safra kesesi kanseri, en yaygın olarak adenokarsinom olarak görülür ve nadir

rastlanan bir kanser türüdür. Safra kesesi kanseri , tümörün seroza (T3) ya da bölgesel lenf nodlarına (N1) (evre III) metastaz olması durumunda kötü prognoz gösterir ve 5 yıllık sağkalım % 25'ten daha azdır (10). Kanser, muskularis mukoza (evre I) veya perimusküler bağ dokusu (evre II) ile sınırlıysa, 5 yıllık sağkalım oranları, sırasıyla % 100 ve % 57-72 oranındadır. Bu nedenle, safra kesesi kanserinin erken teşhis ve yönetilmesi önemlidir. Safra kesesi polipleri yaygın olmakla birlikte, safra kesesi kanseri nadir olduğundan, hangi hastaların kolesistektomi gerektirdiğini belirlemek için hangi poliplerin malign olabileceğini veya malign transformasyona uğrama olasılığını saptamak tanısal bir sorundur (53).

Hastaların 60 yaş üstü olması, sapsız polip morfolojisi, 10 mm ve üzeri polip boyutu gibi malignite belirtilerinin olduğu her durumda, kolesistektomi önerilmektedir. Malignite belirtisi yoksa, 6 ay sonra aynı modalite ile takip yapılır. Eğer 6 ay boyunca boyut, kontur veya vaskülarite değişmezse, takip bireysel olarak yapılmalıdır, genellikle 12 aylık bir sürenin ardından bir takip önerilebilir. 6–9 mm çapında , malignite belirtisi olmayan polipler için 6 ay sonra yeni bir abdominal ultrasonografi önerilir. Herhangi bir önemli değişiklik göstermezse, bir sonraki kontrol 12 ay sonra tavsiye edilir ve malignite belirtileri yoksa, 6 mm'den küçük safra kesesi polipleri izlenmez (53).

2.1.5.B. Safra Kesesi Polipleri Tedavisi

Malignite belirtileri varsa, hastaya acilen kolesistektomi yapılmalıdır. Şüpheli olgularda laparoskopik yaklaşım denenebilir ve eğer laparoskopide serozada herhangi bir büyüme belirtisi yoksa kolesistektomi yapılır. Serozada büyüme belirtileri varsa, açık bir yaklaşım önerilmeli ve eğer dondurulmuş bir bölüm maligniteyi gösteriyorsa yakındaki karaciğer segmentlerinin rezeksiyonu ve duodenohepatik ligamandaki doku denenebilir. Ayrıca donmuş kesit, laparoskopik kolesistektomi sonrası maligniteyi gösterirse, aynı cerrahi prosedür sırasında genişlemiş bir rezeksiyon düşünülmelidir (53).

2.2 Metabolik Sendrom Tanımı, Epidemiyolojisi, Tanı Kriterleri ,Tedavi Yöntemleri

2.2.1. Metabolik Sendrom Tanımı ve Tarihi

Metabolik sendrom (MetS) , trigliseritler ve apolipoprotein B içeren lipoproteinlerin artması, yüksek dansiteli lipoproteinlerin azalması [HDL], kan basıncı yükselmesi, glikoz intoleransı ve protrombotik, proinflamatuvar durumlardan oluşan, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASCVD) için multipleks bir risk faktörüdür (54-55). MetS'li birçok kişi, bunları prediyabet ya da tip 2 diyabet için predispoze eden insülin direncine sahiptir. Obezite ve fiziksel hareketsizlik, sendromun arkasındaki itici güçtür, ama MetS'in belirgin hale gelmesi için genellikle bir dizi faktör ve metabolik duyarlılık gerekir. Metabolik duyarlılığı, adipoz doku bozuklukları(abdominal obezite), genetik, ırksal faktörler, yaşlanma ve endokrin bozukluklar oluşturur. Spesifik metabolik risk faktörlerini etkileyen genetik değişiklikler, sendromun ekspresyonunu daha da etkileyebilir. MetS sıklıkla, özellikle yağlı karaciğer hastalığı,safra kesesi hastalıkları, obstrüktif uyku apnesi, gut, depresyon, muskuloskeletal hastalık ve polikistik over sendromu gibi hastalıklarla ilişkilidir (54).

Günümüzde 'metabolik sendrom' veya 'insülin rezistans sendromu' olarak adlandırdığımız bu sendromun tarihteki tanımlanması 90 yıl öncesine kadar uzanmaktadır. Çok sayıda bilim adamı, hipertansiyon da dahil olmak üzere, sendromun çeşitli bileşenlerinin ortak bir arada varlığını tanımlamışlardır ve bazıları bu kümelenmeye çeşitli isimler vermiştir. Öte yandan, geçtiğimiz birkaç yıl boyunca, çeşitli uluslararası örgütler, 'metabolik sendrom' ve 'insülin direnci sendromu' terimleriyle nelerin içerildiğine dair bir referans bağlamı oluşturmaya çalışmışlar ve bu nedenle onlar için çeşitli 'tanımlar' önermişlerdir. İlk olarak 1988'de bir endokrinolog hekim olan Reaven G. diyabet, obezite, dislipidemi ve arteriyel hipertansiyon ve periferik insülin direnci arasındaki ilişkiyi açıkladı, bunu “X sendrom” olarak tanımladı(55). Ferranini ve collab. bu fikri sürdürdü, “insülin direnç sendromu ” dediler(56). 1999 yılında, Metabolik Sendrom ilk tanımı WHO(World Health Organisation-Dünya Sağlık Örgütü) topluluğundan bir grup tarafından formüle edildi. Glikoz intoleransı, Tip 2 diabetes mellitus, obezite ve

mikroalbuminüri de tanımlamaya dahil edildi (57). 2001 yılında NCEP-ATP III (Ulusal Kolesterol Eğitim Programının Erişkinlerde Yüksek Kan Kolesterolünün Değerlendirilmesi 3. Raporu) tanımlamak için alternatif klinik kriterleri tanıttı ve insülin direncini dahil etmedi (58). 2005 yılında IDF (Uluslararası Diyabet Federasyonu), ATP III tanımını değiştirdi, yeni kriterler yayınlandı ve MetS fizyopatolojisinde abdominal obezite merkez alındı (59).

2.2.2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Metabolik Sendrom tanı kriterleri ilk olarak 1999'da Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlandı. Mets olabilmesi için diyabet, glikoz intoleransı, bozulmuş açlık glisemisi veya insülin direnci ile beraber; hipertansiyon, dislipidemi (hipertrigliseridemi ve/veya düşük HDL kolesterol), obezite veya mikroalbuminüriden en az 2'sinin bulunması gerekmektedir (57) (Tablo-2).

<i>Tablo-2 : Dünya Sağlık Örgütü-1999, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri</i>
<u>Aşağıdakilerden en az biri:</u> • İnsülin direnci • Bozulmuş glikoz toleransı • Aşkar diabetes mellitus ve
<u>Aşağıdakilerden en az ikisi:</u> • Hipertansiyon (kan basıncı > 140/90 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak) • Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte <35 mg/dl, kadında <39 mg/dl) • Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte > 0.90, kadında > 0.85) • Mikroalbuminüri (idrar albumin atılımı > 20 mcg/dakika veya albumin/kreatinin oranı > 30 mg/g)

Dünya Sağlık Örgütü 1999 yılında kriterlerinin klinik uygulama için pratik olmadığı düşünüldüğünden, Avrupa İnsulin Direnci Çalışma Grubu (European Group for Study of Insulin Resistance: EGIR) tarafından bu kriterlere benzer bir sınıflama yapıldı . Bu sınıflama, diyabetik olmayan bireylerde kullanılmak üzere değiştirilerek, insülin direncini belirlemek için önerilmiştir (60) (tablo-3).

Tablo-3: EGIR – 1999, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri
• Açlık insülin düzeyi yüksekliği
Aşağıdakilerden iki ya da daha fazlası: • Bozulmuş Glikoz toleransı ya da Bozulmuş Açlık Glikozu • Arteriyel kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak • Trigliserid ≥ 200 mg/dl • HDL-K < 50 mg/dl veya dislipidemi tedavisi alıyor olmak • Bel çevresi erkek için ≥ 94 cm (santimetre) , kadın için ≥ 80 cm

NCEP-ATP III (Ulusal Kolesterol Eğitim Programının Erişkinlerde Yüksek Kan Kolesterolünü Değerlendirmesi 3. Raporu) 2001 yılında metabolik sendrom kriterlerini yeniden tanımladı, insülin direnci bu tanımlamaya dahil edilmediği için daha basit ve kullanışlıydı (58) (tablo-4).

Tablo-4: NCEP-ATP III- 2001 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri
Aşağıdakilerden en az üçü • Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm) • Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl) • Düşük HDL (erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl) • Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg) • Hiperglisemi (açlık kan glikozu ≥ 110 mg/dl)

AACE (Amerikan Endokrin Derneği) 2003 yılında NCEP-ATP III kriterlerini gözden geçirdi. En önemli kriterler şunlardı: hipertrigliseridemi, düşük HDL , hipertansiyon ve açlık veya OGTT sonrası kan şekeri yüksekliğini ana faktörler olarak almış, ancak santral obeziteye yer vermemiştir (61) (tablo-5) .

Uluslararası Diyabet Federasyonu(IDF) 2005 yılında yeni bir sınıflama ortaya koymuştur. Bu sınıflama, NCEP ATP III kriterlerinde bazı değişiklikler yaparak metabolik sendrom tanımlanmasında abdominal obeziteyi merkez almıştır (59) (tablo-6).

Tablo-5: AACE -2003 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

• VKİ ≥ 25 kg/m² • Trigliserid ≥ 150 mg/dL • HDL Erkek < 40 mg/dL; Kadın < 50 mg/dL • Tansiyon $> 130/85$ mmHg • OGTT 2. Saat ≥ 200 mg/dL
Diğer risk faktörleri: İleri yaş • Ailede tip 2 diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık hikayesi • Polikistik over sendromu • Tip 2 diyabet veya ASCVD risk • Sedanter yaşam tarzı

Tablo-6: IDF-2005 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

• Abdominal obezite (Bel çevresi: Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm) ve
Aşağıdakilerden en az ikisi • Trigliserid ≥ 150 mg/dl • HDL: erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl • Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak • Açlık kan glikozu ≥ 100 mg/dl veya Tip 2 DM

Ülkemizde Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği (TEMED), 2005 yılında bir kılavuz hazırlayarak MetS kriterlerini tanımlamıştır (Şendur, Sain Güven et al, Current Overview of Metabolic Syndrome, 2011) (tablo-7).

Tablo-7: Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2005)

Aşağıdakilerden en az biri: • Diabetes mellitus veya • Bozulmuş glikoz toleransı veya • İnsülin direnci ve
Aşağıdakilerden en az ikisi: • Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak) • Dislipidemi (trigliserid düzeyi >150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl) • Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm)

2.2.3. Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi

Metabolik sendrom, dünyada ve ülkemizde çok sayıda insanı etkileyen, pandemik bir problemdir. Metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle, metabolik sendromun erken tanısı ve tedavisi, özellikle yaşam tarzı modifikasyonu (kilo verme, fiziksel aktivite) önemlidir (62). MetS prevalansı dünyanın çeşitli bölgelerinde erkeklerde %7.9-43.6, kadınlarda %7-56.7 olmak üzere geniş bir aralığa sahiptir, MetS prevalansı, yaş ve coğrafyaya göre değişkenlik göstermektedir (63).

NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey- Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması) 1999-2000 veritabanından elde edilen bilgiler göz önünde bulundurulduğunda, NCEP ATP-III metabolik sendrom kriterlerine göre Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde erkeklerde metabolik sendrom prevalansı %33.7, kadınlarda %35.4 olarak saptanmış olup, IDF metabolik sendrom kriterlerine göre ABD'de metabolik sendrom prevalansı erkeklerde %39.9, kadınlarda %38.1 olarak saptanmıştır (64-65).

Ülkemizde 2004 yılında yapılan, METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) çalışmasında 4259 kişi çalışmaya dahil edilmiş, çalışmanın sonuçlarına göre erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %35 olarak saptanmıştır. Kadınlarda %41.1, erkeklerde ise bu oran %28.8 olarak değerlendirilmiştir (66). 2017 Yılına kadar yapılan TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri) çalışmasına göre MetS, 30 yaş ve üzerindeki halkımızda fevkalade yaygın olup yüzyıl dönümünde 5.3 milyonu kadın olmak üzere, yaklaşık 9.2 milyon yetişkinde mevcuttu. MetS Türk erkeklerinde %44'lük zirve sıklığına 40-49 yaş grubunda ulaşır, daha sonra bir plato kaydeder. Kadınlarda ise, 30-39 yaş grubunda görülen %24'lük prevalans, 60-69 yaş grubunda %56'ya ulaşmaktaydı (Onat A, Karabulut A, Can G, Yüksel H, Ademoğlu E, Erginel N, Kaya A, Altay S., Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük , TEKHARF çalışması verileri. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2017).

2.2.4. Metabolik Sendrom Etyopatogenezi

Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin etyopatogenezi açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. Ancak metabolik sendromun etiyolojisi üç kategoride incelenebilir: Obezite/yağ dokusu

bozuklukları, insülin direnci ve bağımsız faktörler (vasküler, hepatik ve immünolojik kökenli moleküller gibi). Poligenik yatkınlık söz konusu olsa da, modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme, sendromun seyrini alevlendirmektedir (Şendur, Sain Güven et al, Current Overview of Metabolic Syndrome, 2011).

Metabolik sendromun patofizyolojisini tanımlayan en kabul edilen hipotez insülin direncidir. Bu nedenle metabolik sendrom, insülin direnci sendromu olarak da bilinir. İnsülin direncinin gelişmesine önemli bir katkıda bulunan, dolaşımdaki aşırı miktarda bulunan genişletilmiş bir adipoz doku kitlesinden salınan yağ asitleri (free fatty acids-FFA) dir. FFA kas dokusunda insülin duyarlılığını azaltır, insülin aracılı glikoz alımını engeller. Dolaşımdaki glikoz seviyesinin artması, hiperinsülinemiye yol açan pankreatik insülin sekresyonunu artırır. Karaciğerde FFA artışı glikoz, trigliseritler ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (VLDL) salgılanmasına yol açar ve hipertrigliseridemi oluşur (Aganović I, Dušek T , Pathophysiology of metabolic syndrome, 2007). Ayrıca Karaciğerde lipoprotein lipaz aktivitesinin artmasıyla HDL'nin yıkımı hızlanır (67). Dolaşımdaki serbest yağ asitleri ve TNF- α 'daki artış reseptör substrat fosforilasyon ve yapısında bozukluklara neden olabilmektedir. İnsülin reseptör substratları, fosfatidil inositol 3 kinaz aracılığıyla protein kinaz B ve protein kinaz C'yi etkilerler. Böylelikle, bir yandan glikoz transporter 4'ü uyararak glikoz transportunu sağlarlar ki insülin direncinde, reseptör sonrası defektlerden en önemlisi, bu glikoz transport sistem bozukluğudur. Bir yandan da glikojen sentezini düzenlerler. İnsülin sinyalizasyonunun aktive edilmesi kadar durdurulması da önemli bir basamaktır. İnhibisyon, fosfatazlar aracılığıyla sağlanabildiği gibi, serin/treonin fosforilasyonunun aktivasyonu ile de oluşabilmektedir. İnhibisyon sorunu da insülin direncine neden olabilmektedir (Bolu E, Taşpınar A., Molecular mechanism of İnsülin Resistance, 2006).

Beyaz yağ dokusu birçok biyoaktif peptid üretmektedir; bunlara genel olarak adipositokinler adı verilmektedir . Obezitede pek çok adipokinin düzeyi artmıştır ve bu artış hipertansiyon (anjiyotensinojen), bozulmuş fibrinoliz (plazminojen aktivatör inhibitör-1) ve insülin direnci (asilasyonu uyarıcı protein, TNF, IL-6, rezistin) gelişimine sebep olmaktadır Tersine leptin ve adiponektin , insülin duyarlılığını arttırıcı etkilere sahiptir. Obezitedeki insülin direnci, leptin direnci ve azalmış adiponektin düzeyleriyle birlikte (Emral R. Adipoectin and other cytokines:

medical education, 2006). Adiponektin düzeyi obez bireylerde azalmıştır, çünkü adiponektin düzeyinin regülasyonu subkütan yağ dokusundan çok omental yağ dokusunda yapılmaktadır (68). Viseral yağ dokusu insülin etkilerine daha dirençli ve lipolitik enzimlere daha duyarlı olduğundan, portal sisteme daha çok serbest yağ asitleri geçmesini sağlayarak karaciğerde trigliserid sentezini artırır ve insülinin ilk geçiş metabolizmasını bozabilir (69-70).

İnsülin direnci ile ilişkili genetik varyantı değerlendiren bir çalışmada genel popülasyonda yaygın olarak, lipodistrofiyle tutarlı bir metabolik profil tanımlanmıştır. Bu çalışmada tanımlanmış 11 genetik varyant, artmış metabolik risk özellikleri, karaciğer belirteçleri, tip 2 diyabet, koroner arter hastalığı, ancak daha düşük vücut kitle indeksi (VKİ) ve artmış viseral/subkutanöz yağ dokusu oranı ile ilişkiliydi. Bu veriler, metabolik sendromun bileşenlerini bağlayan bir mekanizma olarak azalmış subkutanöz adipoziteyi düşündürmektedir (71).

2.2.4.A. Metabolik Sendrom Etiyopatogenezi ile İlişkili Diğer Faktörler

NHANES III çalışmasına göre yaş, ırk ve ağırlığa ek olarak, artmış metabolik sendrom riski ile ilişkili diğer faktörler arasında menopoz sonrası durum, sigara kullanımı, düşük hane geliri, yüksek karbonhidrat diyeti, alkol tüketimi ve fiziksel hareketsizlik sayılabilir (72,73). Framingham Kalp Çalışmasında, meşrubat ve şekerle tatlandırılmış içecek tüketimi de, metabolik sendromun ve metabolik sendromun gelişme riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur (74, 75). Atipik antipsikotik ilaçların, özellikle klozapinin kullanımı, metabolik sendrom riskini önemli ölçüde arttırmaktadır (76). Ek olarak, zayıf kardiyorespiratuar fitness, hem erkek hem de kadınlarda bağımsız ve güçlü bir metabolik sendrom belirleyicisidir (77).

2.2.4.A. Metabolik Sendrom İle İlişkili Diğer Hastalıklar

Metabolik sendromda obezite ile ilişkili çeşitli bozukluklar ilişkilendirilmiştir, bunların başlıcaları : Karaciğer yağlanması , hepatoselüler ve intrahepatik kolanjiokarsinom, kronik böbrek hastalığı (NHANES III çalışmasında , çok değişkenli analizde metabolik sendrom hem kronik böbrek yetmezliği, hem de

mikroalbüminüri riskini önemli ölçüde artırmıştır), polikistik over sendromu, obstrüktif uyku apnesi, hiperürisemi ve gut hastalığıdır (78-90).

Hiperlipidemi, hipertansiyon ve diyabet dahil olmak üzere metabolik sendromun çeşitli bileşenleri, bilişsel gerileme ve demans riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Metabolik sendrom (yüksek düzeyde inflamasyon ile ilişkili olduğundan) yaşlı erişkinlerde bilişsel gerileme ile de ilişkili olabilir (Larson E, Risk factors for cognitive decline and dementia, 2018).

2.2.5. Metabolik Sendrom Tedavi Yaklaşımları

2001'de, Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III), metabolik sendromlu hastalarda iki ana tedavi hedefi önermiştir (78). Bu hedefler Amerikan Kalp Derneği (AHA) ve Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) ve Endokrin Topluluğunun klinik kılavuzları tarafından verilen bir rapor ile desteklenmiştir:

- 1) Kilo yönetiminin yoğunlaştırarak ve fiziksel aktiviteyi artırarak altta yatan nedenlerin (aşırı kilolu / şişmanlık ve fiziksel hareketsizlik) tedavi edilmesi
- 2) Yaşam tarzı değişikliklerine rağmen devam ederse kardiyovasküler risk faktörlerinin tedavi edilmesi (89-90).

Metabolik sendromu tedavi ederek tip 2 diyabet ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı (ASCVD) önlemeyi denemenin, yukarıdaki hedeflere ulaşmak kadar etkili olduğuna dair doğrudan bir kanıt yoktur. İnsülin direncini, insülin etkisini arttıran ilaçlarla (örneğin, tiazolidinedionlar ve metformin) tedavi etmek mümkündür. Bununla birlikte, bu tür bir yaklaşımın, kilo azaltma ve egzersiz ile karşılaştırıldığında sonuçları iyileştirme kabiliyeti, henüz klinik çalışmalarla desteklenmemektedir (91-92).

2.2.5.A. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Fiziksel aktiviteyi artırma ve kilo vermeye odaklanmış agresif yaşam tarzı modifikasyonu, metabolik sendromun yönetiminde birincil tedavidir (92-94). Metabolik sendrom bileşenlerinin ilerlemesini önlemede kilo yönetiminin önemi CARDIA (Genç Yetişkinlerde Koroner Arter Gelişimi Risk) çalışması ile gösterilmiştir. 5115 genç erişkin (18-30 yaş arası) bu gözlemsel çalışmada, artan

vücut kitle indeksi (VKİ) ve metabolik sendrom bileşenlerinin olumsuz progresyonu arasındaki ilişki gösterilmiştir (94). Kilo verme; diyet, egzersiz ve orlistatta olduğu gibi olası farmakolojik tedavileri içeren çok modlu bir yaklaşımla en iyi şekilde sağlanır (96,97).

2.2.5.A.1. Diyet

Metabolik sendromun tedavisi için çeşitli diyet yaklaşımları savunulmuştur:

1) Akdeniz diyeti faydalı olabilir (98-101). Akdeniz diyetini (meyveler, sebzeler, sert kabuklu yemişler, kepekli tahıllar ve zeytinyağlılar), düşük yağlı ve ihtiyatlı bir diyetle karşılaştıran bir çalışmada; Akdeniz diyet grubundaki denekler daha fazla kilo kaybına, daha düşük kan basıncına, lipid profillerinde ve insülin direncinde iyileşme, inflamasyon belirteçleri ve endotel disfonksiyonunda azalmaya sahipti (101).

2) Hipertansiyonu Durdurmak için Diyet Yaklaşımları: DASH diyeti (Dietary Approaches to Stop Hypertension) (2400 mg ile sınırlı günlük sodyum alımı, ve Akdeniz diyetinden daha yüksek süt ve süt ürünleri alımında), sağlıklı gıda seçimlerini vurgulayan bir kilo azaltıcı diyetle kıyasla, trigliserid düzeylerinde, açlık kan glikozunda ve diyastolik kan basıncında azalma saptandı (102).

3) Düşük glisemik indeksi olan yiyecekler glisemi ve dislipidemi artırabilir (103). Rafine gıdalar ve yüksek glisemik içerikli içeceklerin yerine taze sebze ve meyvelerin tercih edildiği glisemik indeks / glisemik yük oranı düşük olan bir diyet uygulamak daha doğru olacaktır (104).

4) Yüksek lifli bir diyet (≥ 30 g / gün), Amerikan Kalp Derneği (meyve, sebze, tam tahıl, yüksek lif, yağsız hayvansal ve bitkisel proteinler, ılımlı ve alkolsüz içecekler) tarafından önerilen daha karmaşık bir diyetle kıyasla benzer kilo kaybına neden oldu. Bu çalışmada, metabolik sendromlu 240 hasta (ortalama VKİ 35 kg / m²) bu diyetler uygulanarak randomize olarak gözlendi, on iki ay sonra, kilo kaybı her iki tedavi grubunda da (sırasıyla -2.1'e karşı -2.7 kg) meydana geldi, diyastolik ve sistolik kan basıncında benzer gelişmeler oldu (105).

2.2.5.A.2. Egzersiz

Standart egzersiz önerisi günlük ortalama 30 dakikalık orta yoğunlukta (örneğin, tempolu yürüyüş) bir fiziksel aktivitedir. Fiziksel aktivite düzeyini arttırmak, yararlı etkiyi daha da arttırıyor gibi görünmektedir (106). Mevcut fiziksel aktivite yönergeleri, egzersiz için pratik, düzenli ve orta düzeyde rejimleri önermektedir. Abdominal yağ dokusunun liposuction ile çıkarılması, koroner kalp hastalığı için insülin duyarlılığını veya risk faktörlerini iyileştirmez. Bu da diyet ve egzersiz ile oluşan negatif enerji dengesinin, kilo kaybının metabolik faydalarının elde edilmesi için gerekli olduğunu düşündürmektedir (107). Egzersiz, özellikle kadınlarda karın bölgesindeki yağların erimesiyle kilo kaybı üzerinde etkilidir (108).

2.2.5.B. Tip 2 Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisi

Metabolik sendromu tam olarak ele almamakla birlikte, klinik araştırmalar, yaşam tarzı değişikliklerinin tip 2 diyabet gelişim riskini ve koroner arter hastalığı (KAH) için risk faktörlerini önemli ölçüde azaltılabileceğini göstermiştir. Diyabet Önleme Programı'nda (DPP), bozulmuş açlık glikozu veya bozulmuş glikoz toleransı olan 3234 obez birey, rastgele olarak şu 3 gruptan birine verildi (109):

1. gruba düşük yağlı diyet verildi ve haftada 150 dakika egzersiz yapmak için yoğun yaşam tarzı değişiklikleri yapıldı
2. gruba metformin ile tedavi (günde iki kez 850 mg) ,ek olarak diyet ve egzersiz verildi.
3. gruba plasebo ilaç yanında diyet ve egzersiz verildi

Üç yıllık ortalama bir izlemde, yoğun yaşam tarzı grubunda daha az sayıda hasta diyabet geliştirdi (sırasıyla metformin ve plasebo gruplarında yüzde 22 ve 29'a karşılık 14). Metabolik sendrom (ATP III kriterlerini kullanarak) başlangıçtaki DPP katılımcılarının yüzde 53'ünde mevcuttu . Geri kalan olgularda (n = 1523), hem yoğun yaşam tarzı müdahalesi hem de metformin tedavisi, metabolik sendromu geliştirme riskini azaltmıştır (sırasıyla plasebo, metformin ve yaşam tarzı gruplarında, üç yıllık kümülatif vakalar sırasıyla yüzde 51, 45 ve 34'tür.) (108).

2.2.5.C. Metabolik Sendrom Tedavisinde Farmakolojik Yaklaşım

Yaşam tarzı değişikliklerinin yetersiz kaldığı durumlarda farmakolojik tedavi gerekmektedir. Dislipidemiye yönelik tedavide LDL kolesterolü düşürmek birincil hedeftir. Bu amaçla statinler kullanılır (110). Trigliserid yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü için fibrat tedavisi düşünülebilir (111).

Gastrik ve pankreatik lipazı bloke ederek bağırsakta yağ emilimini engelleyen ‘Orlistat’ obez hastalarda halen kullanılmaktadır (Hollander, 2003; Hsu ve ark., 2010; Yetkin ve Çimen, 2010). İlaveten monoasitgliserol ve serbest yağ asidi oluşumunu önleyerek diyetdeki yağın emilimini indirekt olarak engellemektedir (Hollander, 2003; Tanakol, 2003). Ancak uzun dönemdeki etkileri ve güvenlikleri FDA tarafından araştırılmaktadır (Hollander 2003, Yetkin ve Çimen 2010). Orlistatla yapılan bazı çalışmalarda sadece kilo kaybı sağlanmamış, kolesterol ve HbA1c düzeylerinde de düşüşlere neden olduğu gözlenmiştir (Hollander, 2003; Gülçelik ve ark., 2007).

Metformin ve glitazonlar insülin rezistansı tedavisinde kullanılan iki önemli ilaç grubunu oluştururlar. Glitazonlar metabolik etkilerini PPAR(peroksizom proliferatör aktive edici reseptörler) reseptörlerine bağlanarak yaparlar. Karaciğer, kas ve adipoz dokuda insülin sensitivitesini artırarak kan glikozunu düşürürler. Metforminin etkisi ise hepatik glikoz yapımını azaltmasına bağlıdır (Erbaş T, Management of Metabolic Syndrome, 2006).

Endojen kanabinoid reseptörlerine yönelik olan rimonabant ile yapılan çalışmalarda kilo kaybı ve metabolik parametrelerde düzelme olduğu görülmüştür (112). Ancak psikiyatrik yan etkileri nedeniyle bu ilaç klinik kullanımdan geri çekilmiştir.

Metabolik sendromlu hastalarda antihipertansif ilaçların kan basıncına etkileri yanında metabolik parametrelere etkileri de dikkate alınmalıdır. Antihipertansif tedavinin kan basıncını kontrol etmesi, hedef organ hasarını önleyebilmesi, metabolik parametreleri olumlu etkilemesi veya en azından olumsuz etkilememesi beklenir. Aterotrombotik komplikasyonları önlemek amacıyla riskli hastalarda düşük doz günlük 75– 100 mg aspirin önerilir (Prof. Dr. Aytekin Oğuz, Metabolik Sendrom , <http://www.metsend.org/upload/26199>).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Materyal ve Metod

Retrospektif olarak yapılan çalışmamızda 01.01.2017-01.08.2017 tarihleri arasında S.B.Ü. Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği, Genel Cerrahi Kliniği ve Gastroenteroloji Kliniğinde yatan veya ayaktan başvuran Safra Kesesi Polipi olan 45 hastanın ve Safra Kesesi Polipi olmayan kontrol grubu 45 hastanın geriye dönük olarak dosyaları incelendi. Çalışmaya 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edilirken; Gebeler, konjenital polipozis sendromları, kronik viral hepatitler, primer sklerozan kolanjit , kolanjiyelüler karsinom tanısı olan ve sekonder obezite açısından klinik şüphesi olan hastalar dahil edilmedi. Hastalarda laboratuvar tetkiklerinden bakılmış olan; HDL, LDL, trigliserid, açlık kan şekeri,karaciğer fonksiyon testleri, viral hepatit markerları ve fizik muayene bulgularından bakılmış olan; Karın muayenesi, Murphy belirtisi hasta dosyalarından geriye dönük olarak tarandı.

Hastalar tekrar kontrole çağırılarak, hastaların kiloları hafif kıyafetlerle ölçüldü. Bel çevresi (BÇ), arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından, horizontal düzlemde ölçüldü.Vücut kitle indeksi (VKİ), ağırlığın (kg) boyun karesine (m²) bölünmesiyle hesaplandı. Kan basıncı,sağ koldan standart civalı sfingomanometre ve uygun ölçüde manşon ile oturur pozisyon ölçüldü ve mmHg olarak kaydedildi.

Metabolik sendrom tanısı için National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) – (Ulusal Kolesterol Eğitim Programının Erişkinlerde Yüksek Kan Kolesterolünün Değerlendirilmesi 3. Raporu) Metabolik Sendrom tanı kriterleri ve International Diabetes Foundation (IDF) – (Uluslararası Diabet Federasyonu) Metabolik Sendrom tanı kriterleri kullanıldı (Santral obezite için, IDF'in Avrupalı etnik kökenliler için belirlenen bel çevresi ölçüm değerleri esas alındı.).

Safra kesesi polipleri, hastalara daha önceden yapılan abdominal ultrasonografi sonucunda ya da kolesistektomi sonrası patoloji incelemelerinde saptanmıştır. Safra

Kesesi polipleri ağırlıklı olarak safra kesesinde taş veya çamur ile birlikte olabileceğinden karaciğer fonksiyon testlerinde yüksekliğe yol açarak ameliyat endikasyonu oluşturmakta ve bir enfeksiyon göstergesi olabilmektedir. Dosyada var olan karaciğer fonksiyon testleri de çalışmaya dahil edildi.

Ayrıca yapılan çalışmalarda safra kesesi polipleri etiyolojisinde kronik viral hepatit B ve hepatit C enfeksiyonlarının ilişkili olduğu literatürde gösterilmiştir. (1. Analysis of risk factors for polypoid lesions of gallbladder among health examinees, World J Gastroenterol, 2012 Jun 21 ve 2. Hepatitis C virus infection facilitates gallstone formation, 19 July 2005) . Bu sebeple safra kesesi polipi olan hastalarda kronik viral hepatit var mı diye bakılmak istendi . Dosyada var ise çalışmaya dahil edildi. Çalışmamız retrospektif olduğundan sadece hastaların dosyasında var olan laboratuvar değerleri çalışmaya dahil edildi.

3.2. İstatistik Yöntemler

İstatiksel analizler için SPSS 21 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. İstatistiksel inceleme, 2*2 düzenindeki tablolar beklenen ve gözlenen hücrelerin durumuna göre fisher, yates düzeltmeli ki kare ya da pearson ki kare ile ; 2*2 düzeninde olmayan tablolar için beklenen ve gözlenen hücrelerin durumuna göre pearson ki kare ya da likelihood ratio ile yapıldı. Anlamlılık $p < 0,01$ ve $p < 0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.

Bu retrospektif çalışma T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Etik Kurul Başkanlığı tarafından 09.10.2017 tarihinde onaylanmıştır. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi TUEK tarafından 06.03.2018 tarihinde onaylanmıştır. Gerekli belgeler “EKLER” kısmında belirtilmiştir.

4.BULGULAR

Retrospektif olarak yapılan çalışmamız, 01.01.2017-01.08.2017 tarihleri arasında S.Ü. Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği, Genel Cerrahi Kliniği ve Gastroenteroloji Kliniğinde yatan veya ayaktan başvuran Safra Kesesi Polipi olan 45 hasta ve Safra Kesesi Polipi olmayan kontrol grubu 45 hasta olmak üzere toplam 90 olgu üzerinde yapılmıştır. Hastaların yaşları 24 ile 90 arasında değişmekte olup, ortalama $58,79 \pm 15,7$ iken, %51,1'i (n=46) kadın, %48,8'i (n=44) erkekti.

Tablo-8: Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

	Min-Max	Ort±SD	
Yaş (yıl)	24-90	$58,79 \pm 15,7$	
Boy(cm)	143-192	$165 \pm 10,1$	
Vücut Ağırlığı(kg)	45-150	$76,96 \pm 17,3$	
Bel Çevresi (cm)	78-140	$100,43 \pm 11,3$	
VKİ(kg/m²)	18-40	$27,88 \pm 5,23$	
		n (sayı)	%
Cinsiyet	Kadın	46	51,1
Cinsiyet	Erkek	44	48,8
Metabolik Sendrom (NCEP ATP-III) (2001)	var	51	56,7
Metabolik Sendrom (NCEP ATP-III) (2001)	yok	39	43,3
Metabolik Sendrom (IDF) (2005)	var	58	64,4
Metabolik Sendrom (IDF) (2005)	yok	32	35,6

Olguların boy uzunlukları 143 ile 192 cm arasında değişmekte olup, ortalama $165 \pm 10,1$ cm; vücut ağırlıkları 45 ile 150 kg arasında değişmekte olup, ortalama $76,96 \pm 17,3$ kg; vücut kitle indeksi ölçümleri ise 18 ile 40 kg/m² arasında değişmekte olup, ortalama $27,88 \pm 5,23$ kg/m²'dir.

Olguların %56,7'sinde (n=51) NCEP ATP-III(2001) kriterlerine göre metabolik sendrom bulunmakta iken, %64,4'ünde (n=58) IDF- 2005 kriterlerine göre metabolik sendrom bulunmaktadır. Hastaların demografik özellikleri tablo-8'de belirtilmiştir.

Tablo-9: Genel Özelliklerin Değerlendirilmesi

	Min-Max	Ort±SD
Açlık Kan Şekeri (mg/dl , n=90)	61-430	126,04 ± 58,83
HDL(mg/dl , n=90)	5-73	36,9 ± 14,5
LDL(mg/dl , n=90)	36-271	125,88 ± 44,6
Trigliserid(mg/dl , n=90)	33-4967	232,03 ± 563,67
AST(IU/l , n=90)	7-155	25,04 ± 20,05
ALT(IU/l , n=90)	6-194	28,01 ± 25,92
ALP(IU/l ,n=90)	31-252	87,23 ± 42,111
GGT(IU/l , n=90)	4-537	43,52 ± 64,656
Total Bilirubin(mg/dl , n=90)	0,1- 4,2	0,64 ± 0,56

Hastaların açlık kan şekeri değerleri 61 ile 430 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama 126,04 ± 58,83 mg/dl , HDL değerleri 5 ile 73 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama 36,9 ± 14,5 mg/dl , LDL değerleri 36 ile 271 mg /dl arasında değişmekte olup ortalama 125,88 ± 44,6 mg/dl , Trigliserid değerleri 33 ile 4967 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama 232,03 ± 563,67 mg/dl ,AST değerleri 7 ile 155 IU/l arasında değişmekte olup ortalama 25,04±20,05 IU/l ,ALT değerleri 6 ile 194 IU/l arasında değişmekte olup ortalama 28,01±25,92 IU/l , ALP değerleri 31 ile 252 IU/l arasında değişmekte olup ortalama 87,23±42,111 IU/l , GGT değerleri 4 ile 537 IU/l arasında değişmekte olup ortalama 43,52±64,65 IU/l , total bilirubin değerleri 0,1 ile 4,2 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama 0,64 ± 0,56 mg /dl'dir. Hastaların belirtilen genel laboratuvar özellikleri tablo-9'da gösterilmiştir.

Tablo-10: Gruplara Göre Genel Özelliklerin Değerlendirilmesi

Gruplar			
	Kontrol(n=45)	Safra Kesesi Polip(n=45)	p
	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş(yıl)	66,13±15,37	51,44±12,33	^a <0,001
Bel Çevresi (cm)	100,31±12,49	100,56±10,13	^b 0,414
VKİ(kg/m2)	27,38±6,02	28,38±4,31	^b 0,233
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	142,82±74,32	109,27±30,01	^b 0,017
HDL(mg/dl)	31,91±14,49	41,89±12,83	^a 0,01
LDL(mg/dl)	124,56±48,05	127,20±41,37	^b 0,603
Trigliserid(mg/dl)	268,53±727,14	195,53±333,50	^b 0,942
AST(IU/l)	26,60±18,46	23,49±21,62	^b 0,34
ALT(IU/l)	29,22±32,74	26,80±16,85	^b 0,43
ALP(IU/l)	97,02±49,11	77,44 ±31,278	^b 0,43
GGT(IU/l)	57,36±86,55	29,69±23,92	^b 0,067
	n(%)	n(%)	p
Cinsiyet(Kadın)	24(%53,33)	22(48,88)	^d 0,673
Cinsiyet(Erkek)	21(%46,66)	23(%51,11)	

^aStudent-T Test ^bMann-Whitney U Test ^cYates Continuity Correction

^d Pearson Chi-Square Test *p<0,01

Safra kesesi polip grubu yaş ortalaması 51,44±12,33 iken, kontrol grubu yaş ortalaması 66,13±15,37 olarak değerlendirilmiştir. Gruplara göre olguların kadın-erkek cinsiyet dağılımında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,01). Ancak safra kesesi polipi olanlarda erkek sayısı kadın sayısından fazladır. Gruplara göre olguların bel çevresi ölçümleri ve vücut kitle indeksi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,01).

Safra Kesesi Polip grubu ve kontrol grubu olgularının açlık kan şekeri, HDL, LDL, Trigliserid, AST, ALT , ALP, GGT ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,01).

NCEP ATP III kriterlerine göre kontrol grubundaki olguların %57,7'sinde (n=26) metabolik sendrom bulunurken, safra kesesi polip grubunda %55,5'inde (n=25) , IDF-2005 kriterlerine göre ise Kontrol grubunda %62,2'sinde (n=28), safra kesesi polip grubunda %66,6'sında (n=30) metabolik sendrom bulunmuştur. Polip grubunda

metabolik sendrom olan hasta sayısı yüksektir ancak örneklem sayısı az olması nedeniyle, gruplar karşılaştırıldığında metabolik sendrom görülme oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,01$). Hem NCEP ATP III hem de IDF kriterlerine göre safra kesesi polip ve kontrol grubundaki hasta özelliklerinin dağılımı tablo 11 ve 12’ de gösterilmiştir.

Tablo-11: NCEP ATP III (2001) kriterlerine göre gruplara göre hasta dağılımı

NCEP ATP III kriterleri	Kontrol Grubu(n=45)	Safra Kesesi Polip (n=45)	p
Yüksek Bel Çevresi (erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm)	25(%55,55)	27(%60)	^d 0,671
Yüksek Trigliserid (150 mg/dl üzerinde)	17(%37,77)	19(%42,22)	^d 0,667
Düşük HDL (Erkek < 40 mg/dL; Kadın < 50 mg/dL)	8(%17,77)	15(%33,3)	^c 0,147
Hipertansiyon (Kan basıncı 130/85 mmHg üzerinde)	9(%20)	16(%35,55)	^c 0,158
Yüksek açlık kan şekeri (110 mg /dl üzerinde)	28(%62,22)	15(%33,3)	^d 0,006
NCEP ATP III’e göre metabolik sendrom tanılı hasta	26(%57,77)	25(%55,55)	^d 0,832

^aStudent-T Test ^bMann-Whitney U Test ^cYates Continuity Correction

^d Pearson Chi-Square Test

Gruplara göre olgular karşılaştırıldığında NCEP ATP III ve IDF metabolik sendrom kriterlerine göre düşük HDL düzeyi (erkeklerde <40 mg / dl, kadınlarda<50 mg /dl), yüksek trigliserid düzeyi (150 mg / dl üzerinde) ve yüksek kan basıncı (130/85 mmHg üzerinde) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.01$).

Ancak polip grubunda trigliserid yüksek olan hasta sayısı fazladır, kontrol grubunda 17 hastada (%37,7), polip grubunda 19 hastada (%42,2) trigliserid 150

mg/dl üzerinde saptanmıştır. Yine polip grubundaki hastalarda düşük HDL düzeyi ve hipertansiyon görülen hasta sayısı kontrol grubunun 2 katı saptanmıştır. Kontrol grubunda düşük HDL (Erkek < 40 mg/dL; Kadın < 50 mg/dL) düzeyi olan hasta sayısı 8 hasta (%17,7), polip grubunda ise 15 hasta(33,3) olarak gelmiştir. Hipertansiyon (Kan basıncı 130/85 mmHg üzerinde) görülen hasta sayısı kontrol grubunda 9 hasta (%20), polip grubunda ise 16 hastadır (%35,5). Ancak örneklem sayısının düşük olması nedeniyle sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı gelmemiştir.

NCEP ATP III metabolik sendrom kriterlerine göre kontrol grubu olgularının %62,2'sinde (n=28), safra kesesi polip olgularının %33,3'ünde (n=15) açlık kan şekeri 110 mg /dl üzerinde saptanmıştır.

Tablo-12: IDF-2005 kriterlerine göre guplara göre hasta dağılımı

IDF kriterleri	Kontrol Grubu (n=45)	Safra Kesesi Polip (n=45)	p
Yüksek Bel Çevresi (erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm)	34(%75,5)	44(%97,7)	^c 0,005*
Yüksek Trigliserid (150 mg/dl üzerinde)	17(%37,77)	19(%42,22)	^d 0,667
Düşük HDL (Erkek < 40 mg/dL; Kadın < 50 mg/dL)	8(%17,77)	15(%33,3)	^c 0,147
Hipertansiyon (Kan basıncı 130/85 mmHg üzerinde)	9(%20)	16(%35,55)	^c 0,158
Yüksek açlık kan şekeri (100 mg /dl üzerinde)	33(%73,33)	24(53,33)	^c 0,080
IDF-2005'e göre metabolik sendrom tanılı hasta	28(%62,22)	30(%66,66)	^c 0,118

^aStudent-T Test ^bMann-Whitney U Test ^cYates Continuity Correction

^d Pearson Chi-Square Test *p<0,01

IDF-2005 metabolik sendrom kriterlerine göre kontrol grubunda metabolik sendrom görülen hasta sayısı 28 hasta (%62,2), polip grubunda metabolik sendrom

görülen hasta sayısı 30 hasta (%66,6) olarak gelmiş, safra kesesi polip grubunda metabolik sendrom görülen hasta sayısı fazladır, ancak örneklem sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,01$).

IDF-2005 metabolik sendrom kriterlerine göre safra kesesi polip grubu ve kontrol grubu olguları karşılaştırıldığında abdominal obezite açısından ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). Kontrol grubu olgularının %75,5'inde ($n=34$) , safra kesesi polip grubu olgularının %97,7sinde ($n=44$) bel çevresi erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm üzerinde saptanmıştır. Odds ratio oranı 14,23 hesaplandı .Bu demek oluyor ki IDF 2005 metabolik sendrom kriterlerine göre abdominal obezite oranı safra kesesi polip grubunda, kontrol grubuna göre 14,23 kat yüksek saptanmıştır: OR 14,23 (%95 GA, 1,751-15,722).

5. TARTIŞMA

Metabolik sendrom ; abdominal obezite, yüksek trigliserit, düşük HDL düzeyi, yüksek kan glikoz düzeyi ve hipertansiyon gibi durumları içeren, dünya çapında prevalansı artan hastalıklar topluluğudur (113). Metabolik sendrom kardiyovasküler hastalık riskini ve buna bağlı ölümleri arttırabileceğinden, erken teşhis ve tedavisi önemli bir halk sağlığı sorunudur (114).

Safra kesesi polipleri ise, lümene doğru uzanan , yaygın olarak ultrasonografik incelemeler sonucunda saptanan kütlelerdir. Safra kesesi polipleri kabaca pseudopolipler ve gerçek polipler olarak sınıflandırılır. Gerçek polipler; adenomlar ve adenokarsinomları içerirken, psödopolipler ; kolesterol polip, inflmatuar polip ve hiperplastik polipleri içerir (115).

Kolorektal kanserlerde olduğu gibi, safra kesesi poliplerinde de adenom-karsinom sekansı vardır. Prekansörez değişiklik gösteren adenomların cerrahi olarak çıkarılması önerilir (116). Son çalışmalar göstermiştir ki safra kesesi polipi, abdominal obezite ve glikoz intoleransı ile ilişkilidir, bunun da safra kesesi kanseri gelişiminin risk faktörlerinden olduğuna inanılmaktadır (117-123). Literatürde kolon polipleri ve kolorektal kanserlerin metabolik sendrom ile ilişkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur, visceral adipoz dokudan salgılanan sitokinlerin karsinogeneizde rol aldığı düşünülmektedir (E. Arslan, İ.Yüksel, The relation between colorectal carcinogenesis and metabolic syndrome,2012). Ancak safra kesesi polipi ve kanseri ile metabolik sendrom ilişkisini gösteren çalışmalar ülkemizde yetersizdir. Bu sebeple çalışmamızda safra kesesi polipi olan hastalarda metabolik sendrom ve komponentleri olan glikoz intoleransı,diabetes mellitus , hipertansiyon ,dislipidemi ve obezite prevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada gruplara göre abdominal obezite görülme oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). Kontrol grubu olgularının %75,5'inde ($n=34$) , safra kesesi polip grubu olgularının %97,7sinde ($n=44$) bel çevresi erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm üzerinde saptanmıştır. Odds ratio oranı 14,23 hesaplandı .Bu demek oluyor ki IDF 2005 metabolik sendrom kriterlerine göre abdominal obezite oranı safra kesesi polip

grubunda, kontrol grubuna göre 14,23 kat yüksek saptanmıştır: OR 14,23 (%95 GA, 1,751-15,722).

Visseral adipoz doku sadece yağ için bir depolama yeri değil, lipojenez ve lipoliz için de önemlidir. Karsinogenezde yer alan insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), tümör nekroz faktörü α , interlökin-6 ve adiponektin gibi bir dizi sitokin üretilir ve portal dolaşıma salgılanır. IGF-1 reseptörü ,safra kesesi kanseri gelişimi için bağımsız bir biyomarkerdir. Bu sitokinlerin birleşiminin, safra kesesi polip ve safra kesesi kanser gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (124).

Bugüne kadar yapılan birçok araştırma, safra kesesi polip sıklığının erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğunu göstermiştir . Ancak çalışmamızda kadın-erkek cinsiyet dağılımıyla ilgili gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olsa da , safra kesesi polipi olanlarda yine erkeklerin sayısı kadınların sayısından fazladır. Çalışmamızda gruplara göre yaş ortalamalarına bakıldığında safra kesesi polip grubunun yaş ortalaması $51,44 \pm 12,33$ saptanmıştır. Bu yapılan çalışmalarla uyumlu bir yaş aralığıdır (26,27).

Kolesterol polipleri, safra kesesi poliplerinin en yaygın türüdür. Bazıları, arteriosklerozda plak oluşumuna benzer şekilde kolestrolün de safra kesesi duvarında direkt olarak birikimiyle safra kesesi poliplerinin oluştuğu hipotezini ileri sürmektedir. Serbest sterolün safra kesesinden mukosa zarına dönüşebileceği ve kolesterol poliplerinin intrahepatik kolestrol sentezi değişikliklerine bağlı olduğu yönünde raporlar bulunmaktadır. Ancak, safra kesesi poliplerinin ve çeşitli kan lipidlerinin karşılaştırılması ile ilgili çalışmalar anlamlı bir sonuç vermedi (125) . Çalışmamızda da yine lipid düzeyleri ve safra kesesi polipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0,01$). Ancak polip grubunda trigliserid yüksek olan hasta sayısı fazladır, kontrol grubunda 17 hastada (%37,7), polip grubunda 19 hastada (%42,2) trigliserid 150 mg/dl üzerinde saptanmıştır. Yine polip grubundaki hastalarda düşük HDL düzeyi ve hipertansiyon görülen hasta sayısı kontrol grubunun 2 katı saptanmıştır. Kontrol grubunda düşük HDL (Erkek < 40 mg/dL; Kadın < 50 mg/dL) düzeyi olan hasta sayısı 8 hasta (%17,7), polip grubunda ise 15 hasta(%33,3) olarak gelmiştir. Hipertansiyon (Kan basıncı 130/85 mmHg üzerinde) görülen hasta sayısı kontrol grubunda 9 hasta (%20), polip grubunda ise 16

hastadır(%35,5). Ancak örneklem sayısının düşük olması nedeniyle sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı gelmemiştir.

Ayrıca çalışmamızda gruplar karşılaştırıldığında kan şekeri yüksekliği ve safra kesesi polip arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. C.Y. Chen ve ark 1997’de yaptığı çalışmanın aksine ,glikoz intoleransı ile safra kesesi polip arasında bir ilişki gösterilemedi. Hatta safra kesesi polip grubunun %33,3’ünde (n=15) kan şekeri 110 mg /dl üzerinde saptanırken , kontrol grubunun %62,22’sinde (n=28) saptandı.

Çalışmamızda, safra kesesinde polip olan hastalarda %6,6 oranında safra taşı eşlik etmekte (n=3), %42,2’sinde karaciğer yağlanması (n=19), %4’ünde splenomegali (n=2) bulunmaktadır. Ancak kontrol grubu ve safra kesesi polip grubu karşılaştırıldığında karaciğer enzim yüksekliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,01).

Çalışmamızda gruplar karşılaştırıldığında NCEP ATP III ve IDF kriterlerine göre metabolik sendrom görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,01). E.J. Park ve ark. 2013’te yaptığı çalışmaların aksine metabolik sendrom ve safra kesesi polipleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Ancak yine de metabolik sendrom görülme oranlarının yüksek olduğu söylenebilir, NCEP ATP III kriterlerine göre safra kesesi polip grubunda %55,5’inde (n=25) , IDF-2005 kriterlerine göre safra kesesi polip grubunda %66,6’sında (n=30) metabolik sendrom bulunmuştur.

Bizim çalışmamızın güçlü yanları; viral hepatiti olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir, kontrol grubundaki hastaların safra kesesi duvar ve kalınlığının normal olduğu ultrasonografik olarak gösterilmiştir. Çalışmamızdaki en önemli eksiklik, olgu sayısının nispeten azlığı olarak görülmektedir. Ayrıca gruplar seçilirken yaş ve cinsiyet ayrımı yapılmadığı için, kontrol grubunun yaş ortalaması polip grubunun yaş ortalamasından yüksek gelmiş, bunun da sonuçları etkileyebileceği düşünülmüştür. İleride yapılacak çalışmalar için dikkate alınması önerilir.

6.SONUÇLAR

Abdominal obezitenin safra kesesi polip riskini arttırdığı bu çalışmada gösterilmiştir. Triglisericid yüksekliği safra kesesi polip grubunda kontrol grubuna oranla daha fazla kişide saptanmış, düşük HDL düzeyi ve hipertansiyon oranları kontrol grubunun iki katı olarak gelmiştir. Safra kesesi polipi olan hastalarda yüksek oranda metabolik sendrom olduğu görülmüş, ancak örneklem sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Kolorektal kanserlerde olduğu gibi adenom- karsinom sekansından yola çıkarak, abdominal obezitenin engellenmesi ve dislipidemi tedavisiyle, hızlı ilerleyen ve çabuk metastaz yapan bir kanser türü olan safra kesesi kanser sıklığının azaltılabileceğini söyleyebiliriz. Ancak metabolik sendrom ve safra kesesi polipi ilişkisini açıklamak için geniş serili prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Persley KM. Gallbladder polyps. Curr Treat Options Gastroenterol., 2005;8(2):105-108.
2. Moriguchi H, Tazawa J, Hayashi Y, Takenawa H, Nakayama E, Marumo F, Sato C. Natural history of polypoid lesions in the gallbladder. Gut, 1996;39:860-862.
3. Gkait H, Braden GL. Treatment for Indolent Gallbladder Polyps? Medscape Gastroenterology, 2003;5(2)
4. Ljubicic N, Zovak M, Doko M, Vrkljan M, Videc L. Management of gallbladder polyps: An optimal strategy proposed. Acta Clin Croat, 2001;40:57-60.
5. Mainprize KS, Gould SW, Gilbert JM. Surgical management of polypoid lesions of the gallbladder. Br J Surg., 2000; 87(4):414-7.
6. Gallahan WC, Conway JD. Diagnosis and management of gallbladder polyps. Gastroenterol Clin North Am. 2010;39:359–67.
7. Analysis of risk factors for polypoid lesions of gallbladder among health examinees, World J Gastroenterol, 2012 Jun 21 ;
8. Hepatitis C virus infection facilitates gallstone formation, 19 July 2005
9. Erbaş T, Management of Metabolic Syndrome, 2006
10. Wood R, Fraser CA, Brewster DH, Garden OJ. Epidemiolog. Evr. J . Cancer 2003; 39:2080-2086.
11. Kozuka S, Tsubone M, Yasui F, Hachisuca K. Relation of adenoma to carcinoma of the gallbladder. Cancer 1982; 80:2226-2230.
12. Stephan AE, Berger DL. Carcinoma in the porcelain gallbladder: a relationship revisited Surgery 2001; 129:699-703.
13. Park JK, Yoon YB, Kim Y-T, Ryu JK, Yoon WJ, Lee SH, et al. Management strategies for gallbladder polyps: is it possible to predict malignant gallbladder polyps? Gut Liver. 2008;2:88–94. doi: 10.5009/gnl.2008.2.2.88.

14. Pandey M, Khatri AK, Sood BP, Shukla RC, Shukla VK. Cholecystosonographic evaluation of the prevalence of gallbladder diseases. A university hospital experience. *Clin Imaging*. 1996;20:269–272. doi: 10.1016/0899-7071(95)00034-8.
15. Okamoto M, Okamoto H, Kitahara F, Kobayashi K, Karikome K, Miura K, et al. Ultrasonographic evidence of association of polyps and stones with gallbladder cancer. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:446–450. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.875_d.x.
16. Lin W-R, Lin D-Y, Tai D-I, Hsieh S-Y, Lin C-Y, et al. Prevalence of and risk factors for gallbladder polyps detected by ultrasonography among healthy Chinese: analysis of 34 669 cases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:965–969. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.05071.x.
17. Kratzer W, Haenle MM, Voegtle A, Mason RA, Akinli AS, Hirschbuehl K, et al. Ultrasonographically detected gallbladder polyps: a reason for concern? A seven-year follow-up study. *BMC Gastroenterol*. 2008;8:41. doi: 10.1186/1471-230X-8-41.
18. Matos AS, Baptista HN, Pinheiro C, Martinho F. Gallbladder polyps: How should they be treated and when? *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56:318–21.
19. Furukawa H, Kosuge T, Shimada K, Yamamoto J, Kanai Y, Mukai K, et al. Small polypoid lesions of the gallbladder. Differential diagnosis and surgical indications by helical computed tomography. *Arch Surg*. 1998;133:735–9.
20. Ilias EJ. Gallbladder polyps: How should they be treated and when? *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56:258–9.
21. Kim SY, Lee HS, Lee YS, Chung KW, Jang BK, Chung WJ, et al. Prevalence and risk factors of gallbladder polyp in adults living in Daegu and Gyeongbuk provinces. *Korean J Gastroenterol*. 2006;48:344–50.
22. Aldridge MC, Bismuth H. Gallbladder cancer: the polyp-cancer sequence. *Br J Surg*. 1990;77:363–364. doi: 10.1002/bjs.1800770403.
23. Cantürk Z, Sentürk O, Cantürk NZ, Anik YA. Prevalence and risk factors for gallbladder polyps. *East Afr Med J*. 2007;84:336–41.

24. Inui K, Yoshino J, Miyoshi H. Diagnosis of gallbladder tumors. Intern Med. 2011;50:1133–6.
25. Kwon W, Jang JY, Lee SE, Hwang DW, Kim SW. Clinicopathologic features of polypoid lesions of the gallbladder and risk factors of gallbladder cancer. J Korean Med Sci. 2009;24:481–7.
26. Matos AS, Baptista HN, Pinheiro C, Martinho F. Gallbladder polyps: How should they be treated and when? Rev Assoc Med Bras. 2010;56:318–21.
27. Park JY, Hong SP, Kim YJ, Kim HJ, Kim HM, Cho JH, et al. Long-term follow up of gallbladder polyps. J Gastroenterol Hepatol. 2009;24:219–22.
28. Inui K, Yoshino J, Miyoshi H. Diagnosis of gallbladder tumors. Intern Med. 2011;50:1133–6.
29. Choi JH, Yun JW, Kim YS, Lee EA, Hwang ST, Cho YK, et al. Pre-operative predictive factors for gallbladder cholesterol polyps using conventional diagnostic imaging. World J Gastroenterol. 2008;14:6831–4.
30. Yang LP, Yang ZL, Tan XG, Miao XY. Expression of annexin A1 (ANXA1) and A2 (ANXA2) and its significance in benign and malignant lesions of gallbladder. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2010;32:595–9.
31. Feldman M Jr. Cholesterosis of the gallbladder; an autopsy study of 165 cases. Gastroenterology 1954; 27:641.
32. Maccarty WC. IV. The Pathology of the Gall-bladder and some Associated Lesions: A Study of Specimens from 365 Cholecystectomies. Ann Surg 1910; 51:651.
33. Jutras JA, Levesque HP. Adenomyoma and adenomyomatosis of the gallbladder, radiologic and pathologic correlations. Rad Clin N Amer 1966; 4:483.
34. Bean BC, Berens DL, Culver GJ. The relationship of stenosis to Rokitansky Aschoff sinuses of the gallbladder. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1957; 77:47.

35. King ES, McCallum P. Cholecystitis glandularis Proliferans. Br J Surg 1931; 19:310.
36. Albores-Saavedra J, Henson DE. Tumors of the gallbladder and the extrahepatic bile duct, 17-25. US Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 1989.
37. Kozuka S, Tsubone N, Yasui A, Hachisuka K. Relation of adenoma to carcinoma in the gallbladder. Cancer 1982; 50:2226.
38. [Collective review of 503 cases of small polypoid lesions (less than 20mm in maximum diameter) of the gallbladder: size distribution in various diseases and the depth of carcinomatous invasion]. Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi 1986; 83:2086.
39. Mano H, Roa I, Araya JC, et al. Comparison of mutagenic activity of bile between Chilean and Japanese female patients having cholelithiasis. Mutat Res 1996; 371:73.
40. Sasatomi E, Tokunaga O, Miyazaki K. Precancerous conditions of gallbladder carcinoma: overview of histopathologic characteristics and molecular genetic findings. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2000; 7:556.
41. Wistuba II, Gazdar AF. Gallbladder cancer: lessons from a rare tumour. Nat Rev Cancer 2004; 4:695.
42. Wistuba II, Sugio K, Hung J, et al. Allele-specific mutations involved in the pathogenesis of endemic gallbladder carcinoma in Chile. Cancer Res 1995; 55:2511.
43. Albores-Saavedra J, Hensen DE. Tumors of gallbladder and extrahepatic bile ducts. Fascicle 23, 3rd edition; Armed Forces Institute Pathology, Washington, DC 2000.
44. Lazcano-Ponce EC, Miquel JF, Muñoz N, et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. CA Cancer J Clin 2001; 51:349.
45. Albores-Saavedra J, Chablé-Montero F, González-Romo MA, Ramírez Jaramillo M, Henson DE. Adenomas of the gallbladder. Morphologic features, expression of

gastric and intestinal mucins, and incidence of high-grade dysplasia/carcinoma in situ and invasive carcinoma. *Hum Pathol*. 2012;43:1506–1513. doi: 10.1016/j.humpath.2011.11.011.

46. Kozuka S, Tsubone N, Yasui A, Hachisuka K. Relation of adenoma to carcinoma in the gallbladder. *Cancer*. 1982;50:2226–2234. doi: 10.1002/1097-0142(19821115)50:10<2226::AID-CNCR2820501043>3.0.CO;2-3.

47. Roa I, de Aretxabala X, Araya JC, Roa J. Preneoplastic lesions in gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2006; 93:615.

48. Roa I, Araya JC, Villaseca M, et al. Preneoplastic lesions and gallbladder cancer: an estimate of the period required for progression. *Gastroenterology* 1996; 111:232.

49. Tanno S, Obara T, Fujii T, et al. Epithelial hyperplasia of the gallbladder in children with anomalous pancreaticobiliary ductal union. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:3068.

50. Hanada K, Itoh M, Fujii K, et al. Pathology and cellular kinetics of gallbladder with an anomalous junction of the pancreaticobiliary duct. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1007.

51. Zielinski MD, Atwell TD, Davis PW, Kendrick ML, Que FG. Comparison of surgically resected polypoid lesions of the gallbladder to their pre-operative ultrasound characteristics. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:19–25.

52. Chattopadhyay D, Lochan R, Balupuri S, Gopinath BR, Wynne KS. Outcome of gall bladder polypoidal lesions detected by transabdominal ultrasound scanning: A nine year experience. *World J Gastroenterol*. 2005;11:2171–3

53. Åke Andrén-Sandberg et al. , Diagnosis and Management of Gallbladder Polyps, 2012 May; 4(5): 203–211. doi: 10.4103/1947-2714.95897.

54. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr., Spertus JA, Costa F. American

Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112: 2735–2752.

55. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92: 399–404.

56. Crepaldi G., Maggi Stefania, The metabolic syndrome: a historical context. *Diabetes Voice* 2006, (51), may 2006.

57. World Health Organization, Report of a WHO consultation: definition of metabolic syndrome in definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, 1999

58. Brunner E.J et al., Social inequality in coronary risk: Central obesity and the metabolic syndrom. *Diabetologia*, 1997, 40, 1341–49

59. International Diabetes Federation Epidemiology Task Force Consensus Group. The IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation Brussels: 2005 (available at: www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf)

60. Balkau B, Charles M.A, The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR): Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabet Med* 1999, 16, 442–443.

61. Brunner E.J. et al., Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrom. *Circulation*, 2002, 106, 2659–65.

62. Manson JE, Skerrett PJ, Greenland P, VanItallie TB. The escalating pandemics of obesity and sedentary lifestyle. A call to action for clinicians. *Arch Intern Med* 2004; 164:249.

63. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. (2005) Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112: 2735–52
64. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005; 28:2745.
65. Adams RJ, Appleton S, Wilson DH, et al. Population comparison of two clinical approaches to the metabolic syndrome: implications of the new International Diabetes Federation consensus definition. *Diabetes Care* 2005; 28:2777.
66. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 548-53
67. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171-6
68. Motoshima H, Wu XD, Sinha MK, Hardy VE, Rosato EL, Barbot DJ, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5662-7.
69. Tchernof A, Lamarchi B, Prud'homme A. The dense LDL phenotype: association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996; 19: 629-37.
70. Banerji MA, Lebowitz J, Chaiken RL, Gordon D, Kral J, Lebowitz H. Relationships of visceral adipose tissue and glucose disposal independent of sex in black NIDDM subjects. *Am J Physiol* 1997; 273: 425-32.
71. Yaghootkar H, Scott RA, White CC, et al. Genetic evidence for a normal-weight "metabolically obese" phenotype linking insulin resistance, hypertension, coronary artery disease, and type 2 diabetes. *Diabetes* 2014; 63:4369.

72. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003; 163:427.
73. Gennuso KP, Gangnon RE, Thraen-Borowski KM, Colbert LH. Dose-response relationships between sedentary behaviour and the metabolic syndrome and its components. *Diabetologia* 2015; 58:485.
74. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation* 2007; 116:480.
75. Green AK, Jacques PF, Rogers G, et al. Sugar-sweetened beverages and prevalence of the metabolically abnormal phenotype in the Framingham Heart Study. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22:E157.
76. Lamberti JS, Olson D, Crilly JF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1273.
77. LaMonte MJ, Barlow CE, Jurca R, et al. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women. *Circulation* 2005; 112:505.
78. Marceau P, Biron S, Hould FS, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1513.
79. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143:722.
80. Hanley AJ, Williams K, Festa A, et al. Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2005; 54:3140.
81. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004; 140:167.
82. Zhang L, Zuo L, Wang F, et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Chinese population aged 40 years and older. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:822.
83. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2134.

84. Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50:517.
85. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1151.
86. Ip MS, Lam B, Ng MM, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:670.
87. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007; 120:442.
88. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2007; 57:109.
89. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004; 109:551.
90. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3671.
91. Meigs JB. The metabolic syndrome. *BMJ* 2003; 327:61.
92. Magkos F, Yannakoulia M, Chan JL, Mantzoros CS. Management of the metabolic syndrome and type 2 diabetes through lifestyle modification. *Annu Rev Nutr* 2009; 29:223.
93. Bassi N, Karagodin I, Wang S, et al. Lifestyle modification for metabolic syndrome: a systematic review. *Am J Med* 2014; 127:1242.e1.
94. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and

Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134:e535.

95. Lloyd-Jones DM, Liu K, Colangelo LA, et al. Consistently stable or decreased body mass index in young adulthood and longitudinal changes in metabolic syndrome components: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Circulation* 2007; 115:1004.

96. Reaven G, Segal K, Hauptman J, et al. Effect of orlistat-assisted weight loss in decreasing coronary heart disease risk in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 2001; 87:827.

97. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000; 160:1321.

98. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292:1440.

99. Tortosa A, Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, et al. Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. *Diabetes Care* 2007; 30:2957.

100. Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, et al. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med* 2008; 168:2449.

101. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1299.

102. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, et al. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005; 28:2823.

103. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2003; 26:2261.

104. McKeown NM, Meigs JB, Liu S, et al. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* 2004; 27:538.
105. Ma Y, Olendzki BC, Wang J, et al. Single-component versus multicomponent dietary goals for the metabolic syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015; 162:248.
106. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003; 107:3109.
107. Klein S, Fontana L, Young VL, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350:2549.
108. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393.
109. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 142:611.
110. Grundy SM et al. for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* Jul 13; 110:227-39, 2004
111. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*;341:410–418, 1999

112. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. RIO-North America: A randomized controlled trial. JAMA 295:761-775, 2006.
113. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill, 2008, p1509-14.
114. Kim SM, Kim KM, Lee DJ. Relationship of uric acid concentration to free fat acid, cardiovascular risk factors and intraperitoneal fat. J Korean Soc Study Obes 1997; 6: 51-8.
115. Christensen AH, Ishak KG. Benign tumors and pseudotumors of the gallbladder: report of 180 cases. Arch Pathol 1970; 90: 423-32
116. Kozuka S, Tsubone N, Yasui A, Hachisuka K. Relation of adenoma to carcinoma in the gallbladder. Cancer 1982; 50: 2226-34
117. Shim SG, Lee KT, Lee JK, Park JH, Ryu KH, Rhee PL, Kim JJ, Koh KC, Paik SW, Rhee JC, et al. Prevalence and risk factors of gallbladder polyps in health screening subjects. Korean J Med 1999; 57: 1014-20.
118. Chen CY, Lu CL, Chang FY, Lee SD. Risk factors for gallbladder polyps in the Chinese population. Am J Gastroenterol 1997; 92: 2066-8.
119. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet 2008; 371: 569-78.
120. Kuriyama S, Tsubono Y, Hozawa A, Shimazu T, Suzuki Y, Koizumi Y, Suzuki Y, Ohmori K, Nishino Y, Tsuji I. Obesity and risk of cancer in Japan. Int J Cancer 2005; 113: 148-57.

121. Larsson SC, Wolk A. Obesity and the risk of gallbladder cancer: a metaanalysis. *Br J Cancer* 2007; 96: 1457-61.
122. Segawa K, Arisawa T, Niwa Y, Suzuki T, Tsukamoto Y, Goto H, Hamajima E, Shimodaira M, Ohmiya N. Prevalence of gallbladder polyps among apparently healthy Japanese: ultrasonographic study. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 630-3.
123. Kim SY, Lee HS, Lee YS, Chung KW, Jang BK, Chung WJ, Park KS, Cho KB, Hwang JS. Prevalence and risk factors of gallbladder polyp in adults living in Daegu and Gyeongbuk Provinces. *Korean J Gastroenterol* 2006; 48: 344-50
124. Lee JK, Hahn SJ, Kang HW, Jung JG, Choi HS, Lee JH et al. Visceral Obesity Is Associated with Gallbladder Polyps, 2016
125. Eun Jung Park, Hong Soo Lee, Sang Hwa Lee, Hye Jin Chun, Sun Young Kim, Yu Kyung Choi, Hee Jeong Ryu, and Kyung Won Shim et al. Association between Metabolic Syndrome and Gallbladder Polyps in Healthy Korean Adults, 2013.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Emine Duygu Boz

Doğum yeri ve tarihi: Kadıköy / 31.07.1989

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Bekar

İletişim adresi ve telefonu : Murat Reis Mahallesi Selamet Sk. Ertaş
Aptmanı No:12/4 Üsküdar/İstanbul Tel: 05445673174

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru):

2007-2013 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

2003-2007 yılları arasında Eskişehir Anadolu Lisesi

1997-2003 yılları arasında Eskişehir Barbaros İlköğretim okulu

1996-1997 yılları arasında İstanbul Kazım Karabekir İlköğretim okulu

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

01.01.2014'ten bugüne Asistan Dr / İç Hastalıkları

IV- Mesleki Deneyimi

01.01.2014-28.01.2016 Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

11.02.2016-günümüze İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa
Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları: PAİ-1 4g/4g polimorfizmi olan bir hastada erken myokard infarktüsü
ve renal arter trombozu olgu sunumu (19.ulusal iç hastalıkları kongresi)

VII- Bilimsel Etkinlikleri

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri :

İ.Ü. Tıp Fakültesi Geleneksel İç hastalıkları günleri 2017

18.Ulusal İç Hastalıkları Günleri 2017

39.Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi 2017

HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU (2012-KAEK-47) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Safra Kesesi Polipleri ve Metabolik Sendrom İlişkisinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	18.08.2017 versiyon:2

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Tıbbiye Cad.No:40 Üsküdar/İSTANBUL
	TELEFON	0216 542 32 32/ 1156
	FAKS	0216 414 45 24
	E-POSTA	haydarpasaetikkurul@gmail.com

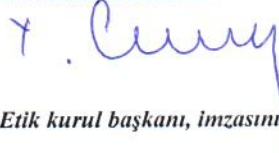
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Refik DEMİRTUNÇ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1		☐	
		FAZ 2		☐	
		FAZ 3		☐	
		FAZ 4		☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması		☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐	
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐	
İlaç dışı klinik araştırma			☒		
Diğer ise belirtiniz:(Retrospektif)					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLE N BELGELER		Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası			Dili	
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	18.08.2017	2		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
		BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
		OLGU RAPOR FORMU	18.08.2017	2		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
		ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
RELENDİRİLE N DİĞER BELGE		Belge Adı				Açıklama		
		SİGORTA	☐					

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.M.İhsan KARAMAN

İmza:



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

HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2012-KAEK-47) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Safra Kesesi Polipleri ve Metabolik Sendrom İlişkisinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	18.08.2017 versiyon:2

KARAR BİLGİLERİ	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	Özgeçmişler, Literatür, Klinik İzin Belgesi
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: HNEAH-KAEK 2017/97 HNEAH-KAEK 2017/97	Tarih: 09.10.2017	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, 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 kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ve Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.M.İhsan KARAMAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr. M. İhsan KARAMAN	Üroloji	İstanbul Medeniyet Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr. Çağatay NUHOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Haydarpaşa Numune Egt. ve Arş. Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Sebahat AKSARAY	Tıbbi Mikrobiyoloji	Haydarpaşa Numune Egt. ve Arş. Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr. Berna TERZİOĞLU BEBİTOĞLU	Tıbbi Farmakoloji	İstanbul Medeniyet Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr.N.Emel LÜLECİ	Halk Sağlığı	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr. M.A. Tolga MÜFTÜOĞLU	Genel Cerrahi	Haydarpaşa Numune Egt. ve Arş. Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Op.Dr.Murat SARGIN	Kalp ve Damar Cer.	Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cer. Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr. Seyhan HİDİROĞLU	Halk Sağlığı	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Barış GÜNGÖR	Kardiyoloji	Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cer. Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Yard.Doç.Dr.Cevdet NACAR	Biyofizik	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Fisun VURAL	Kadın Doğum	Haydarpaşa Numune Egt. ve Arş. Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Yard.Doç.Dr.Mehmet ERBAKAN	Aile Hekimliği	Haydarpaşa Numune Egt. ve Arş. Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Kadir KAYATAŞ	İç Hastalıkları	Haydarpaşa Numune Egt. ve Arş. Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Av. Selim DURMAZ	Hukuk	Durmaz Hukuk ve Danışmanlık Ofisi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Tanzer İLBAY	Sivil Üye	Haydarpaşa Numune Egt. ve Arş. Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.M.İhsan KARAMAN

İmza:

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



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

09.10.2017

SAYI : HNEAH-KAEK 2017/516
KONU : Araştırma Onay Başvurusu

Sayın Prof.Dr.Refik DEMİRTUNÇ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde **“Safra Kesesi Polipleri ve Metabolik Sendrom İlişkisinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi”** başlıklı çalışmaya ait sunmuş olduğunuz başvuru dosyası ile ilgili belgeleri araştırmanın amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemleri yürürlükte bulunan “İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” ve “Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği” dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın yürütülmesinde etik açıdan sakınca olmadığına 09.10.2017 tarihli toplantımızda oy birliğiyle HNEAH-KAEK 2017/97(HNEAH-KAEK 2017/KK/97) karar no ile karar verilmiştir.

“İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” ve “Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği” kapsamında yer alan araştırmalar için çalışmaya başlamadan önce Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’ndan izin alınması gerekmektedir.

Araştırmada kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması, destek alınacak ise desteği alınacak taahhüt edilen kurumun cevabi yazısının bir kopyasının araştırma başlamadan önce etik kurulumuza tarafınızca iletilmesi,

Araştırmanın başlamaması, iptali ve sonlandırılması halinde tarafımıza bilgi verilmesi, Araştırmanın Helsinki Bildirgesi'nin son metni, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve İlgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Çalışma tamamlandığında tarafımıza bildirilmesi ve araştırmaya ait yıllık bildirim raporunun tarafımıza sunulması gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. M. İhsan KARAMAN
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Ek: HNEAH Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

SAYI : HNEAH-KAEK 2017/516
KONU : Araştırma Onay Başvurusu

09.10.2017

Prof.Dr.Refik DEMİRTUNÇ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları
Kliniği

Kurulumuz tarafından 09.10.2017 tarihli toplantımızda incelenmiş olan HNEAH-KAEK 2017/97(HNEAH-KAEK2017/KK/97) karar nolu **“Safra Kesesi Polipleri ve Metabolik Sendrom İlişkisinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi”** başlıklı araştırmanız onaylanmış olup, kurumumuz Başhekimliğinden/Yöneticiliğinden araştırmanın hastanede yürütülmesinde sakınca olmadığına dair yazılı iznin alınmasından sonra çalışmaya başlamanız uygundur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof.Dr. M.İhsan KARAMAN
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

x.



T.C.
İSTANBUL VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : 62977267-771
Konu : DR168934 Emine Duygu BOZ
T.C 27625680196

Sn.Dr.Emine Duygu BOZ

Yapılan Değerlendirmede uzmanlık eğitimi bitirme tezi olarak “Safra Kesesi Polipi ve Metabolik Sendrom İlişkisinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi ” isimli çalışmayı yapma talebi 06.03.2018 tarihli TUEK toplantısı tarafından uygun görülmüştür. Bilgilerinize rica ederim.

Doç.Dr.Fügen AKER
Patoloji Kliniği İdari ve Eğitim
Sorumlusu

TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı:	Emine Duygu Boz
Telefon:	05445673174
E-Posta:	e.duygubz@hotmail.com
Uzmanlık Dalı:	Dahiliye
Eğitim Kurumu:	S.Ü. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	01.07.2014 (Konya Selçuk Üniversitesinden Şubat 2015'te nakil)
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	01.07.2018
Tez Danışmanının Adı Soyadı:	Prof.Dr. Refik Demirtunç
Telefon:	05422365634
E-Posta:	rdemirtunc@hotmail.com

1-Tez Başlığı/Konusu:

Safra Kesesi Polibi ve Metabolik Sendrom İlişkisinin Retrospektif Değerlendirilmesi

2-Araştırma sorusu:

Safra kesesi polibi etiolojisinde hiperlipidemi ve metabolik sendromun önemi nedir ?

3-Araştırmanın amacı:

Çalışmamızda safra kesesi polibi olan hastalarda metabolik sendrom prevalansının belirlenmesi hedeflendi. Ülkemizde kolon polipleri ve metabolik sendromu ilişkilendiren çalışmalar olmakla birlikte, daha az görülen safra kesesi polipleri ve metabolik sendrom ilişkisiyle ilgili yeterli çalışma yoktur. Safra kesesi polipleri arasında en sık görülen kolesterol polipleridir. Safra kesesi polipleri ve metabolik sendrom ilişkisinden yola çıkılarak, safra kesesi polibi olan hastalarda glikoz intoleransı, diyabetes mellitus, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi ve obezite gibi komorbiditelerdeki prevalansın belirlenmesi amaçlandı.

4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:

Retrospektif olarak planlanan çalışmamızda 01.01.2017-01.08.2017 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune E.A.H. İç Hastalıkları Kliniği, Genel Cerrahi Kliniği ve Gastroenteroloji Kliniğinde yatan veya ayaktan başvuran Safra Kesesi Polipi olan 45 hastanın ve Safra Kesesi Polipi olmayan kontrol grubu 45 hastanın geriye dönük olarak dosyalarının incelenmesi planlandı. Metabolik sendrom tanısı için National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) – (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III) Metabolik Sendrom tanı kriterleri ve International Diabetes Foundation (IDF) – (Uluslararası Diabet Federasyonu) Metabolik Sendrom tanı kriterleri kullanıldı. Hastalarda laboratuvar tetkiklerinden bakılmış olan; HDL, LDL, trigliserid, açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, viral hepatit markerları ve fizik muayene bulgularından bakılmış olan; Karın muayenesi, Murphy belirtisi, mmhg olarak kaydedilen ortalama kan basıncı ölçümlerinin hasta dosyalarından geriye dönük olarak taranması planlandı.

Safra Kesesi polipleri ağırlıklı olarak safra kesesinde taş veya çamur ile birlikte olabileceğinden karaciğer fonksiyon testlerinde yüksekliğe yol açarak ameliyat endikasyonu oluşturmakta ve bir enfeksiyon göstergesi olabilmektedir. Dosyada var ise karaciğer fonksiyon testleri de çalışmaya dahil edilecektir. Ayrıca yapılan çalışmalarda safra kesesi polipleri etiyolojisinde kronik viral hepatit B ve hepatit C enfeksiyonlarının ilişkili olduğu literatürde gösterilmiştir. (1.Analysis of risk factors for polypoid lesions of gallbladder among health examinees, [World J Gastroenterol](#), 2012 Jun 21 ve 2. Hepatitis C virus infection facilitates gallstone formation, 19 July 2005 .Çalışmalar ‘Literatürler’ kısmında sunulmuştur.) Bu sebeple safra kesesi polipi olan hastalarda kronik viral hepatit var mı diye bakılmak istenmektedir.Dosyada var ise çalışmaya dahil edilecektir. Çalışmamız retrospektif olduğundan hastaların dosyasında var olan laboratuvar değerlerinin çalışmaya dahil edilmesi planlandı.

5-Dahil etme kriterleri

- 01.01.2017- 01.08.2017 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune E.A.H. İç Hastalıkları Kliniği, Genel Cerrahi Kliniği ve Gastroenteroloji Kliniğinde yatan veya ayaktan başvuran safra kesesi polipi olan ve safra kesesi polipi olmayan kontrol grubu hastalar
- 18 yaş ve üzeri hastalar

Hariç olma kriterleri

- Gebeler
- Konjenital polipozis sendromları,kronik viral hepatitler, primer sklerozan kolanjit , kolanjiyelüler karsinom tanısı olan ve ve sekonder obezite açısından klinik şüphesi olan hastalar

6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:

Laboratuvar tetkiklerinden ; HDL, LDL, trigliserid, açlık kan şekeri
Fizik muayene bulgularından bakılmış olan; kan basıncı ölçümü, boy ölçümü, vücut ağırlığı

7-Araştırmanın türü ve tasarımı:

Vaka kontrol retrospektif, kohort çalışması

8- Araştırma hipotezi:

Safra kesesi polipleri dislipidemi ve metabolik sendromla ilişkilidir.

9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:

Safra kesesi polipi olanlarda MS görülme sıklığının %8,5 (Association Between Metabolic Syndrome and Gallbladder Polyps in Healthy Korean Adults referansına göre), METSAR çalışması sonuçlarına göre Türkiye’de MS görülme sıklığının %35 olmasından hareketle, çalışmanın 1. Tip hatası %5, çalışmanın gücü %80 olacak şekilde örneklem hesabı hasta ve kontrol grupları için 45’er (toplamda 90) olarak hesaplanmıştır.

10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:

İstatistiksel inceleme 2*2 düzenindeki tablolar beklenen ve gözlenen hücrelerin durumuna göre fisher, yates düzeltmeli ki kare ya da pearson ki kare ile ; 2*2 düzeninde olmayan tablolar için beklenen ve gözlenen hücrelerin durumuna göre pearson ki kare ya da likelihood ratio ile yapılacaktır.

11-Araştırmanın orijinallığı ve bilime katkısının açıklaması:

Metabolik sendrom yaşam tarzı değişiklikleri ile önlenabilir . Safra kesesi polipleri, safra kesesi karsinomunun öncülü olarak kabul edilmektedir. Safra kesesi polipleri etyolojisinde metabolik sendrom ilişkisinden yola çıkarak , metabolik sendromlu hastanın tedavisi ile safra kesesi polibi ve safra kesesi karsinomu sıklığı azaltılabilir.

12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:**Tez danışmanı****Kontrol edilmiştir ve uygundur.****İmza**

**Form bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.*

**Tez konusu onay formu tez danışmanı ve istatistik uzmanından danışmanlık alınarak uzmanlık öğrencisi tarafından doldurulduktan sonra eğitim kurumun yönetiminden uygunluk alınır. Daha sonra form anabilim dalı tez konusu değerlendirme editörüne gönderilir. Editör formu tez konusu değerlendirme hakemlerine gönderir. Hakemlerin ve editör düzeltme isteği durumunda uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına iade, olumlu görüşü durumunda onay için anabilim dalı başkanlığına gönderir. Anabilim dalı akademik kurulu görüşünü gerekçeleriyle beraber oluşturur ve Dekanlığa gönderir. Dekanlık sonucu uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına bildirir. (Kuruluş aşamasında form EBYS ile Dekanlığa gönderilmelidir.)*

3. madde: Araştırmanın amacı ya da amaçları yazıldıktan sonra, amacın tanımlama, karşılaştırma, ilişkilendirme, uyum belirlemek gibi nitelemelerini belirtir.

4. madde: Araştırma materyalleri ve popülasyon tarif edilmelidir. Hastalığın tanımı, hastaların ve kontrollerin özellikleri, deney hayvanları kullanılacaksa nitelikleri tanımlanmalıdır. Bu maddede ayrıca araştırma materyallerinin nereden sağlanacağı (gönüllü hastalar veya sağlıklı insanlar, arşiv verileri, deney ortamı vb) yazılmalıdır.

6. madde: Sağ kalım, komplikasyon, laboratuvar bulgusu, hastanın geri bildirimleri veya bulguları gibi değişkenler yazılmalıdır.

7. madde: Araştırmanın türü belirtilip tasarımı yazılmalıdır. Örneğin deneysel hayvan çalışması, ilaç çalışması, deneysel ilaç dışı çalışma, randomizasyon olup olmadığı ve niteliği, kontrolü olup olmadığı, retrospektif veya prospektifliği, kesitsel, khort çalışma gibi tasarım tam olarak yazılmalıdır.

9. madde: Örneklem sayısının belirleme yöntemi ve nasıl belirlendiği yazılmalıdır.