



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**OBEZ VEYA FAZLA KİLOLU BİREYLERDE MONOSİT /HDL
ORANI İNSÜLİN REZİSTANSINDAN BAĞIMSIZ BİR
İNFLAMATUAR BELİRTEÇ MİDİR?**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nihal DEDE BAĞCI

ANKARA /2020



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**OBEZ VEYA FAZLA KİLOLU BİREYLERDE MONOSİT /HDL
ORANI İNSÜLİN REZİSTANSINDAN BAĞIMSIZ BİR
İNFLAMATUAR BELİRTEÇ MİDİR?**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Nihal DEDE BAĞCI**

**Tez Danışmanı:
Uzm. Dr. Selma KARAAHMETOĞLU ÖZKAN**

ANKARA/2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile eğitimime büyük katkısı olan, yakınlığı ve hoşgörüsü ile her zaman bize destek olan, yanında çalışmaktan onur duyduğum çok değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Uzm. Dr. Selma Karaahmetoğlu Özkan'a ve eğitim hayatım boyunca üzerimde emeği olan tüm öğretmenlerime saygı, teşekkür ve minnettarlığımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, asistanlık döneminin heyecanını, güzelliklerini birlikte yaşadığım çalışma arkadaşlarıma, Numune 2 Dahiliye kıdemlilerine,

Her zaman yanımda olan, desteklerini şefkatlerini hep üzerimde hissettiğim, bugünlere gelmemde büyük emeği olan, başarılarımın gerçek sahipleri canım annem Hatice Dede ve babam Mesut Dede'ye, meslektaşım, en iyi arkadaşım, ablam Şule Dede'ye,

Tanıştığımız günden itibaren hayatımı güzelleştiren sevgisini, desteğini, güvenini her zaman yanımda hissettiğim, biricik eşim Çağatay Bağcı'ya ,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Nihal DEDE BAĞCI

Ankara 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2. 1. OBEZİTE TANIMI VE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ	4
2. 2. OBEZİTENİN EPİDEMİYOLOJİSİ	6
2. 3. OBEZİTE ETİYOLOJİSİ.....	7
2.3.1. Diyet Faktörü	9
2.3.2 İyatrojenik Nedenler	9
2.3.3. Progresif hiperfajik obezite.....	9
2.3.4. Nöroendokrin sebepler.....	9
2.3.5. Psikolojik Faktörler.....	10
2.3.6 Sosyoekonomik Faktörler	10
2.3.7. Genetik Faktörler	10
2. 4. OBEZİTENİN PATOGENEZİ	11
2. 5. OBEZİTE İLE İLİŞKİLİ SAĞLIK SORUNLARI	12
2.5.1. DM	13
2.5.2. Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH)	13
2.5.3. Serebrovasküler Hastalıklar	14
2.5.4. Metabolik Sendrom.....	14
2.5.5. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları.....	15
2.5.6. Solunum Sistemi Hastalıkları	16
2.5.7. Kas ve İskelet Sistemi Hastalıkları	16
2.5.8. Reprodüktif Sistem Hastalıkları.....	16
2.5.9. Obezite ve Gebelik.....	17
2.5.10. Obezite ve Malignite.....	18

2. 6. İNSÜLİN DİRENCİ (İD).....	18
2.6.1. İD Tanımı.....	18
2.6.2. İD Nedenleri.....	20
2.6.3. İD Ölçüm Metodları.....	20
2. 7. MONOSİT, HDL, MONOSİT /HDL ORANI	24
2.7.1. Monosit	24
2.7.2. HDL	24
2.7.3. Monosit /HDL oranı (MHO).....	25
3.MATERYAL METOD	26
3. 1. ÇALIŞMA DÜZENİ	26
3. 2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	27
4.BULGULAR.....	28
4. 1. HASTALARA AİT ÖZELLİKLER.....	28
4. 2. FAZLA KİLOLU VE OBEZ HASTA GRUBUNUN KARŞILAŞTIRILMASI.....	32
4. 3. İNSÜLİN DİRENCİ VARLIĞINA GÖRE KARŞILAŞTIRMA	35
5.TARTIŞMA	42
6.SONUÇLAR	47
7.KAYNAKLAR	49
8.ÖZGEÇMİŞ	55
9.EKLER	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGRP	:Agouti related peptid
AKŞ	:Açlık kan şekeri
AF	:Atriyal fibrilasyon
BKİ	:Beden kitle indeksi
CART	:Cocaine and amphetamine –regulated trascript
CETP	:Kolesteril ester protein
CIGMA	:Continuous infusion of glucose with model assesment
CRH	:Corticotropine releasing hormone
CRP	:C-reaktif protein
DM	:Diyabetes Mellitus
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
E2	:Östradiol
EGF	:Epidermal büyüme faktörü
FGF	:Fibroblast büyüme faktörü
FSH	:Folikül stimüle edici hormon
GBD	:Küresel hastalık yükü
GHRH	:Growth hormone releasing hormone
GLP-1	:Glukagon benzeri peptid-1
HDL	:Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HECT	:Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi
HICAMP	:Bilgisayar otomasyon sistemi
HL	:Hiperlipidemi
HOMA	:Homeostasis model assesment
HT	:Hipertansiyon
IDF	:International diabetes foundation
IGF-1	:İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGFBP	:İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
IL-6	:İnterlökin- 6
IVGTT	:İntravenöz glukoz tolerans testi
İD	:İnsülin direnci

KB	:Kan basıncı
KMY	:Kemik mineral yoğunluğu
KVH	:Kardiyovasküler hastalık
LDL	:Düşük yoğunluklu lipoprotein
MCP-1	:Monosit kemoatraktan protein -1
MCR-4	:Melanokortin-4 reseptörü
MHC	:Major histocompatibility complex
MHO	:Monosit / HDL oranı
MONICA	:Kardiyovasküler Hastalıkta Belirleyicilerin ve Eğilimlerin Çokuluslu İzlenmesi
MSH	:Melanosit stimüle edici hormon
NCD-RISC	:Non Communicable Disease Risk Factor Collaboration
NCEP ATP III	:National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NHANES III	:National Health and Nutrition Examination Survey III
NHS	:Nurses Healthy Study
NPY	:Nöropeptid Y
OGTT	:Oral glukoz tolerans testi
PAI- 1	:Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PKOS	:Polikistik over sendromu
POMC	:Proopiomelanokortin
SHBG	:Seks hormon bağlayıcı globülin
SPSS	:Statistical package for the social sciences
TEKHARF	:Türkiye Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk faktörleri
TGF- beta	: Transforming büyüme faktör beta
TNF- alfa	:Tümör nekroz faktör alfa
TURDEP	:Türkiye Diyabet Hipertansiyon Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
WBC	:Beyaz küre sayısı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kadın ve erkeklerde BKİ'ne göre insülin korelasyonu	31
Şekil 2. Kadın ve erkek hasta grubunda AKŞ ve yaş korelasyonu	31
Şekil 3. Kadın ve erkek hasta grubunda HOMA ve kilo değeri korelasyonu	32
Şekil 4. Fazla kilolu ve obez hasta grubunda HOMA indeksi	34
Şekil 5. Fazla kilolu ve obez hasta grubunda insülin değeri	35
Şekil 6. İD varlığına göre MHO.....	36
Şekil 7. İD olan ve olmayan grubun BKİ karşılaştırması	37
Şekil 8. İD olan ve olmayan grubun AKŞ değeri karşılaştırması	37
Şekil 9. İD olup obez olan hasta grubu ile İD olmayıp obez olan hasta grubu arasında MHO karşılaştırılması.....	39
Şekil 10. İnsülin direnci olup obez olan hasta grubu ile insülin direnci olmayıp obez olan hasta grubu arasında AKŞ değeri karşılaştırılması	39

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Obezitenin BKİ'ne göre sınıflaması	5
Tablo 2. Obezitenin Etiyolojik Sınıflaması	8
Tablo 3. Hipotalamik nöropeptidler	11
Tablo 4. Metabolik sendrom tanı kriterleri - National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)	14
Tablo 5. International Diabetes Foundation (IDF)-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	15
Tablo 6. Obezite ile ilişkili gastrointestinal sistem hastalıkları	15
Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri	28
Tablo 8. Hastaların yaş dağılımları	28
Tablo 9. Cinsiyete göre verilerin karşılaştırılması	29
Tablo 10. Erkek ve kadın hasta grubunda verilerin korelasyonu.....	30
Tablo 11. Fazla kilolu ve obez hasta grubunda insülin direnci varlığı	32
Tablo 12. Fazla kilolu ve obez hasta grubunun karşılaştırılması	33
Tablo 13. Obez hastalarda bel kalça oranına göre MHO karşılaştırılması	34
Tablo 14. Fazla kilolu hastalarda bel kalça oranına göre MHO karşılaştırılması	34
Tablo 15. İD olan ve olmayan grubun karşılaştırılması	36
Tablo 16. İD olup obez olan hasta grubu ile İD olmayıp obez olan hasta grubunun karşılaştırılması	38
Tablo 17. Fazla kilolu olan hastaların İD varlığına göre karşılaştırılması	40
Tablo 18. İD olan fazla kilolu ve obez hastaların MHO karşılaştırılması	40
Tablo 19. İD olmayan fazla kilolu ve obez hastaların MHO karşılaştırılması	41

ÖZET

OBEZ VEYA FAZLA KİLOLU BİREYLERDE MONOSİT /HDL ORANI İNSÜLİN REZİSTANSINDAN BAĞIMSIZ BİR İNFLAMATUAR BELİRTEÇ MİDİR?

Dr. Nihal DEDE BAĞCI, Uzmanlık Tezi, ANKARA 2020

Giriş: Obezite, vücutta sağlığı bozacak derecede anormal veya aşırı yağ birikmesi olarak tanımlanır. Obezite, tip 2 diyabet , metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon (HT), serebrovasküler hastalık, maligniteler, obstrüktif uyku-apne sendromu, non-alkolik karaciğer yağlanması, gastroözofagial reflü, polikistik over sendromu, osteoartroz, depresyon gibi birçok sağlık sorununa neden olan küresel bir sağlık sorunudur. Genetik, fizyolojik, davranışsal, sosyokültürel ve çevresel pek çok etmen obezite gelişimine zemin hazırlar. Adipositlerde oluşan hipertrofi, hiperplazi ve inflamasyon adipoz dokunun yapısında ve adipokinlerin sekresyonunda birçok değişikliğe yol açar. Adipositlerden IL-6 (interlökin-6), TNF-alfa(tümör nekroz faktör alfa), TGF-beta (transforming büyüme faktör beta), FGF (fibroblast büyüme faktörü), EGF(epidermal büyüme faktörü) gibi inflamasyonla ilişkili sitotoksinlerin salgılanması obezitenin inflamasyonla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda obez ve fazla kilolu kişilerde insülin direncinden bağımsız olarak inflamasyon olup olmadığını araştırmayı amaçladık. İnflamasyonu göstermek için son çalışmalarda sık kullanılan, maliyeti az ve hızlı sonuç veren monosit /HDL oranı (MHO)’nı kullandık.

Yöntem : Ankara Şehir Hastanesi dahiliye polikliniğine Aralık 2019 ile Nisan 2020 arasında başvuran fazla kilolu ve obez hastalar dışlama kriterlerine göre değerlendirildi, prospektif olan çalışmamız için sözel ve yazılı bilgilendirme yapıldı. 200 hasta çalışmaya dahil edildi. Fizik muayene bulgularında bel, kalça çevresi, boy, kilo değerleri ile biyokimyasal ve hematolojik laboratuvar sonuçları kaydedildi. Verilerin analizinde Statiscal package for the social sciences(SPSS) 17.0 programı kullanıldı.

Bulgular : Çalışmaya 89 erkek ve 111 kadın olmak üzere toplam 200 hasta alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 43'tür. Hastaların 93'ü fazla kilolu 107'si obezdir. 89 hastada insülin direnci tespit edildi. Fazla kilolu ve obez grup karşılaştırıldığında, obez olan hasta grubunda bel, kalça, insülin ve HOMA değerleri anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Ancak bu iki grup arasında MHO açısından anlamlı fark yoktu. İnsülin direnci olan ve olmayan hasta grubu karşılaştırıldığında insülin direnci olan grupta kilo, sistolik kan basıncı, BKİ, bel, kalça, AKŞ, MHO daha yüksek, HDL değeri daha düşük saptandı. İnsülin direnci olup obez olan hasta grubu , insülin direnci olmayıp obez olan hasta grubu ile karşılaştırıldı. İnsülin direnci olup obez olan hastalarda AKŞ, MHO daha yüksek tespit edildi. Erkek cinsiyette, kadın cinsiyete göre MHO yüksek saptandı.

Sonuç : Obezitenin insülin direncinden bağımsız olarak inflamasyonla ilişkisini araştıran çalışmamızda inflamasyon belirteci olarak son çalışmalarda sık kullanılan MHO kullanıldı. Bu çalışmada erkek cinsiyette, kadın cinsiyete göre MHO yüksek saptandı. Çalışmamızda insülin direnci olan fazla kilolu ve obez hastalarda insülin direnci olmayanlara göre MHO anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Obezitede inflamasyonu tetikleyen asıl faktörün insülin direnci olduğu sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler : Obezite, insülin direnci, inflamasyon, monosit /HDL oranı

ABSTRACT

IS THE MONOCYTE / HDL RATIO IN AN OBESE OR MORE WEIGHT INDOOR INDEPENDENT INFLAMMATORY INDICATOR FROM INSULIN RESISTANCE?

Background and Aim: Obesity is defined as an abnormal or excessive accumulation of fat in the body that can impair health. Obesity is a global health problem that causes type 2 diabetes, metabolic syndrome, cardiovascular diseases, hypertension (HT), cerebrovascular disease, malignancies, obstructive sleep-apnea syndrome, non-alcoholic liver fatty, gastroesophageal reflux, polycystic ovary syndrome, osteoarthritis, depression. Many genetic, physiological, behavioral, sociocultural and environmental factors provide a basis for the development of obesity. Hypertrophy, hyperplasia and inflammation in adipocytes lead to many changes in the structure of adipose tissue and secretion of adipokines. The secretion of inflammation-related cytotoxins such as IL-6, TNF-alpha, TGF-beta, FGF, EGF from adipocytes suggests that obesity is associated with inflammation. In our study, we aimed to investigate whether there is inflammation in obese and overweight people independent of insulin resistance. To demonstrate inflammation, we have used the monocyte / HDL ratio, which is frequently used in recent studies, with a low cost and fast results.

Methods: Overweight and obese patients who applied to the Ankara City Hospital internal medicine clinic between December 2019 and April 2020 were evaluated according to exclusion criteria, and verbal and written information was provided for our prospective study. 200 patients were included in the study. In physical examination findings, waist, hip circumference, height, weight values and biochemical and hematological laboratory results were recorded. Statistical package for the social sciences (SPSS) 17.0 program was used to analyze the data.

Results: A total of 200 patients, 89 males and 111 females, were included in the study. The average age of the patients is 43. Of the patients, 93 were overweight and 107 were obese. Insulin resistance was detected in 89 patients. When overweight and obese groups were compared, waist, hip, insulin and HOMA values were

significantly higher in the obese patient group. However, there was no significant difference between these two groups in terms of monocyte / HDL ratio. When the patient group with and without insulin resistance was compared, weight, systolic blood pressure, BMI, waist, hip, fasting glucose, monocyte / HDL ratio were higher and HDL value was lower in the group with insulin resistance. The patient group who was insulin resistant and obese was compared with the group of patients who were not insulin resistant but obese. Fasting glucose, Monocyte / HDL values were higher in patients who were insulin resistant and obese. In male sex, MHR rate was higher than female sex.

Conclusion: In our study investigating the relation of obesity with inflammation regardless of insulin resistance, monocyte / HDL ratio, which is used frequently in recent studies, was used as an indicator of inflammation. In this study, the rate of MHR was higher in male sex than female sex. In our study, MHR value was found to be significantly higher in patients with overweight and obese patients with insulin resistance than those without insulin resistance. We concluded that the main factor triggering inflammation in obesity is insulin resistance.

Keywords: Obesity, insulin resistance, inflammation, monocyte / HDL ratio

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, yüksek enerji alımına sekonder olarak vücutta aşırı yağ birikimi ile gelişir. Obezite tanımı beden kitle indeksi (BKİ)'ne dayanarak “ $BKİ = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{Boy (m}^2\text{)}}$ ” formülü ile değerlendirilir.

Dünyada; Küresel Hastalık Yüğü (GBD) - Obezite İşbirliği Grubu'nun 2015 yılı raporuna göre obez nüfusu 711,4 milyona ulaşmıştır. DSÖ tahminlerine göre, 2016 yılında dünya genelinde yetişkinlerin %39'u fazla kilolu, %13'ü obezdir. Türkiye'de 1997-1998 yıllarında 540 merkezde gerçekleştirilen 20 yaş üstü 24788 kişinin incelendiği TURDEP (Türkiye Diyabet Hipertansiyon Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması)-I 'nda obezite prevalansı %22,3 ((kadınlarda %30 erkeklerde %13), 12 yıl sonra aynı merkezlerde yapılan TURDEP-II çalışmasında ise obezite sıklığı genel toplumda %35 (kadınlarda %44, erkeklerde %27) bulunmuştur(1) .

Obezite, birden çok kaynağı olan kronik bir hastalıktır ve günümüzde önlenabilir ölümlerin sigaradan sonra gelen ikinci en önemli nedenidir. Obezite, başta tip 2 diyabetes mellitus (DM) ve prediyabet olmak üzere metabolik sendrom, kalp-damar hastalıkları, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), serebrovasküler hastalık, maligniteler, obstrüktif uyku-apne sendromu, non-alkolik karaciğer yağlanması, gastroözofagial reflü, polikistik over sendromu, infertilite, osteoartroz, depresyon gibi birçok sağlık sorununa neden olarak sağlık harcamalarını arttırmaktadır ve küresel bir sağlık sorunudur.

Genetik, epigenetik, fizyolojik, davranışsal, sosyokültürel ve çevresel pek çok fizyopatolojik etmen obezite gelişimine zemin hazırlar. Adipositlerde oluşan hipertrofi, hiperplazi ve inflamasyon adipoz dokunun yapısında ve adipokinlerin sekresyonunda birçok değişikliğe yol açar. Beyaz adipoz doku, esas olarak cilt altında bulunsa da, iç organlar, kalp, karaciğer, pankreas ve iskelet kaslarında ektopik olarak birikebilir. Ektopik yağ birikimi düşük dereceli inflamasyona, insülin rezistansına ve metabolik komplikasyonlara neden olur. İnflamasyonla ilişkili olarak adipositler adiponektin, leptin, rezistin, retinol, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve

bağlayıcı proteini (IGF-1 ve IGFBP), östrojen, serbest yağ asitleri, plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), IL-6 ve IL-8, TGF- β , FGF, EGF, TNF- α , C-reaktif protein (CRP), anjiotensinojen, anjiotensin-II ve kolesterol ester protein (CETP) gibi faktörleri salgılar (1) .

Obezite ile ilişkili lipoinflamasyon veya kronik inflamasyona olan ilgi, adipoz dokuda meydana gelen değişikliklerin ve yeniden yapılanmaların, süreç boyunca birçok faktörün ve elementlerin katılımıyla olduğunun anlaşılmasından kaynaklanmaktadır.

Yağ dokusu sadece enerji için depo değil, aynı zamanda bir bağışıklık organıdır. Obezitede, insülin direncinin gelişiminin yağ dokusunun iltihaplanmasıyla başladığı kabul edilmektedir. Bununla birlikte, bu inflamasyonu tetikleyen birincil olaylar hala belirsizdir, çünkü endokrin ve immün faktörlerin kompleks bir kombinasyonu bu yağ doku mikro-ortamını düzenlemeye etki eder (2) .

Monositler, kemik iliğinde öncüllerinden dolaşım içine salınır ve dokulara taşınır. Dokularda makrofaj ve dendritik hücrelere ayrılırlar. Makrofajlar vücudun antimikrobiyal savunması için gereklidir, inflamatuvar sitokinler üreterek lokal ve sistemik inflamasyona da katkıda bulunurlar (3) .

Azalan yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyi, kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörüdür. HDL, periferik dokulardan karaciğere kolesterol taşıyarak ateroskleroza önler. Ayrıca endotel fonksiyonlarını korur ve antioksidan etkinliğe sahiptir (4) .

MHO, monositlerin proinflamatuvar etkisinin yanı sıra, HDL'nin antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerine dayanan inflamasyon ve oksidatif stresi gösterir. Çalışmalar, inflamasyon ve aterosklerozun, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların etyopatogenezine katkıda bulunup bulunmadığını belirlemek için bu ölçümleri kullanmıştır.

İnsülin rezistansının tek başına bir inflamasyon nedeni olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.

Biz bu çalışmamızda polikliniklerimize başvuran fazla kilolu ve obez hastalarda insülin rezistansı olan ve olmayan grupta yeni bir inflamasyon belirteci olarak kullanılan MHO arasındaki ilişkiyi araştırmayı planlıyoruz.



2. GENEL BİLGİLER

2. 1. OBEZİTE TANIMI VE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından vücutta sağlığı bozacak derecede anormal veya aşırı yağ birikmesi olarak tanımlanmıştır. Farklı bir deyişle obezite; vücut yağ oranının artmasıyla birlikte endokrin ve metabolik değişikliklerle karakterize, birçok tıbbi problemi beraberinde getiren kompleks bir hastalıktır. (5) .

Ortalama vücut yağ oranı erkeklerde %15-20, kadınlarda ise %25-30 arasında olmalıdır. Vücut yağ doku oranına göre obezite; erkeklerde bu oranın %25, kadınlarda %30'un üzerinde olmasıdır.

Vücut yağ yüzdesi Deurenberg formülü ile hesaplanabilir.

Vücut Yağ Yüzdesi: $1,2 (BKİ) + 0,23 (\text{yaş} - 10,8 \times \text{seks}) - 5,4$

Yaş yıl olarak yazılır, seks bölümüne erkekler için 1, kadınlar için 0 yazılır. Formüle göre standart hata %4 'tür(5) .

Vücut yağının doğrudan yöntemlerle belirlendiği teknikler mevcuttur. Sualtı tartımı ile vücut dansitesinin hesaplanması, toplam vücut potasyum düzeyi ölçümü, magnetik rezonans görüntüleme, dual enerj x-ray absorbsiyonun değerlendirilmesi, ultrasonografi tekniği gibi pek çok yöntem mevcuttur. Ancak obezitenin küresel bir sağlık sorunu olması, prevalansının gitgide artması nedeniyle kullanılan protokolün ucuz, kolay tekrarlanabilir olması idealdir.

Bu nedenle antropometrik ölçümlerden beden kitle indeksi ölçümü hem uygulamada kolay olması hem de vücut yağ doku ölçümü ile korele olması nedeniyle obezite tanısında tercih edilmektedir. BKİ formülü; kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünerek hesaplanır. $BKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boyun karesi (m}^2\text{)}$ formülü ile hesaplanır (6,7) .

BKİ'ne göre sınıflama aşağıdaki tablodaki gibidir; (8)

Tablo 1. Obezitenin BKİ'ne göre sınıflaması

SINIFLANDIRMA	BKİ (kg/m ²)
Düşük kilolu (zayıf)	< 18,5
Normal	18,5 – 24,9
Fazla kilolu (preobez)	25,0 – 29,9
Obez (sınıf 1)	30,0 – 34,9
Obez (sınıf 2)	35,0 – 39,9
Morbid obez (sınıf 3)	≥40

Abdominal veya santral tipte obezite değerlendirilmesi için bel çevresi ve kalça çevresi ölçülür. Bel/kalça oranı tespit edilir. Bel çevresi kaburgaların alt sınırı ile krista iliakaların üst sınırı arasında kalan bölgede çapı en dar olan yerden ölçülür. Ölçüm sırasında kişinin ayakta dik durması, ayakkabı ve dış giysilerini çıkarmış olması gerekir, ekspiryum sonunda ölçüm yapılır. Abdominal obezite hipertansiyon, kalp hastalıkları, metabolik sendrom, diyabetes mellitus açısından artmış riski de gösterir. Bel çevresinin erkeklerde 102 cm'den, kadınlarda 88 cm'den fazla olması santral obezite varlığını ve bu hastalıklar açısından yüksek riski göstermektedir. Bel çevresi erkekte 94-102 cm, kadınlarda 80-88 cm olması bu hastalıklar için orta derecede risk ile ilişkilidir.

Kalça çevresi trochanter majorisler üzerinden en geniş çap olacak şekilde ölçülür. Kalça çevresi ölçümü daha çok cilt altı yağ doku kalınlığı ile ilgilir. Bel/kalça oranı erkeklerde 1, kadınlarda 0,9'un üzerinde olması kardiyometabolik hastalıklar açısından yüksek riskli olduğunu gösterir (5).

2. 2. OBEZİTENİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Obezite günümüzde giderek artan bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Dünya genelinde pek çok toplumda görülme sıklığı artmaktadır. DSÖ verilerine göre 1980 yılından günümüze obezite prevalansı 2 kat artmıştır.

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) tahminlerine göre dünya çapındaki 18 ve üzeri yaştaki nüfusta, yaşa göre standardize edildiğinde obezite prevalansı 1975'te erkek ve kadınlarda sırasıyla %3,2 ve %6,4 iken, bu oranlar 2014'te erkeklerde %10,8, kadınlarda %14,8 olarak yükselmiştir (9) .

Amerika Birleşik Devletleri'nde NHANES III (National health and nutrition examination survey) araştırmasına göre 2011-2012 yılı; 20 yaş üzerindeki genel nüfusun obezite sıklığının %34,9, 2-19 yaş arası obezite sıklığının ise %16,9 olduğu gösterilmiştir. Yeni yapılan tahminlere göre; 2030 yılına gelindiğinde obezite sıklığının pek çok eyalette %50'ye varacağı öngörülmektedir. Yine NHANES III çalışmasına göre, 2003-2004 yıllarında obezite prevalansı erkeklerde %31,1, kadınlarda %33,2, 2005-2006 yıllarında ise erkeklerde %33,3, kadınlarda %35,3 olarak saptanmıştır.

DSÖ; Avrupa, Asya ve Afrika'nın 6 ayrı bölgesinde yapılan ve 12 yıl süren MONICA (Kardiyovasküler Hastalıkta Belirleyicilerin ve Eğilimlerin Çokuluslu İzlenmesi) çalışmasında 10 yılda obezite prevalansında %10-30 kadar artış olduğunu bildirmiştir. 2008 yılında obez birey sayısı 400 milyon, fazla kilolu birey sayısı 1,4 milyar iken 2015 yılında obez birey sayısı 700 milyona, fazla kilolu birey sayısı 2,3 milyara ulaşmıştır (10) .

Türkiye'de obezite prevalansı batı ülkeleri ile benzerdir, özellikle erişkin toplumda %30 gibi kritik yüksek oranlara ulaşmıştır. 1997-1998 yıllarında yürütülen TURDEP- I 540 merkezde gerçekleştirilmiş, 20 yaş ve üzeri 24788 kişi incelenmiştir. Obezite prevalansı erkeklerde %13,2, kadınlarda %32,9, genelde ise %22,3 olarak bildirilmiştir. Yaş dağılımına göre incelendiğinde 30 yaşlarda obezite sıklığının arttığı, 45-65 yaş arasında ise pik yaptığı görülmüştür. Bu çalışmayla santral obezite prevalansı kadınlarda %49, erkeklerde %17 ve toplum genelinde ise %34 olarak bulunmuştur (11) .

TURDEP-II çalışması, TURDEP-I çalışmasından 12 yıl sonra, aynı merkezlerde ve 26500 kişinin katılımı ile yapılmıştır. Bu çalışmada kadınlarda obezite sıklığı %44, erkeklerde %27, genel toplumda %35 olarak bulunmuştur, son 12 yılda obezite prevalansının %40 arttığı, 1998’de %22,3’ten 2010’da %31,2’ye ulaştığı tespit edilmiştir.

Türkiye İstatistik Kurumu’nun 2016 yılı sağlık araştırmasına göre 15 yaş ve üzeri kişilerde obezite oranı %19,6, erkeklerde %15,2, kadınlarda %23,9 olduğu gözlenmiştir.

2. 3. OBEZİTE ETİYOLOJİSİ

Obezite yaşamı sürdürmek ve fiziksel iş yapmak için gereken enerjiden fazla kalori alımından dolayı ortaya çıkan enerji denge bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Enerji alımı ve harcanması vücut ağırlığından, vücudun homeostazisinden ve birbirinden etkilenen bağımlı değişkenlerdir. Bu nedenle obezite irade yetersizliğinden ve kontrol eksikliğinden kaynaklanan basit bir sorun değil, multifaktöriyel bir etiyolojiye sahip karmaşık bir hastalıktır (12) .

Tablo 2. Obezitenin Etiyolojik Sınıflaması (13)

İyatrojenik nedenler	Hipotalamus cerrahisi İlaçlar ve hormon tedavileri
Diyete bağlı obezite	İnfant dönemde yeme bozukluğu Sık yemek yeme Progresif hiperfajik obezite
Nöroendokrin obezite	Hipotalamik sendrom Cushing sendromu İnsülinoma Hipotiroidi Hipogonadizm Polikistik over sendromu Psödohipoparatiroidizm Growth hormon yetmezliği Binge eating (aşırı yeme epizodları)
Psikolojik faktörler	Anksiyeteye bağlı aşırı yeme Emosyonel stres Mevsimsel affektif bozukluklar Ailede alkolizm Erken yaşta anne, baba kaybı
Sosyal ve davranışlara bağlı	Sosyoekonomik faktörler Etnisite
Genetik faktörlere bağlı obezite	Prader-Willi sendromu Bardet Biedl sendromu Down sendromu Turner sendromu Laurence-Moon sendromu Albright'ın herediter osteodistrofisi Carpenter sendromu
Fiziksel inaktivite	Postoperatif inaktivite İş ile ilgili Yaşlılık

2.3.1. Diyet Faktörü

Erişkinlerde obezite gelişiminde önemli risk faktörleri, yaşam tarzının değişimi, artan teknolojik hizmetler ile birlikte yaşam koşullarının kolaylaşması insanın fiziksel aktivitesinin azalmasına sebep olmaktadır. Aynı zamanda karbonhidrattan rafine şekerden zengin, aşırı yağlı fast food beslenme tarzı da obeziteye sebep olan önemli bir faktördür. Bu faktörler değiştirilebilir risk faktörleri olduğu için bu konuda önlem alınmalıdır.

2.3.2 İyatrojenik Nedenler

Hipotalamusun ventromedial çekirdeğinde tokluk merkezi, ventrolateral merkezinde açlık merkezi yer almaktadır. Prefrontal korteks ve hipokampusta bulunan amigdalada iştahı etkileyen önemli merkezlerdir. Bu bölgeleri etkileyen travma, inflamasyon ve tümör gibi durumlarda doyma merkezinin açlık merkezi üzerindeki baskısı ortadan kalkabilir ve obezite meydana gelebilir. Amigdala lezyonlarında uygunsuz yeme davranışı, besin türünü ve kalitesini ayırt edememe sorunu olabilir (14) .

Obezite etiyolojisinde ilaç kullanımı önemli bir faktördür. Oldukça yaygın kullanılan birçok ilacın kilo artışı yapma yan etkisi mevcuttur. Bu ilaç grupları; antipsikotikler, antidepresanlar, antiepileptikler, antihistaminikler, glukokortikoidler, antidiyabetikler, beta blokerler olarak sıralayabiliriz (15) .

2.3.3. Progresif hiperfajik obezite

Çocuklukta başlayan her yıl aynı miktarda kilo alma ile seyreden erişkinlikte 140 civarı kiloya ulaşan obezite tipidir (16) .

2.3.4. Nöroendokrin sebepler

Obezite etiyolojisinde endokrin hastalıklarda önemli yer tutar. Hipotiroidi, DM, polikistik over sendromu (PKOS), Cushing sendromu, büyüme hormonu eksikliği, metabolik sendrom bunların başlıcalarıdır. Cushing sendromu uzun süreli glukokortikoid hormon fazlalığı sonucu oluşan santral obezite, hirsütizm, osteoporoz,

kontrolsüz hipertansiyon, menstrüel düzensizlik gibi belirti ve bulguların olduğu bir sendromdur. Ekstremitelerin gövdeye göre ince olduğu santral obezite görülür (17) .

Hipotiroidi, istirahat enerji harcamasında azalmaya sebep olarak yani metabolizma hızının yavaşlaması ile kilo alımına sebep olmaktadır (18). Düşük tiroid hormonu düzeyleri, istirahat enerji tüketimini azaltırken, yüksek tiroid hormonu düzeyleri, istirahat enerji tüketimini arttırmaktadır.

2.3.5. Psikolojik Faktörler

Kilo alımında çeşitli psikolojik faktörler de rol almaktadır. Yemek yeme ve duygular arasındaki ilişki bireyin özelliklerine ve spesifik duygusal duruma göre değişir. Korku, gerilim gibi durumlarda yeme isteği azalabilirken, depresyon, anksiyete, yalnızlık gibi negatif duygularda emosyonel yeme davranışı tetiklenebilmektedir. Psikosomatik obezite teorisi, yemeğin kaygıyı azaltabileceğini ve rahatsızlığın azaltılması için obezin aşırı yemek yediğini öngörmektedir (19) .

2.3.6 Sosyoekonomik Faktörler

Gelişmiş ülkelerde sosyoekonomik durumu düşük olanlarda obezite daha sık görülürken, gelişmekte olan ülkelere ise sosyoekonomik durumu yüksek kesimde daha sık görülür (20) . Mesleki yaşam ile obezite arasındaki ilişki ise; TURDEP çalışmasında emekli ve ev kadınlarında obezite daha sık iken aktif meslek gruplarında obezite daha seyrek saptanmıştır (21) .

Kadınlardaki doğum sayısı, uzun laktasyon dönemlerinin de obezite üzerinde etkili olduğu bilinmektedir.

2.3.7. Genetik Faktörler

Obezite genetik ve çevresel komponentleri olan multifaktöriyel bir hastalıktır, genetik katkının %25-40 oranında olduğu düşünülmektedir. Santral sinir sistemindeki enerji regülasyonundaki genlerdeki mutasyonlar sonucu obezitenin monogenik formu ortaya çıkar. Bu mutasyonları olan bireylerde erken başlangıçlı, bazı endokrin anormalliklerle birlikte olan obezite tipi görülür. Melanokortin 4 reseptör genindeki (MC4R) mutasyonlar, obeziteye sebep olan en yaygın monogenik

mutasyondur. MC4R genindeki mutasyonlar obez çocukların ve yetişkinlerin % 2-3'ünde yer alır; bunların çoğu heterozigottur. (22)

En sık görülen obezite sendromları Prader Willi, Bardet- Biedl sendromu ve Alström sendromudur. Prader Willi sendromunda dismorfizm, hipogonadizm, kognitif fonksiyonlarda bozukluk gibi obezite dışında spesifik gelişimsel anomaliler de görülür.(23)

2.4. OBEZİTENİN PATOGENEZİ

İnsan vücudunda 40×10^9 - 60×10^9 arasında yağ hücresi bulunmaktadır. Yağ hücreleri birçok peptid yapıda hormon salgılayarak endokrin bez vazifesi görmektedir (24) . Vücutta beyaz yağ dokusunda yağ depolanmaktadır. Bunun dışında esmer yağ dokusu termogeneze, soğuğa adaptasyondan sorumludur. Oksidatif pigment içeriği, mitokondri, sitokrom ve vasküler yapı içeriğinden dolayı koyu renklidir. Sempatik sistem tarafından uyarılır. Gıda alındığında metabolik hız artar, esmer yağ dokunun aktivitesi ile gıdalara termojenik yanıt artar, obez kişilerde bu yanıt bozulmuştur (25) .

Gıda alımı santral sinir sistemi ve periferik sinyallerin etkileşimi ile ortaya çıkan bir davranıştır. Hipotalamusta iştahı düzenleyen gıda alımını kontrol eden nöropeptidler bulunur.

Tablo 3. Hipotalamik nöropeptidler (26)

Katabolik (iştahı azaltanlar)	Anabolik (iştahı artıranlar)
CRH	NPY (Nöropeptid Y)
POMC, alfa MSH, Melanokortinler	AGRP (Agouti related peptid)
GLP-1 (Glukagon like peptid-1)	Orexin
Kolesistokinin	Galanin
Serotonin	Beta-endorfin
Somatostatin	Noradrenalin
CART (Cocaine and amphetamine – regulated trascrypt)	GHRH

Lateral hipotalamus yemek yeme merkezidir, hasarı sürekli açlık hissine ve sonuçta hipotalamik obeziteye neden olur. Tokluk merkezi ise ventromedial nükleustadır.

Proopiomelanokortin (POMC) prohormon konvertaz tarafından parçalanarak alfa-melanosit stimüle edici hormon (MSH) ve diğer peptidlere ayrışır. Bu peptidlere melanokortin denmektedir. Alfa –MSH melanokortin reseptörleri üzerinden etki gösterir, iştahı azaltır. Leptinin etkisini gösterebilmesinde melanokortin sisteminin sağlam olması önemlidir. Leptin plasenta ve yağ doku tarafından üretilen bir peptiddir. Yağ doku arttığında adipositlerden leptin salınır, leptin hipotalamus üzerindeki yeme merkezlerini inhibe eder, gıda alımı azalır (27) .

Leptin ve insülin hipotalamustaki reseptörleri üzerinden CART, alfa-MSH, GLP-1 gibi anoreksiyan peptidlerin ekspresyonunu artırarak iştahı azaltır. Agouti-related peptid (AGRP) alfa- MSH'nın melanokortin reseptörüne bağlanmasına engel olarak iştahı artırır. Arkuat nükleusun ventromedialindeki nöronlar nöropeptid Y (NPY) ve AGRP üreterek iştahı artırır.

Gıda alımı sırasında gastrointestinal sistemden salınan peptid hormonlar yeme isteğini azaltır. Kolesistokinin mide boşalmasını, peristaltizmi yavaşlatır. Ghrelin mideden salınır, Hipofizer büyüme hormonu salgılatan reseptörü uyarır. Aç iken ghrelin seviyesi yüksektir, gıda alımı ile baskılanır. Glukagon like peptid-1 (GLP1) bağırsak mukozasından salgılanan bir peptiddir . Vagal sinir yoluyla hipotalamusa etki eder, açlık hissini ve enerji alımını azaltır (28) .

Otonom sinir sistemi uyarıları hipotalamusta yeme ve doyma merkezleri üzerine etki ederek termogenezi regüle eder. Nöropeptidlerin otonom sinir sistemi üzerinden de etkisi vardır. CRH sempatik sistemi uyarır, NPY ise inhibe eder. Gıda alımı ile sempatik sinir sistemi aktive olur, gıdaların termik etkisini oluşturur. Bu etki günlük enerji harcamasının yaklaşık %5-10'u kadardır (29,30) .

2. 5. OBEZİTE İLE İLİŞKİLİ SAĞLIK SORUNLARI

Obezite; yağ doku kitlesinin artışı ve yağ hücrelerinde işlev değişikliği ile çeşitli hastalık ve komplikasyonlara yol açar. DM, hipertansiyon, kardiyovasküler

hastalıklar, hiperlipidemi, metabolik sendrom, serebrovasküler hastalıklar, yağlı karaciğer hastalığı, reflü, osteoartrit, obstruktif uyku apnesi sendromu, bazı kanser tipleri bu hastalıklar arasında sayılabilir.

2.5.1. DM

Obezite, DM için önemli bir değiştirilebilir risk faktörüdür. Diyabetli hastaların %90'ı obezdir. Obezite süresinin uzaması, santral (android) tipte yağ dağılımının olması riski arttırmaktadır.

Obezitenin diyabete yol açma patofizyolojisi insülin direnci ve hiperinsülinemiden geçer. Obezlerde insülin etkisinin başlamasındaki gecikme ve insülinin hızlı yıkılması, öğünlerde insülin etkisini azaltarak fonksiyonel bir yetmezliğe sebep olur. Bu fonksiyonel yetersizlik sonucu karında lipoliz artar. Serbest yağ asidi artışı glukoneogenezi artırır, kas dokusunda glukoz kullanımı azalır, pankreas beta hücrelerinden insülin salınımı azalır. Yağ dokuda trigliserid depoları arttıkça obezite gelişir.

Obezitenin DM riskini artırmasındaki bir mekanizma da lipotoksitedir, pankreas adacık hücreleri, kas ve karaciğerde aşırı trigliserid depolanması ile bu organların, hücrelerin fonksiyonunu bozar. Bu da tip 2 DM gelişimine neden olur (31) .

2.5.2. Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH)

Obezitede endotel işlev bozukluğu ve artmış insülin sonucu renal sodyum emiliminin artması hipertansiyona zemin hazırlar. PAI-1 salınımı tromboza yatkınlık oluşturur. Framingham çalışmasında hipertansif kadın ve erkeklerde obezite sıklığının sırasıyla %28 ve %26 olduğu gösterilmiştir (32) .

Yapılan gözlemsel çalışmalarda obezitenin koroner arter hastalığı ve buna bağlı mortalite artışına sebep olduğu gösterilmiştir. Nurses Healthy Study (NHS)'de 5- 9,9 kilo alan kadınlarda HT riskinin 1,7 kat arttığı, 25 kg ve üzeri alanlarda ise 5,2 kat arttığı gösterilmiş. Aynı çalışmada BKİ <21 kg/m² olanlara göre düzeltilmiş koroner kalp hastalığı riskinin BKİ: 25 -28,9 kg/m² olanlarda 2,1 kat, BKİ >29 kg/m² olanlarda ise 3,6 kat artmış olduğu tespit edildi. INTERHEART çalışmasına göre ilk

miyokard enfarktüsü geçirme riskinin %20'sinin obeziteye bağlanabileceği belirtildi (33) .

2.5.3. Serebrovasküler Hastalıklar

İskemik inme ile ilişkisi kesin ve değiştirilebilir risk faktörleri arasında hipertansiyon, kalp hastalıkları, sigara, diyabet, obezite, diyet, dislipidemi yer almaktadır. Obezite damar endotel yapısına hasar vererek ve prokoagülan aktiviteye sebep olarak iskemik inme riskini arttırmaktadır. BKİ <21 kg/m² olanlara göre rölatif risk; BKİ: 27 -28,9 kg/m² olanlarda 1,8 kat, BKİ: >32 kg/m² olanlarda 2,4 kat artmıştır (33) .

2.5.4. Metabolik Sendrom

Erişkinlerde metabolik sendrom prevalansı ortalama %22 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle 30 yaş ve üzeri 9,2 milyon kişide metabolik sendrom tespit edilmiştir. Metabolik sendrom görülme sıklığı ülkemizde kadınlarda % 40, erkeklerde ise % 28 gibi oldukça yüksek değerlerdedir. Metabolik sendrom, patogenezinde insülin direnci sorumlu tutulmaktadır (34) .

Tablo 4. Metabolik sendrom tanı kriterleri - National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) (34)

Abdominal obezite	Bel çevresi; erkek> 102 cm, kadın> 88 cm olması
Trigliserid	> 150 mg/dl veya TG yüksekliği için ilaç tedavisi alıyor olması
HDL kolesterol	Erkek< 40 mg/dl, kadın< 50 mg/dl olması veya HDL düşüklüğü sebebiyle ilaç tedavisi alıyor olması
Kan basıncı	≥ 130/85 mmHg olması veya antihipertansif alıyor olması

Metabolik sendrom tanısı için yukarıdaki maddelerden en az üçü olmalı.

Tablo 5. International Diabetes Foundation (IDF)-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (30)

Abdominal obezite	Bel çevresi: erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm
-------------------	---

Ve aşağıdaki maddelerden en az ikisi olmalı

Trigliserid	≥ 150 mg/dl
HDL	erkeklerde < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl
Kan basıncı	$\geq 130/85$ mmHg
Açlık plazma glukozu	≥ 100 mg/dl veya Tip 2 DM

2.5.5. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Obezite gastrointestinal sistemde reflü özefajit, gastrit, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, kolon polipleri, kolelitiazis gibi pek çok hastalığın görülme sıklığını artırmaktadır. Asemptomatik safra taşı olan hastaların risk faktörlerinin değerlendirmek üzere NHS kohortunda BKİ 32 kg/m^2 'den büyük olan hastalar, BKİ 20 kg/m^2 'den küçük olan hastalarla karşılaştırıldığında rölatif risk 6 kat yüksek bulunmuş. BKİ $24-24,9 \text{ kg/m}^2$ olan hafif kilolu kadınlarda ise riskin 1,7 kat arttığı tespit edilmiş. Ağırlık artışı ile kolelitiazis riski arasında doğrusal bir ilişki gözlemlenmiş (35).

Tablo 6. Obezite ile ilişkili gastrointestinal sistem hastalıkları (36)

Organ	İlişkili Hastalıklar
Özofagus	Gastroözofagial reflü hastalığı Barrett özofagus Özofagus malignitesi
Mide	Bulantı, kusma, gastrit Malignite
Safra kesesi	Kolelitiazis ve malignite
Pankreas	Malignite
Karaciğer	Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
Kolon	Prekanseroz polipler ve malignite

2.5.6. Solunum Sistemi Hastalıkları

Obez kişilerde; akciğerlerin ve göğüs duvarının mekanik özellikleri mediasten ve torasik boşlukta yağ birikmesi nedeniyle değişmiştir. Yağ birikmesi diyaframı yükseltir, göğüs duvarı ve akciğer volümlerini sıkıştırır, plevral basıncın artmasına sebep olur. Diyafragma göğüs duvarı içine doğru yer değiştirir, göğüs duvarı ve akciğer kompliyansı azalır, elastik recoil azalır. Astımı olmayan fazla kilolu kişilerde fonksiyonel rezidüel kapasite %10, hafif obez kişilerde %22, morbid obezlerde %33 azalmıştır (37) .

Obezite akciğer volümlerine etki ettiği gibi solunum için harcanan enerjiyi, solunum iş yükünü de artırır. Obezite- hipoventilasyon sendromu, obstrüktif uyku apnesi, astım için de risk faktörüdür (38) .

2.5.7. Kas ve İskelet Sistemi Hastalıkları

Epidemiyolojik çalışmalar fazla kilo, artmış vücut kitle indeksi ile diz ve el osteoartritin prevalansında artış olduğunu göstermiştir (39) . Obezite yük taşıyan eklemlerde mekanik stresi artırmakta, kartilaj destrüksiyonuna neden olarak osteoartrit sıklığını artırmaktadır.

Geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarda yüksek BKİ'nin yüksek KMY (kemik mineral yoğunluğu) değerleri ile ilişkili olduğu ve her iki cinsiyette fragilite kırığı riskinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu ilişkinin mekanizması; yüksek vücut ağırlığının neden olduğu mekanik yüklenmenin kemik mineral yoğunluğunda artışa yol açması ve artmış mekanik yüklenmenin apoptozu azaltarak kemik formasyonunu uyarması, osteoblast proliferasyonunu arttırmasıdır (40) .

2.5.8. Reprodüktif Sistem Hastalıkları

Obezite normal ovulatuvar döngüyü bozan değişikliklere sebep olmaktadır. PKOS tanısı olan hastalarda obezite sıklığı %40-50 kadardır. PKOS'ta andorid tipte obezite görülür. Visseral mezenterik bölgelerde yağ doku birikimi görülür. Hiperinsülinemi, insülin direnci, glukoz intoleransı ve androjenlerin yapımında artış görülür. Androjenlerdeki artış sonucu; seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyi azalır,

östradiol (E2) ve serbest testosteron düzeylerinde artışa neden olur. Yüksek E2 seviyesi folikül stimüle edici hormon (FSH)'un artmasına engel olarak anovulasyona sebep olur. Serbest androjenlerin de artmasıyla hirsutizm ve akne sorunu da ortaya çıkar (41) .

PKOS'lu kadınlarda obezitenin sebebi; yağ hücrelerinden salınan leptin seviyesinin yüksek olması, bu hastalara sıklıkla insülin direnci ve glukoz intoleransının eşlik etmesi olarak belirtilmiştir. Obez olan PKOS'lu kadınlarda, obez olmayan PKOS'lu kadınlara göre adet düzensizliği, anovulasyon, infertilite, hirsutizm daha sık görülmektedir (42) .

Obezite, erkeklerde testosteron seviyesinin düşmesi gibi bazı hormonal değişikliklere sebep olmaktadır. Buna eşlik eden spermatogenez azalması infertiliteyi artırabilmektedir.

2.5.9. Obezite ve Gebelik

Obezite gebelik döneminde ve postpartum dönemde birçok probleme sebep olmaktadır. BKİ'ne göre normal, fazla kilolu, obez ve morbid obez gebelerin karşılaştırıldığı çalışmalarda; obez ve morbid obez gebelerde gebelik hipertansiyonu, gestasyonel diyabet görülme sıklığının diğer gruplara göre daha fazla olduğu görülmüştür. Doğum indüksiyonu, enstrümental doğum, doğum sırasında kan kaybı gibi komplikasyonların obez ve morbid obez gebelerde daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Obez ve morbid obez bireylerde fetal makrozomi, yara yeri enfeksiyonu, tromboemboli daha çok görülür. Postpartum dönemde hastanede kalış süresi obez gebelerde daha uzundur (43) .

Obezitenin gestasyonel diyabet için önemli bir risk faktörü olduğu, gebelik sonrası dönemde diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gelişmesinde etkili olduğu birçok çalışmada vurgulanmıştır (44) . Gestasyonel diyabet, zayıf gebelerde %2,8 sıklıkta görülürken bu oran obez gebelerde %10,6'ya yükselmektedir.

2.5.10. Obezite ve Malignite

Kadınlarda özofagus, safra kesesi, kolorektal, pankreas, uterus, over, meme, böbrek; erkeklerde ise özofagus, pankreas, kolorektal, ve böbrek kanserleri obezite ile ilişkili kanserler arasında yer almaktadır. Türkiye’de 2011 yılında yapılan bir çalışmada BKİ 25 kg/m² üzeri risk faktörü olarak alınmış, 5600 civarı yeni kanser vakasının doğrudan obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dünya genelinde 500.000 civarı vakanın obezite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (45) .

Obezitede yağ dokusundaki subklinik inflamasyon ve spesifik hücre infiltrasyonu insülin direncine sebep olmaktadır. Lipoliz sırasında ortaya çıkan doymuş yağ asitleri makrofaj yüzeyindeki reseptörlerin uyarılmasını sağlar, bu uyarı ile TNF-alfa, IL-1 gibi proinflamatuvar genlerin transkripsiyonunda artış olur. Adipoz dokuda üretilen sitokinler insülin direncine neden olur. İnsülin direnci gelişimi, insülin ve IGF -1 düzeylerinin artışı, adipoz dokuda değişen biyoloji ile çeşitli sitokinlerin artması, adipokin dengesinin bozulması, gibi faktörlerin kanser gelişiminde rol aldıkları saptanmıştır (45) .

2.6. İNSÜLİN DİRENCİ (İD)

2.6.1. İD Tanımı

İD vücutta normal fizyolojik konsantrasyonlarda bulunan insüline biyolojik yanıtın bozulması, insüline karşı hücrelerde beklenenden daha az metabolik yanıtın olması olarak tanımlanabilir. İnsülin direnci kas, iskelet sistemi, adipoz doku, yağ ve protein metabolizması, üreme sistemi, santral sinir sistemi, immün sistem gibi pek çok organ ve sistemi etkiler.

İnsülin, 11. kromozomun kısa kolunda kodlanır, pankreas adacık beta hücrelerinde sentez edilir. İnsülin, bir N-terminal sinyal sekansı ve insülin molekülünün A ve B zincirlerini bağlayan bir bağlantı peptidi (C zinciri) içeren tek zincirli öncü preproinsülin olarak sentezlenir. Endoplazmik retikulum ribozomlarında sentez edilen preproinsülin, 24 aminositlik sinyal peptidini kaybettikten sonra proinsüline

dönüşür ve golgiye geçer. Golgi kompleksinde C zinciri molekülünden ayrılır, böylece proinsülin molekülünden biyolojik aktif olan insülin ve C-peptid molekülü açığa çıkmış olur. İnsülin ph 5,5'te kararlı mikrokristaller olarak çöken çinko içeren hekzamerlerden oluşur (46) .

İnsülin glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyıp glukojen olarak depolanmasını sağlar, karaciğerde ise glukoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek glukoz üretimini baskılar. İnsülin direnci sonucu glukoz kanda artar, insülin salgılanmasını uyarır. Hiperglisemi ile hiperinsülinemi birlikte görülür. Böylece pankreas beta hücre fonksiyonunda bir sorun olmadığı sürece insülin artışı ile karbonhidrat metabolizması devam ettirilir.

Pankreas adacık hücrelerinden portal damarlara insülin salgılanması pulsatildir, yemek sonrası glukoz uyarısına yanıt olarak ilk başta hızlı bir insülin sekresyonu, ardından hormonun daha az yoğun ancak uzun süreli salınımı olur.

İnsülinin hedef hücre üzerindeki reseptörü 2 alfa 2 beta subüniteden oluşur, insülin reseptörüne bağlandıktan sonra bu subünitelerde yapısal değişiklikler olur, beta subünitede tirozin kinaz aktivasyonu gelişir. Tirozin kinaz aktivasyonu, hem sitoplazmadaki inaktif tirozin rezidülerinin fosforile olmasını hem de insülinin kendi reseptöründeki tirozin rezidülerinin fosforile olmasını sağlar. Bunun sonucunda aktifleşen insülin ve substrat molekülleri hücre içindeki sinyal ileti sistemlerini aktifleştirir. Bu ileti sistemlerinden ras mitojen aktive protein yolağı vasküler ve mitojenik etkilerden sorumludur. Fosfoinositol-3 fosfat yolağı ise insülinin metabolik etkilerinden sorumludur.

İnsülin direnci; insülinin kodlanması, öncü molekül olarak sentezi, aktif moleküle dönüşümü, etkilerini ortaya çıkarabilmek için hücre içi sinyal ileti sistemlerinin aktivasyonu basamaklarından herhangi birinde meydana gelen bozukluklar sonucu ortaya çıkabilmektedir (47) .

2.6.2. İD Nedenleri

İnsülin reseptör genindeki mutasyonlara bağlı olarak çok ender görülen genetik sendromlar ortaya çıkmaktadır. Leprechaunism (Donohue) sendromu otozomal resesif kalıtılan fetal yaşam ve sonrasını etkileyen, intrauterin ve postnatal büyüme gelişme bozukluğu ve dismorfik bulgularla karakterize bir hastalıktır. Hastalar yaşamın erken döneminde kaybedilir (48) .

Diğer insülin reseptör mutasyonları ise Rabson-Mendenhall sendromu ve tip- A insülin direnci sendromudur. Rabson-Mendenhall sendromunda şiddetli insülin direnci, erken dönemde ortaya çıkan cilt altı yağ doku atrofisi, kas atrofisi, akantozis nigrikans ve diş anomalileri görülür. Yaşamın erken dönemlerinde belirtiler ortaya çıkar, diyabet ve ketoasidoz komaları sık görülür (49) .

İD'ne neden olan diğer faktörler arasında obezite, tip 2 DM, malnutrisyon, strese neden olan yanık, cerrahi enfeksiyonlar, travma, ilaçlar (oral kontraseptifler, antiretroviraller, beta blokörler, steroidler), sigara kullanımı, kronik inflamasyon sayılabilir.

2.6.3. İD Ölçüm Metodları

İD'ni tespit etmek için kolay, çabuk uygulanır, hızlı pek çok ölçüm tekniği vardır, bu ölçümlerin bir kısmında insülin direnci kalitatif olarak değerlendirilirken bir kısmında kantitatif olarak ölçülür.

Açlık insülin düzeyleri:

Açlık plazma insülin düzeyi tayini için, gece boyu açlık sonrası ertesi sabah insülin ölçümü yapılır. Diyabeti olmayan kişilerde yüksek insülin konsantrasyonları tanı için değerlidir. Açlıkta normal insülin düzeyi: 2-10 mikroU/ml'dir. Bazı çalışmalarda açlık insülin düzeyinin tek başına insülin direncini doğruya yakın olarak gösterebileceği belirtilmiştir. Normal glukoz toleranslı bireylerde, açlık insülin düzeyi 13 mikroU/ml olanların %74'ünde, ≥ 18 mikroU/ml olanların ise tümünde İD tespit edilmiştir (50,51) .

Açlık insülin, glukoz ve c-peptid oranları :

Açlık insülin, glukoz ve c-peptid oranları geniş grupları taramak için kolay uygulanabilir, ucuz bir ölçüm metodudur. Oranlar, İD'ni göstermede altın standart test olan hiperinsülinemik öglisemik klemp testi (HECT) ile kıyaslandığında güçlü korelasyon gösterir. Yapılan çalışmalarda bu oranlar, Minimal Model (Sık aralıklı İVGTT) ve HECT sonuçları ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0,001$) bulunmuştur (52) .

Glukoz (mg/dl)/ İnsülin (mU/ml) oranı < 6 veya

İnsülin (pM)/Glukoz (pM) oranı > 22 veya

İnsülin (pM) / c peptid (pM) oranı > 0.1 bulunması, hastada periferik İD olduğunu göstermektedir.

Oral glukoz tolerans testi (OGTT) :

75 gr glukoz ile yapılan OGTT'de 2 saat içinde alınan insülin değerlerinin 100 IU/ml 'nin üzerinde olması İD varlığını gösterir (51) .

Homeostasis Model Assesment (HOMA) :

Homeostatik model değerlendirmesi, 1985 yılında Matthews ve arkadaşları tarafından tanımlanmış, bazal (açlık) glikoz, insülin veya C-peptid konsantrasyonlarından β hücre fonksiyonu ve İD'ni değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir (53) . Geniş hasta popülasyonlarında hızlı ve pratik sonuç sağlaması nedeniyle en sık tercih edilen tekniktir.

HOMA indeksi : $[\text{Açlık İnsülini } (\mu\text{u/ml}) \times \text{Açlık Plazma Glukozu (mg/dl)} / 405]$ veya $[\text{Açlık İnsülin (U/mL)} \times \text{Açlık Glukozu (mmol/L)}] / 22.5$ formülleri ile hesaplanır. Sağlıklı bireylerde HOMA indeksinin 2,7'den küçük olması beklenir. Bu değerin 2,7 ve üzerinde olması genel olarak İD olduğunu gösterir. HOMA değeri arttıkça insülin direncinin arttığı kabul edilir.

Yapılan çalışmalarda HOMA ve hiperinsülinemik-öglisemik klemp testi ile hesaplanmış İD değerleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bu çalışmalar HOMA'nın altın standart olan hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniğine alternatif olabileceğini göstermiştir (54) .

Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli-Continuous Infusion Of Glucose With Model Assessment (CIGMA) :

CIGMA; glukoz intoleransı, İD ve pankreas beta hücre fonksiyonu hakkında bilgi veren bir testtir. Kan örneklerinin alınacağı ven kateterize edilerek teste başlanır. Diğer koldan ideal kiloya göre 5 mg/kg/dk dozunda %20 glukoz infüzyonuna başlanır, 60 dk boyunca infüzyon devam edilir. Testin 50., 55., 60. dakikasında kan örnekleri alınır. Üretilen insülin ile glukoz döngüsü arasındaki dinamik etkileşim ölçülür. Bu örneklerden glukoz (mmol/l) insülin, (mU/ml), c-peptid (nmol/l) çalışılır, üç değerin ortalaması alınır. Sonuçlara göre beta hücre fonksiyonu, ve İD değerlendirilir. Geniş popülasyonlu klinik çalışmalar için uygulama zorlukları nedeniyle kullanımı kısıtlıdır (55) .

Minimal Model (Sık aralıklı İVGTT) :

İntravenöz glukoz tolerans testi yapılarak glukoz, insülin veya c-peptid sonuçları tahlil edilir. İD ve glukoz duyarlılığı ölçülmeye çalışılır. İntravenöz glukoz tolerans testi 1920'li yıllardan itibaren pek çok çalışmada özellikle diyabet tanısı için kullanılmış bir ölçüm metodudur.

10 saatlik açlık sonrası sabah 08.00'de teste başlanır. İki venöz kateter gereklidir. 5 dk aralarla 4 kez kan alındıktan sonra 0,5 gr/kg iv glukoz hızla verilir, 3 saat boyunca sık aralarla kan alınır. Bergman ve ark. tarafından geliştirilen bir bilgisayar programı (MINMOD) aracılığıyla alınan numunelerin analizi yapılır. Oral glukoz tolerans testinin tolere edemeyen dispeptik şikayetleri olan mide rezeksiyonlu hasta grubunda kullanımı kolaydır. Altın standart teste göre kıyaslandığında sonuçlarının güvenilir olması ve HECT yöntemine göre daha az invaziv olması avantajıdır. Minimal modelin başlangıcından itibaren bakılacak olursa; küçük ölçekli çalışmalardan,

insülin duyarlılığının genetik temelini ve insülin direncinin metabolik sendrom ile ilişkisini inceleyen büyük klinik ve epidemiyolojik çalışmalara kadar geniş bir yelpazede kullanıldığı görülmektedir (56, 57) .

Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi :

Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi periferik İD'ni belirlemede altın standart test kabul edilir. Testin amacı, ekzojen insüline karşı normoglisemi şartlarını sağlamak için verilen glukozun infüzyon hızını ve kullanılma hızını saptamaktır. Glukoz infüzyon hızı vücuttaki tüm dokular tarafından glukoz alımına eşittir. Bu nedenle ekzojen insüline karşı doku duyarlılığının bir ölçüsüdür (58) .

10 saatlik açlık sonrası teste başlanır. Hasta insülin kullanıyorsa 24 saat öncesinden orta etkili insülinler kesilir. Teste 127 mU/m^2 insülin infüzyonu ile başlanır. Her dakika insülin infüzyon dozu azaltılarak 10. dakikada 40 mU/m^2 insülin dozuna inilir. 10. dakikadan sonra insülin dozu sabit kalır. Testin 4. dakika bitiminde 2 mg/kg/dk glukoz infüzyonu başlanır, 10. dakikada $2,5 \text{ mg/kg/dk}$ dozuna çıkılır. Sık aralıklarla glukoz ölçümü yapılarak normoglisemide tutmak için glukoz infüzyon hızı ayarlanır. Test süresi 120- 180 dakikadır. Test sırasında kullanılan glukoz miktarı mg/kg/dk cinsinden hesaplanarak 'M' değeri bulunur. M değeri test sırasında kullanılan ortalama glukoz miktarı olup, dokuların insülin duyarlılığının direk göstergesi kabul edilir. Normal sağlıklı bireylerde ortalama glukoz kullanım hızı 4,7-8,8 mg/kg/dk olarak tespit edilmiştir. İnsülin direnci olanlarda glukoz kullanım hızı azalmış olarak bulunur (58) .

Testin invaziv olması, özel ekipman ve bu konuda deneyimli kişiler gerektirmesi, diğer tekniklere göre pahalı ve uzun zaman alması nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Az vakalı çalışmalarda kullanılmaktadır. Ancak hala periferik İD'ni belirlemede dünyada altın standart kabul edilen testtir (59) .

2.7. MONOSİT, HDL, MONOSİT /HDL ORANI

2.7.1. Monosit

Monosit ve makrofajlar doğal immünitede, mikroorganizmalara karşı vücudun savunmasında rol oynayan öncü fagositik hücrelerdir. Monositler lökositlerin % 10'unu temsil eder. Monosit ve makrofajlar kan, kemik iliği ve dalakta dolaşır (60) . Periferik kanda kısa ömürlü olmaları nedeniyle hızla dokuya geçer, yer aldıkları dokuda özel isimle anılır. Deride langerhans hücreleri, karaciğerde kuppfer hücreleri, beyinde mikrogial hücreler, akciğerde alveolar makrofajlar, böbrekte mezenşimal hücreler olarak adlandırılırlar.

Antikor kaplı bakterinin parçalanması, tümör hücresinin yıkımı gibi görevleri vardır. Yabancı maddeler reseptör ve ligand bağlanmasından sonra aktine bağlı motilite ile makrofaj içine alınır, fagozom oluşur. Fagozomun lizozom ile füzyonu sonucu oluşan fagolizozom içinde yabancı ve zararlı olan maddeler lizozomun hidrolaz enzimleri ile parçalanır (61) .

Sistemik hastalıklarda inflamasyonun aktif üyeleridir. İnflamatuvar mediatörler, proteazlar, kemoatraktan sitokinler (IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, TNF- α gibi) üretirler. IL-1, IL-6, IL-8, TNF gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ile inflamasyonda rol alırlar. T ve B hücrelerinin antijene bağlı aktivasyonunda IL-1 ve IL-6 sitokinleri aracılığı ile rol alır (62) . IFN- α salınımı ile antiviral etki sağlarlar. IL-12 aracılığıyla hücrel immün yanıtta rol alırlar. Makrofajlar antijen sunan hücrelerdir, fagosite ettikleri yabancı antijenleri peptidler halinde ayrıştırıp MHC- II ((Major Histocompatibility Complex) ile Th hücrelerine sunarlar. Böylece edinsel imünitede de görev alırlar.

2.7.2. HDL

HDL, fazla kolesterolün periferik dokulardan eliminasyon için karaciğere taşındığı bir yol olan ters kolesterol naklinde önemli bir rol oynar. Ateroskleroza karşı koruyucu, kardiyoprotektif rolü bulunmaktadır (63) . HDL'nin endotel hücrelerini LDL'nin olumsuz etkilerine karşı koruduğu ve LDL'nin oksidasyonunu engellediği

gösterilmiştir. Okside LDL sitotoksik etki ile endotelde hasara yol açar, köpük hücre oluşumuna yol açarak ateroskleroz patogeneğinde rol oynar. HDL bu olumsuz etkileri ortadan kaldırmaktadır (64) .

HDL'nin ters kolesterol taşıma dışında, son çalışmalarda endotelial adezyon molekülü ekspresyonunu düzenlediği, nitrik oksit sentezi yaptığı, monositlerin aktivasyonu ve inflamasyon üzerinde de rol oynadığı gösterilmiştir (65) .

2.7.3. Monosit /HDL oranı (MHO)

Monosit ve makrofajlar salgıladıkları proinflamatuvar ve prooksidan sitokinler ile inflamatuvar süreç ve ateroskleroz gelişiminde önemli hücrelerdir (66) . Bunun aksine HDL'nin, kolesterol ters taşınımı ile aterosklerozdan koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir, LDL oksidasyonunu engelleyerek ve endotel hücrelerini koruyarak antiinflamatuvar ve antioksidan etkinlik göstermektedir (67) .

Son çalışmalarda MHO'nın inflamasyon ve oksidatif stresi gösteren yeni bir belirteç olabileceği gösterilmiştir.

3. MATERYAL METOD

3.1. ÇALIŞMA DÜZENİ

Çalışmaya Ankara Şehir Hastanesi dahiliye polikliniklerine Aralık 2019 ile Nisan 2020 tarihleri arasında herhangi bir şikayetle başvuran fazla kilolu veya obez olan kişiler dahil edilmiştir. Fazla kilolu hasta grubuna BKİ 25- 29,9 kg/m², obez hasta grubuna ise BKİ>30 kg/m² olan hastalar dahil edildi. Çalışmada değerlendirilen parametrelerle inflamasyon açısından bir belirteç olarak kullanılabilen MHO ilişkisinin değerlendirilebilmesi için inflamasyona sebep olan diğer parametreler dışlandı. Dışlama kriterleri DM, koroner arter hastalığı, malignite, PKOS, aktif enfeksiyon, aktif sigara içiciliği ve gebeliktir. 18 yaş ve üzeri hastalar cinsiyet farkı gözetmeksizin çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen bireyler araştırma hakkında sözel olarak bilgilendirildi. Bu bilgilendirme aşamasında araştırmayı açıklayan bir metinden faydalanıldı ve kabul ettiklerini bildiren gönüllüler onay formu alınarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin demografik bilgileri (yaş ve cinsiyet), başvuru anındaki fizik muayene bulgularından boy, kilo, bel, kalça çevresi ölçümü, sistolik ve diyastolik tansiyon ölçümü kaydedildi. Hematolojik parametreler (monosit sayısı), biyokimyasal parametreler (AKŞ, açlık insülin, HOMA, HDL, CRP) değerleri hastane bilgisayar sistemi HICAMP üzerinden değerlendirilerek kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin boy, vücut ağırlığı, bel ve kalça çevresi ölçümleri yapıldı. Ağırlık ölçümü esnasında katılımcıların ayakkabılarının çıkarılmış olmasına dikkat edildi, dijital baskül ile ölçüm yapıldı. Boy ölçümleri ayakkabılarını çıkarmış ve ayakları bitişik olacak şekilde, dik pozisyonda ayak tabanından baş üzerine kadar olan mesafe ölçüldü. Bel çevresi, kişi ayakta, kollar yanlarda ve yüz yüze olacak pozisyonda ölçüldü. Ölçüm yapılacak yer en alt costa ile crista iliacyı birleştiren çizginin orta noktası hizası olarak belirlendi, mezura ile yere paralel olacak şekilde ölçüm yapıldı. Kalça çevresi ölçümü; kalçanın en geniş yeri belirlenip bu hizadan yere paralel olacak şekilde mezura ile gerçekleştirildi

Çalışma için Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca değerler kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

4.1. HASTALARA AİT ÖZELLİKLER

Çalışmaya 89 erkek ve 111 kadın olmak üzere toplam 200 hasta alınmıştır. Bunlardan 93'ü fazla kilolu 107'si obezdir. 89 hastada insülin direnci tespit edildi . Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaşları 18-82 arasında değişmektedir. Medyan yaş 43'tür. Erkeklerde medyan yaş 46 iken kadınlarda medyan yaş 43 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Erkek	89	(44,50)
	Kadın	111	(55,50)
BKİ	Fazla kilolu	93	(46,50)
	Obez	107	(53,50)
İD	Yok	111	(55,50)
	Var	89	(44,50)

Tablo 8. Hastaların yaş dağılımları

		Yaş				
		Ort	s.s.	Medyan	Min	Max
Cinsiyet	Erkek	44,90	13,26	46,00	18,00	74,00
	Kadın	41,47	12,63	43,00	18,00	82,00
	Total	42,99	12,99	43,00	18,00	82,00

Veriler cinsiyete göre karşılaştırıldı. Buna göre diastolik kan basıncı, boy, kilo, bel, bel/kalça oranı, monosit, AKŞ ve MHO erkeklerde daha yüksek iken kadınlarda BKİ, kalça ve HDL daha yüksek tespit edildi.

Tablo 9. Cinsiyete göre verilerin karşılaştırılması

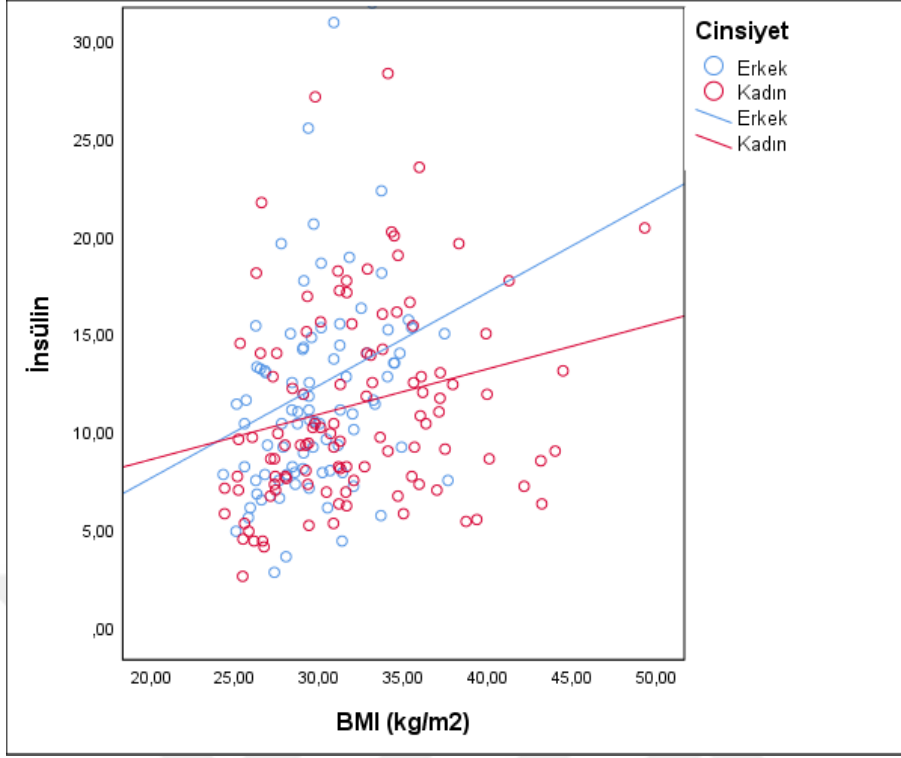
	Cinsiyet						p
	Erkek			Kadın			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Yaş	44,90	±13,26	46,00	41,47	±12,63	43,00	0,063
Sistolik KB	134,56	±16,73	130,00	131,25	±13,81	130,00	0,205
Diastolik KB	79,67	±9,99	80,00	76,93	±9,48	78,00	0,029
Boy (m)	1,74	±,07	1,75	1,60	±,06	1,60	0,000
Kilo (kg)	90,08	±10,23	88,00	82,42	±12,45	81,00	0,000
BKİ (kg/m2)	29,84	±2,95	29,40	32,16	±5,05	31,25	0,002
Bel (cm)	104,97	±7,94	104,00	100,29	±10,40	100,00	0,002
Kalça (cm)	110,01	±6,81	110,00	116,67	±9,50	116,00	0,000
Bel/Kalça	,96	±,06	,95	,86	±,06	,86	0,000
WBC	6736,74	±1368,80	6670,00	6940,72	±1618,71	6850,00	0,391
Monosit	384,61	±104,57	370,00	359,28	±111,63	350,00	0,050
HDL	43,90	±8,82	44,00	53,55	±12,13	51,00	0,000
AKŞ	90,70	±7,29	92,00	88,35	±7,79	89,00	0,023
İnsülin	12,29	±6,99	11,10	11,38	±5,63	9,70	0,263
Homa	2,76	±1,60	2,50	2,50	±1,25	2,10	0,189
MHO	9,11	±3,08	8,43	7,09	±2,91	6,67	0,000

Erkeklerde ve kadınlarda BKİ, AKŞ, HOMA ve MHO ile diğer ölçülen değerler arasındaki korelasyon incelenmiştir. Buna göre erkeklerde BKİ ile kilo, bel, kalça, bel/kalça oranı ve monosit arasında aynı yönlü korelasyon vardır. AKŞ ile yaş ve bel arasında aynı yönlü korelasyon vardır. HOMA ile kilo, bel, kalça ve insülin arasında aynı yönlü korelasyon vardır. MHO ile kilo, bel, kalça ve WBC arasında aynı yönlü korelasyon vardır.

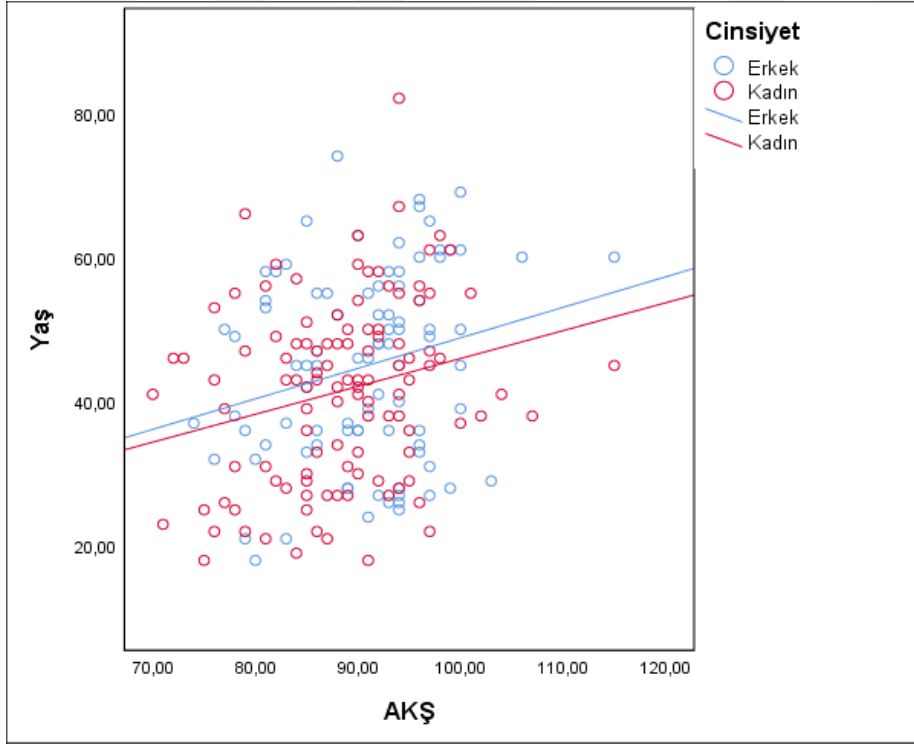
Kadınlarda BKİ ile yaş, bel, kalça, bel/kalça oranı ve insülin arasında aynı yönlü korelasyon vardır. AKŞ ile yaş, sistolik kan basıncı, kilo, bel, kalça ve insülin arasında aynı yönlü korelasyon vardır. HOMA ile sistolik kan basıncı, kilo, bel, kalça ve insülin aynı yönlü korelasyon vardır. MHO ile WBC ve insülin arasında aynı yönlü korelasyon vardır. HDL ile BKİ, AKŞ, HOMA ve MHO arasında ters yönlü korelasyon vardır.

Tablo 10. Erkek ve kadın hasta grubunda verilerin korelasyonu

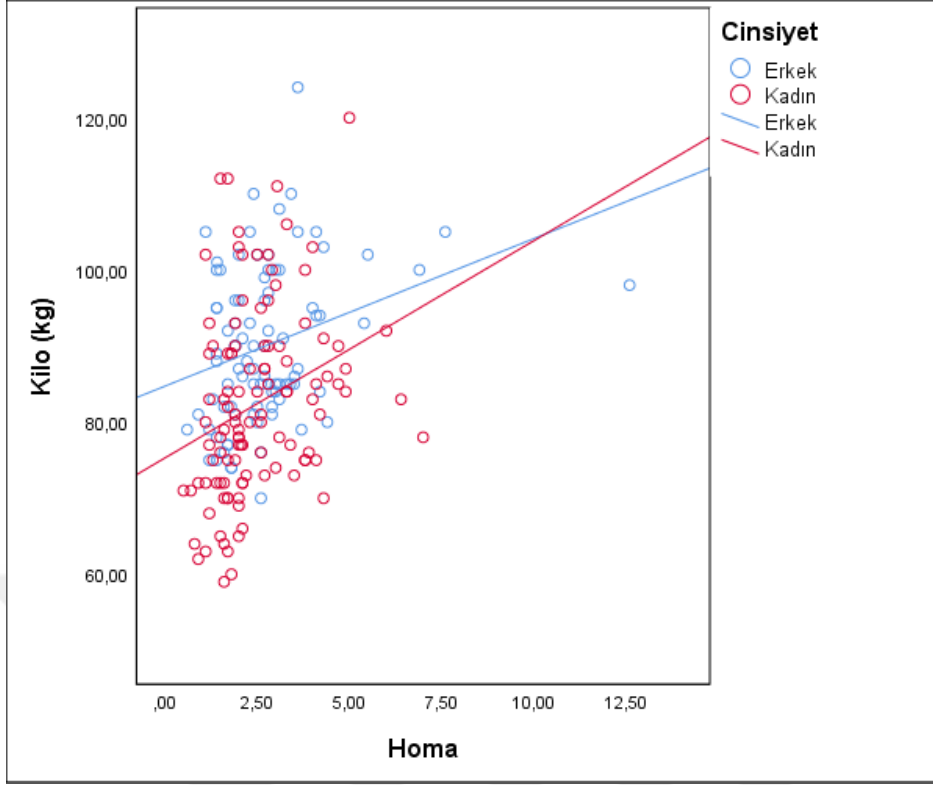
		Erkek				Kadın			
		BKİ	AKŞ	HOMA	MHO	BKİ	AKŞ	HOMA	MHO
Yaş	r	0,061	0,219	-0,084	-0,128	0,197	0,234	-0,144	-0,234
	p	0,568	0,039	0,435	0,232	0,038	0,013	0,133	0,013
Sistolik KB	r	0,144	0,178	-0,004	0,007	0,108	0,199	0,248	0,038
	p	0,179	0,095	0,967	0,946	0,257	0,036	0,009	0,691
Diastolik KB	r	0,183	0,145	0,037	-0,090	0,040	0,108	0,053	-0,021
	p	0,086	0,175	0,730	0,402	0,673	0,259	0,579	0,828
Boy (m)	r	-0,184	- 0,098	0,077	0,053	-0,295	-0,089	0,114	-0,045
	p	0,085	0,361	0,472	0,625	0,002	0,353	0,232	0,637
Kilo (kg)	r	0,699	- 0,107	0,311	0,245	0,861	0,243	0,372	0,103
	p	0,000	0,317	0,003	0,021	0,000	0,010	0,000	0,281
Bel (cm)	r	0,678	0,210	0,388	0,230	0,774	0,217	0,299	0,082
	p	0,000	0,049	0,000	0,030	0,000	0,022	0,001	0,393
Kalça (cm)	r	0,583	0,086	0,322	0,319	0,821	0,223	0,279	0,046
	p	0,000	0,421	0,002	0,002	0,000	0,018	0,003	0,630
Bel/Kalça	r	0,295	0,169	0,187	0,008	0,191	0,040	0,166	0,077
	p	0,005	0,114	0,079	0,937	0,045	0,679	0,081	0,421
WBC	r	0,211	0,134	-0,074	0,522	0,103	-0,115	0,178	0,503
	p	0,047	0,212	0,489	0,000	0,284	0,227	0,062	0,000
Monosit	r	0,280	0,092	0,069	0,800	-0,094	-0,048	0,135	0,808
	p	0,008	0,391	0,520	0,000	0,326	0,616	0,156	0,000
HDL	r	-0,115	0,061	-0,056	-0,578	-0,308	-0,261	-0,283	-0,602
	p	0,282	0,569	0,600	0,000	0,001	0,006	0,003	0,000
İnsülin	r	0,350	0,042	0,976	0,072	0,282	0,246	0,983	0,264
	p	0,001	0,699	0,000	0,505	0,003	0,009	0,000	0,005



Şekil 1. Kadın ve erkeklerde BKİ'ne göre insülin korelasyonu



Şekil 2. Kadın ve erkek hasta grubunda AKŞ ve yaş korelasyonu



Şekil 3. Kadın ve erkek hasta grubunda HOMA ve kilo değeri korelasyonu

4.2. FAZLA KİLOLU VE OBEZ HASTA GRUBUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Obez hastalarda insülin direnci oranı (%54,21) fazla kilolu hastalara göre (%33,33) daha fazladır.

Tablo 11. Fazla kilolu ve obez hasta grubunda insülin direnci varlığı

		BMI				p
		Fazla kilolu		Obez		
		n	%	n	%	
İD	Var	31	(33,33)	58	(54,21)	0,003
	Yok	62	(66,67)	49	(45,79)	

Fazla kilolu ve obez hastalar arasında AKŞ, insülin, HOMA, monosit, HDL, MHO, bel, kalça, değerleri karşılaştırıldı. Obez olan hasta grubunda fazla kilolu gruba göre bel, kalça, insülin, HOMA değerleri anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

Tablo 12. Fazla kilolu ve obez hasta grubunun karşılaştırılması

	BKİ						p
	25-29,9 (Fazla kilolu)			≥30 (Obez)			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Yaş	41,56	±14,14	40,00	44,24	±11,83	45,00	0,095
Sistolik KB	130,83	±15,36	130,00	134,37	±14,99	130,00	0,121
Diastolik KB	77,82	±9,36	80,00	78,44	±10,17	80,00	0,709
Bel (cm)	96,83	±7,92	98,00	107,19	±8,36	107,00	0,000
Kalça (cm)	108,35	±4,58	109,00	118,36	±9,36	118,00	0,000
Bel/Kalça	,89	±,08	,90	,91	±,08	,90	0,635
WBC	6542,04	±1540,36	6440,00	7117,57	±1441,92	6930,00	0,003
Monosit	363,76	±112,44	340,00	376,45	±106,11	370,00	0,216
HDL	50,99	±13,43	48,00	47,75	±9,96	47,00	0,252
AKŞ	88,73	±7,31	89,00	89,97	±7,91	91,00	0,146
İnsülin	10,67	±6,60	9,30	12,76	±5,82	11,90	0,001
HOMA	2,34	±1,48	2,00	2,84	±1,32	2,70	0,001
MHO	7,65	±3,21	7,00	8,28	±3,08	7,80	0,109

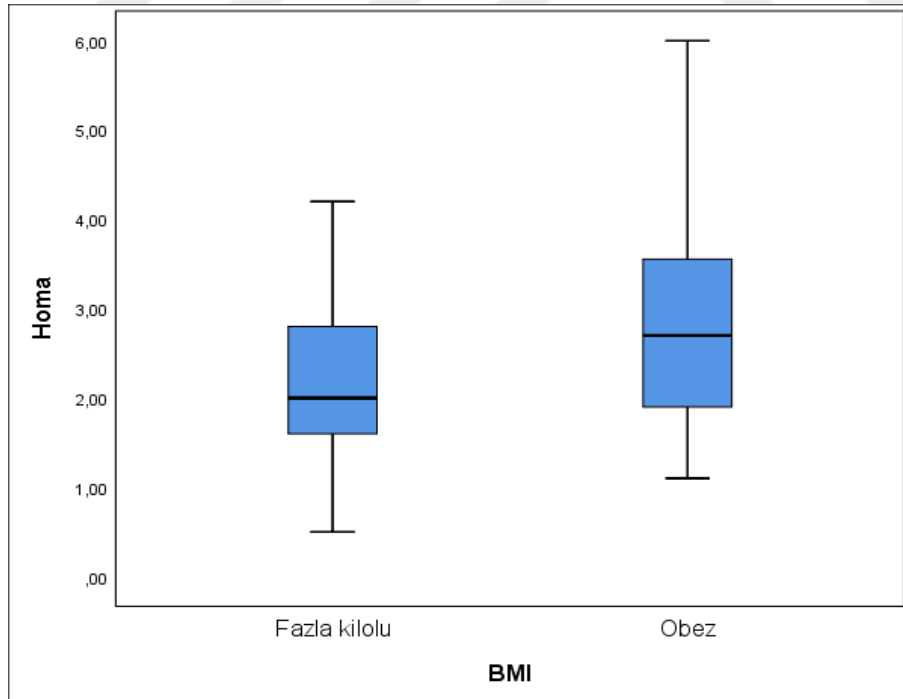
Obez hastalarda bel/kalça oranı $\geq 0,9$ olanlarda MHO ortalaması, bel/kalça oranı $< 0,9$ olanlara göre anlamlı olarak daha yüksektir. Fazla kilolu hastalarda ise bel/kalça oranı ile MHO arasında anlamlı ilişki yoktur.

Tablo 13. Obez hastalarda bel kalça oranına göre MHO karşılaştırılması

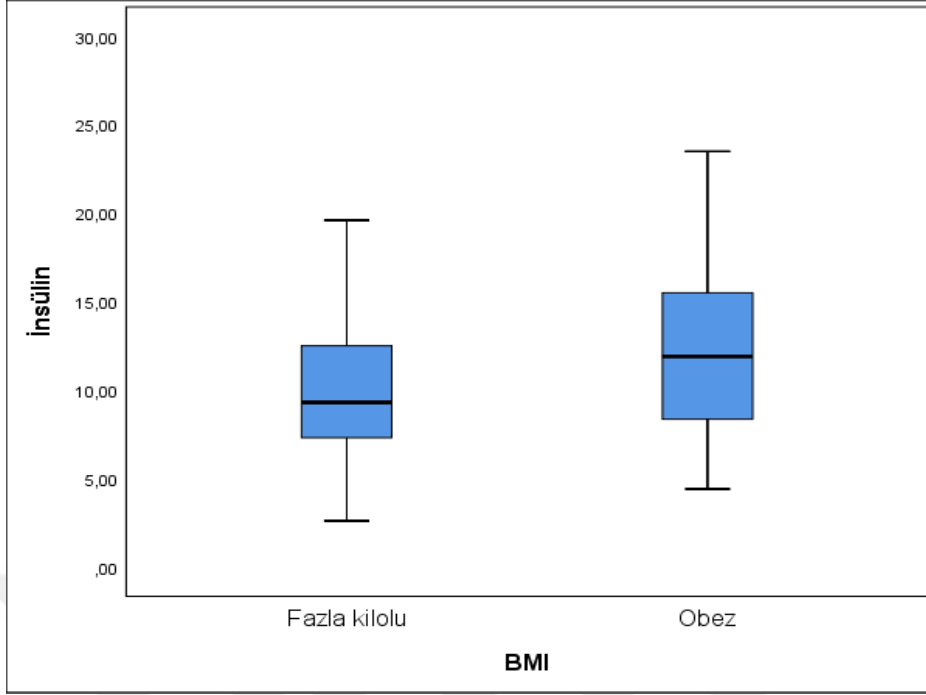
Obez		MHO			p
		Ort	s.s.	Medyan	
Bel/Kalça	<0,9	7,66	±2,96	6,86	0,032
	≥0,9	8,89	±3,10	8,58	

Tablo 14. Fazla kilolu hastalarda bel kalça oranına göre MHO karşılaştırılması

Fazla kilolu		MHO			p
		Ort	s.s.	Medyan	
Bel/Kalça	<0,9	7,00	±2,88	6,88	0,118
	≥0,9	8,17	±3,38	7,20	



Şekil 4. Fazla kilolu ve obez hasta grubunda HOMA indeksi



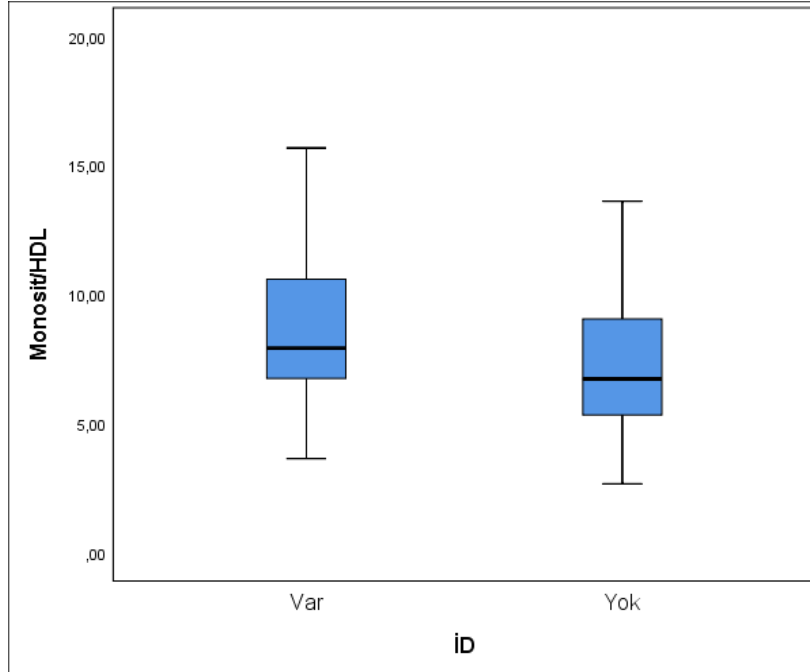
Şekil 5. Fazla kilolu ve obez hasta grubunda insülin değeri

4.3. İNSÜLİN DİRENCİ VARLIĞINA GÖRE KARŞILAŞTIRMA

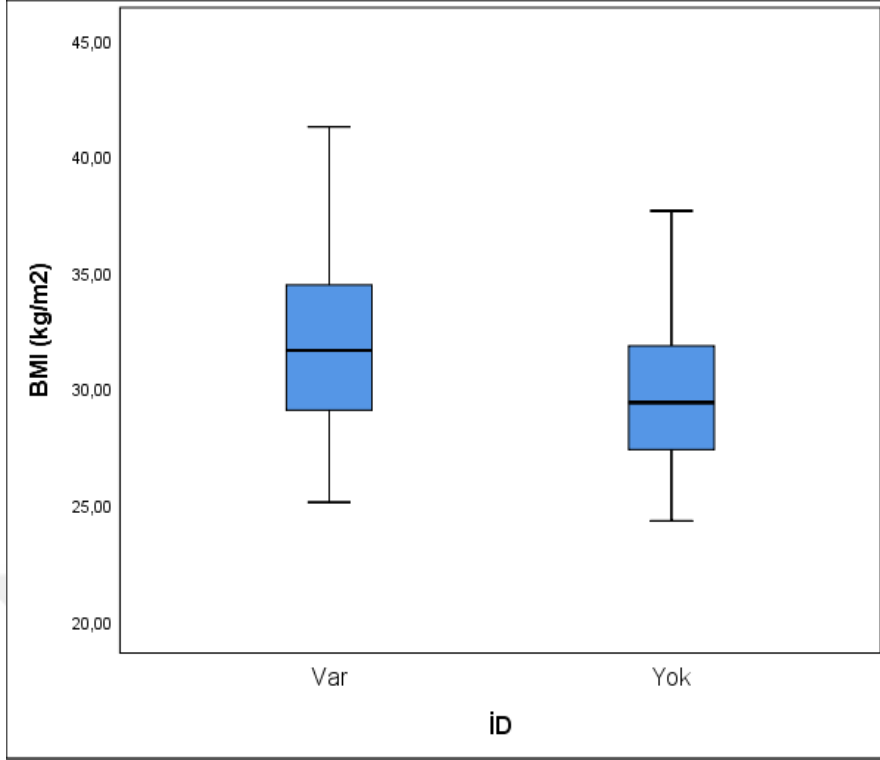
İD, HOMA indeksinin 2,7 veya üzeri olması olarak tanımlandı. İD olan hasta grubu ile İD olmayan hasta grubu karşılaştırıldı. İD olan hasta grubunda kilo, sistolik kan basıncı, BKİ, bel, kalça, AKŞ, MHO daha yüksek, HDL değeri daha düşük saptandı.

Tablo 15. İD olan ve olmayan grubun karşılaştırılması

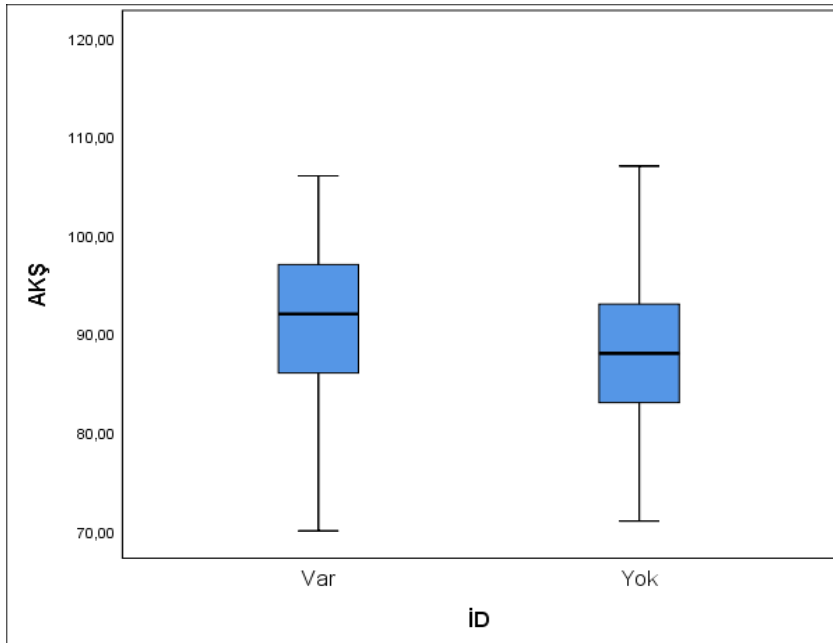
	İD						p
	Var			Yok			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Yaş	41,91	±13,27	42,00	43,86	±12,76	45,00	0,314
Sistolik KB	134,69	±13,83	131,00	131,15	±16,16	130,00	0,036
Diastolik KB	78,56	±9,54	80,00	77,82	±10,00	80,00	0,460
Boy (m)	1,68	±,10	1,67	1,65	±,09	1,65	0,126
Kilo (kg)	89,63	±10,99	87,00	82,78	±12,14	81,00	0,000
BKİ (kg/m2)	32,08	±4,30	31,63	30,37	±4,34	29,39	0,001
Bel (cm)	105,38	±8,99	104,00	99,95	±9,51	100,00	0,000
Kalça (cm)	115,71	±8,35	116,00	112,10	±9,25	110,00	0,000
Bel/Kalça	,91	±,08	,91	,89	±,08	,89	0,107
WBC	7028,65	±1594,38	7030,00	6706,67	±1434,44	6670,00	0,136
Monosit	387,98	±118,50	370,00	356,58	±99,10	340,00	0,061
HDL	46,48	±9,28	46,00	51,48	±13,08	49,00	0,007
AKŞ	91,66	±7,96	92,00	87,58	±6,89	88,00	0,000
MHO	8,65	±3,14	7,92	7,45	±3,07	6,72	0,003



Şekil 6. İD varlığına göre MHO



Şekil 7. İD olan ve olmayan grubun BKİ karşılaştırması

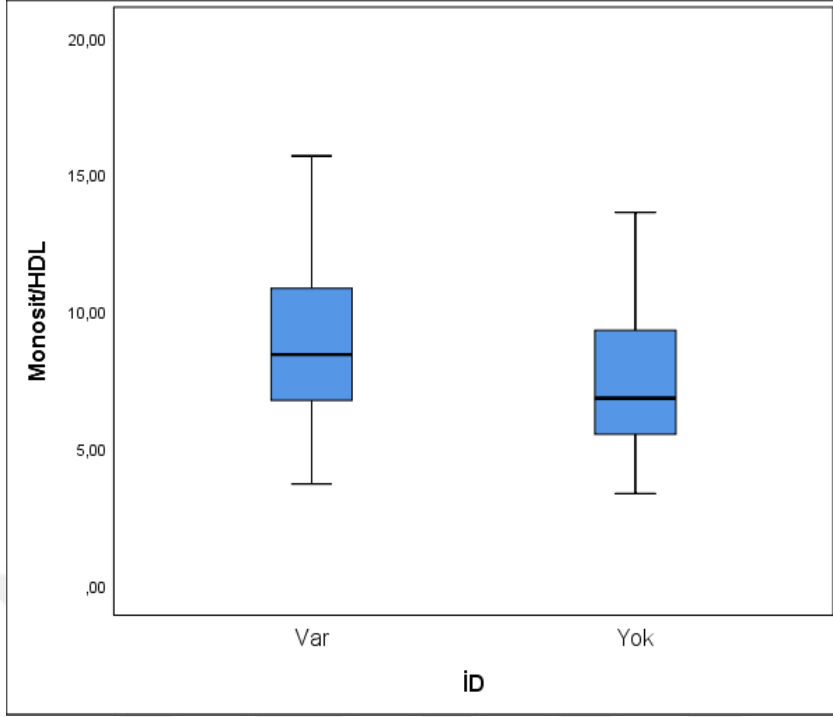


Şekil 8. İD olan ve olmayan grubun AKŞ değeri karşılaştırması

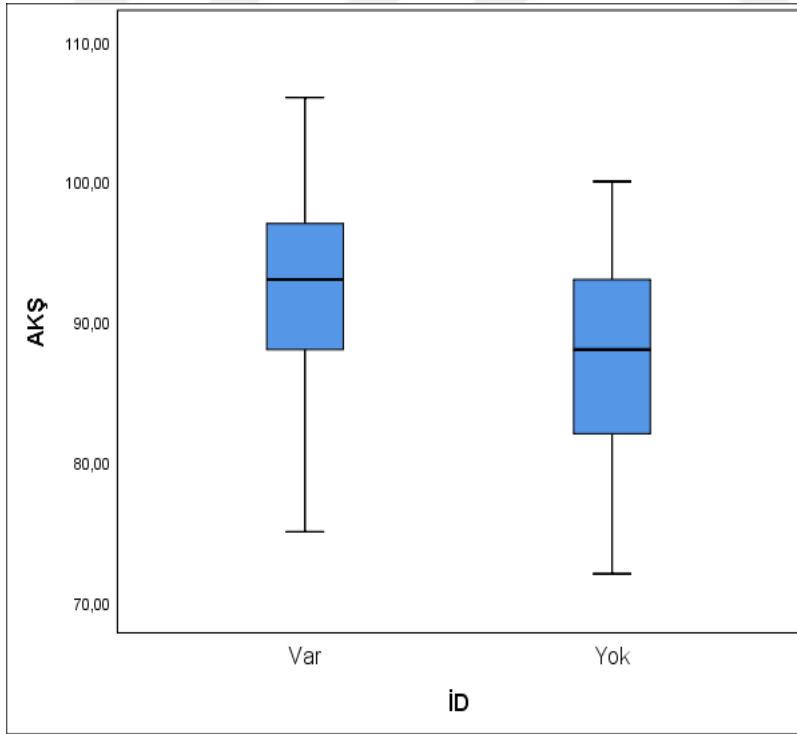
Obez hastalar kendi içinde insülin direnci olan ve olmayanlar olarak iki ayrı gruba ayrıldı. Buna göre insülin direnci olup obez olan hastalarda AKŞ, MHO insülin direnci olmayıp obez olan hastalara göre daha yüksek bulundu.

Tablo 16. İD olup obez olan hasta grubu ile İD olmayıp obez olan hasta grubunun karşılaştırılması

Obez	İD						p
	Var			Yok			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Yaş	44,22	±12,54	45,00	44,27	±11,05	46,00	0,950
Sistolik KB	136,69	±13,76	133,00	131,63	±16,03	130,00	0,052
Diastolik KB	78,93	±9,51	80,00	77,86	±10,97	80,00	0,499
Boy (m)	1,64	±,08	1,63	1,63	±,10	1,61	0,485
Kilo (kg)	92,36	±11,05	90,00	90,71	±11,16	90,00	0,525
BKİ (kg/m2)	34,35	±3,52	33,75	34,07	±3,84	32,69	0,310
Bel (cm)	108,28	±8,62	106,50	105,90	±7,94	107,00	0,296
Kalça (cm)	118,64	±8,49	118,00	118,02	±10,38	118,00	0,700
Bel/Kalça	,92	±,08	,90	,90	±,08	,89	0,381
WBC	7243,62	±1557,78	7185,00	6968,37	±1291,45	6790,00	0,350
Monosit	393,10	±114,19	390,00	356,73	±92,99	340,00	0,054
HDL	46,16	±8,77	46,00	49,63	±11,00	50,00	0,093
AKŞ	92,48	±7,84	93,00	87,00	±6,96	88,00	0,000
MHO	8,78	±2,92	8,42	7,69	±3,19	6,82	0,028



Şekil 9. İD olup obez olan hasta grubu ile İD olmayıp obez olan hasta grubu arasında MHO karşılaştırılması



Şekil 10. İnsülin direnci olup obez olan hasta grubu ile insülin direnci olmayıp obez olan hasta grubu arasında AKŞ değeri karşılaştırılması

Fazla kilolu olan hastalar insülin direnci varlığına göre karşılaştırıldı. İnsülin direnci olup fazla kilolu olan hastaların insülin direnci olmayıp fazla kilolu olan hastalara göre boy, kilo, bel ve kalça değerleri daha yüksektir.

Tablo 17. Fazla kilolu olan hastaların İD varlığına göre karşılaştırılması

Fazla kilolu	İD						p
	Var			Yok			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Yaş	37,58	±13,69	36,00	43,55	±14,05	43,00	0,054
Sistolik KB	130,94	±13,37	130,00	130,77	±16,38	130,00	0,540
Diastolik KB	77,87	±9,73	78,00	77,79	±9,25	80,00	0,851
Boy (m)	1,74	±,08	1,75	1,67	±,09	1,67	0,001
Kilo (kg)	84,52	±8,99	84,00	76,52	±8,78	76,50	0,000
BKİ (kg/m2)	27,82	±1,43	28,29	27,44	±1,60	27,58	0,314
Bel (cm)	99,97	±7,03	101,00	95,26	±7,93	96,50	0,003
Kalça (cm)	110,23	±4,46	110,00	107,42	±4,39	107,00	0,004
Bel/Kalça	,91	±,08	,92	,89	±,08	,90	0,167
WBC	6626,45	±1609,17	6620,00	6499,84	±1516,44	6415,00	0,723
Monosit	378,39	±127,54	320,00	356,45	±104,43	345,00	0,720
HDL	47,10	±10,29	45,00	52,94	±14,44	49,00	0,057
AKŞ	90,13	±8,09	91,00	88,03	±6,86	89,00	0,191
MHO	8,42	±3,55	7,21	7,27	±2,98	6,63	0,087

İnsülin direnci olan fazla kilolu ve obez hastalar arasında Monosit/HDL oranları karşılaştırılmış ve anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tablo 18. İD olan fazla kilolu ve obez hastaların MHO karşılaştırılması

		MHO			P
		Ort	s.s.	Medyan	
BKİ	Fazla kilolu	8,42	±3,55	7,21	0291
	Obez	8,78	±2,92	8,42	

İnsülin direnci olmayan fazla kilolu ve obez hastalar arasında Monosit/HDL oranları karşılaştırılmış ve anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tablo 19. İD olmayan fazla kilolu ve obez hastaların MHO karşılaştırılması

		MHO			p
		Ort	s.s.	Medyan	
BKİ	Fazla kilolu	7,27	±2,98	6,63	0,559
	Obez	7,69	±3,19	6,82	

5. TARTIŞMA

Obezite vücut yağ oranının artmasıyla birlikte endokrin ve metabolik değişikliklerle karakterize, kompleks bir sağlık sorunudur. Genetik, fizyolojik, sosyokültürel, davranışsal ve çevresel pek çok etmen obezite gelişimine zemin hazırlar. Obezite proinflatuar sitokinler ve adipokinlerin salgılanmasıyla inflamatuvar mekanizmaların aktivasyonuna yol açar. Adipoz dokudan salınan sitokinler insülin direnciyle de ilişkilidir. Yağ dokudaki değişikliklerden dolayı ağırlaşan oksidatif stres, hipoksi, makrofaj infiltrasyonu ve inflamatuvar sitokinlerde artışa neden olur. İnflamasyonla ilişkili olarak adipositler adiponektin, leptin, rezistin, retinol, IGF-1, IGFBP, östrojen, serbest yağ asitleri, IL-6 ve IL-8, TGF- β , FGF, EGF, TNF- α , CRP, anjiotensinojen, anjiotensin-II ve CETP gibi faktörleri salgılar.

Son yıllarda, ülkemiz de dahil olmak üzere tüm dünyada, MHO değerinin bir inflamatuvar belirteç olarak birçok hastalıkla ilişkisi yoğun olarak araştırılmaktadır. Ortaya çıkan anlamlı sonuçlar MHO üzerine olan ilgiyi daha da artırmaktadır. MHO değerinin bir inflamasyon belirtici olarak daha çok kardiyovasküler, metabolik ve hormonal hastalıklar, PKOS, DM ve komplikasyonları gibi çeşitli hastalıklar ile ilişkileri üzerinde çalışmalar yapılmıştır (68-72). Oksidatif stres ve inflamasyon ateroskleroz gelişimine sebep olan mekanizmalar arasındadır. Monositler bu süreçte önemli rol oynar, Aktive olan monositler vasküler hücre adezyon molekülü, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi proinflatuar sitokinler ve adezyon moleküllerinin aşırı ekspresyonu ile sonuçlanan hasarlı endotel ile etkileşir. Monositler, okside LDL kolesterolü yutan köpüksü hücreleri oluşturan makrofajlara farklılaşır. HDL molekülü ise bu makrofajların göçünü önler, tersine çevirme faktörü olarak görev yapar. İnflamasyon ve progenitör hücrelerin proliferasyonunun kontrolünde rol alır. Antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerine ek olarak HDL vazorelaksasyonu artırır. Monositler prooksidan ve proinflatuar etkiler gösterip ateroskleroz ve inflamasyon gelişimine yol açarken, HDL molekülü tersi etki yapar.

Çalışmamızdaki toplam 200 katılımcının %44,50'si erkek, %55,50'si kadındır. Tüm hastaların medyan yaşı 43 yıl iken bu değer erkeklerde 46 ve kadınlarda 43 idi. Koroner arter hastalığı ile MHO ilişkisini araştıran bir çalışmada 673 katılımcının %80,7'si erkek ve ortalama yaş $59,1 \pm 10,8$ yıl olarak bulunmuştur (73). Metabolik

sendrom ile MHO ilişkisini inceleyen bir diğer çalışmada 771 katılımcının %43,90'ı erkek ve ortalama yaşı $61,80 \pm 12,08$ yıl olarak saptanmıştır (74). Çadircı ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmaya hipogonadotropik hipogonadizmlili 31 erkek hasta ve 44 sağlıklı erkek dahil edilmiş ve hastaların yaş ortalaması $22,5 \pm 7,2$ yıl olarak saptanmıştır (75). Polikistik over sendromu ile MHO ilişkisinin araştırıldığı, 124 kadın katılımcıdan oluşan ve ülkemizde yapılan bir çalışmada yaş ortalaması $23,9 \pm 4,9$ yıl olarak tespit edilmiştir (76).

Hastalarımıza ait kilo, boy, bel ve kalça çevresi gibi çeşitli fizik muayene bulgularında erkeklerde boy, kilo, bel çevresi, bel/kalça oranı daha yüksek iken kadınlarda BKİ ve kalça çevresi daha yüksekti. Hem erkeklerde hem kadınlarda boy, kilo, bel çevresi, bel/kalça oranı değerleri birbirleri ile aynı yönde korelasyon gösterirken boy ile BKİ ters yönlü korelasyon gösteriyordu. Her iki cinsiyette de bel ve kalça çevresi arttıkça BKİ de artmaktadır.

Hastalarımıza ait kan basıncı, AKŞ, MHO, insülin, monosit, HDL değerleri erkek (%44,50) ve kadınlar arasında da anlamlı farklılık göstermekteydi ($p < 0,05$). Erkeklerde kadınlara kıyasla diastolik KB, monosit, AKŞ ve MHO daha yüksek iken kadınlarda HDL değeri erkeklere göre daha yüksekti. Her iki cinsiyette de genel olarak sistolik KB, WBC, monosit, AKŞ, insülin, MHO birbirleri ile aynı yönlü korelasyon ve HDL ile ters yönlü korelasyon gösteriyordu. Erkeklerde MHO; kilo, bel ve kalça çevresi ile pozitif korele iken kadınlarda MHO ile vücut ölçümleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Literatürde bizim sonuçlarımız ile uyumlu ve uyumsuz çeşitli veriler mevcuttur. Uslu ve ark. (77) yaptıkları çalışmalarında metabolik sendrom hastalarında ($n=147$; erkek: %59,2) MHO ile AKŞ, WBC, LDL, BKİ ile pozitif korelasyon saptamışlardır. Metabolik sendrom hastalarında ($n=394$, erkek: %43,9) yapılan başka bir çalışmada her iki cinsiyette de MHO, HDL, monosit, WBC, AKŞ, sistolik ve diastolik kan basıncı arasında ilişki mevcutken herhangi bir laboratuvar bulgusu cinsiyete göre farklılık göstermemiştir (74). Pençe ve ark.'nın yaptıkları çalışmada diyabetik nöropatisi olan hastalarda yüksek MHO değeri ile sistolik KB arasında ters yönlü ve diastolik KB arasında aynı yönlü korelasyon görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada cinsiyete göre anlamlı fark saptanmamıştır (78). Onalan ve arkadaşları tarafından diyabetik nefropati hastalarında ($n=262$) yapılan bir diğer çalışmada ise

hastalarda kontrol gruplarına (n=50) kıyasla MHO yüksekliği ile yüksek monosit, LDL ve AKŞ değerleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmiş, bu sonuçların hiçbirinde cinsiyete göre karşılaştırma yapılmamıştır (71). Atrial fibrilasyon (AF) hastalarında (n=622, erkek: %66,7) Tekkesin ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada ise sadece MHO ile HDL arasında ters yönlü korelasyon saptanmış, diğer klinik ve laboratuvar verileri ile ilişki bulunmamış ve cinsiyete göre de farklılık tespit edilmemiştir (72). Koroner arter hastalığı olan hastalarda Wu T.T. ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmada (n=673, erkek: %80,7) bizim çalışmamızla benzer şekilde MHO değeri erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. Tüm hastalarda yüksek MHO, yüksek sistolik KB, WBC, monosit, AKŞ ve LDL değerleri ve daha düşük HDL değeri ile ilişkilendirilmiş ancak bu sonuçlar cinsiyete göre farklılık göstermemiştir (73). Görüldüğü üzere, sadece bir çalışmada MHO değerinde cinsiyete göre fark bulunmasının dışında, literatürdeki çalışmaların çoğunda genel olarak laboratuvar sonuçlarında cinsiyete göre farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamız birçok laboratuvar değerinde cinsiyete göre farklılık olması açısından anlamlı sonuçlar veren ilk çalışmadır. Diğer çalışmalarda, yine hastalığın ne olduğundan bağımsız olarak, cinsiyete göre farklılık bulunmamış olmasının nedeninin erkek ve kadın hasta gruplarının oranları arasında belirgin farklılık bulunması olduğu düşüncesindeyiz. Bizim çalışmamızda iki grubun oranları, yaş ortalamaları yakın ve hasta sayımız da çok az değildi. Cinsiyete göre anlamlı fark çıkmasında yaş ortalamalarının yakın olmasının ve kadın hasta grubunun yaş ortalamasının premenopozal dönemde olmasının katkısı olduğunu düşünmekteyiz.

MHO ile hastalıklar arasındaki ilişki incelenirken dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta, yüksek MHO değerlerinin sigara kullanımı ile ilişkili olmasıdır (79). Hastaların sigara kullanma durumu sonuçları değiştirebileceği için biz çalışmamızda sigara kullanan hastaları dışlayarak bu biasın önüne geçmeye çalıştık.

Hastalarımızın %53,50'si obez, %46,50'si fazla kiloluydu. Hastalarımızın toplam %44,50'sinde insülin direnci varken, obez hastaların %54,21'inde, fazla kilolu hastaların %33,33'ünde insülin direnci tespit edildi. Obez ve fazla kilolu tüm hastalarımızda İD, yüksek MHO ile anlamlı şekilde ilişkiliydi. İD olan tüm hastalarımızda yüksek MHO, daha yüksek sistolik KB, kilo, BKİ, bel ve kalça çevresi, AKŞ, insülin ve daha düşük HDL ile ilişkiliydi. İD varlığına göre ayırım

yapmaksızın obez ve fazla kilolu hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde de MHO artışı ile bel çevresi, kalça çevresi, kilo, AKŞ, insülin değerlerinin doğru orantılı olarak arttığı bulundu. İD olsun veya olmasın, BKİ’de artış olması durumunda (yani obeziteye kaydıkça), hastalarımızda kan basıncı, kilo, bel çevresi, AKŞ ve insülin artışı ile birlikte MHO artışı da görülmekte, bu değerler aynı yönlü korelasyon göstermektedir. Usta ve ark.’nın (76) çalışmasında PKOS olan hastaların (n=124) yaklaşık yarısının obez, kalan kısmının normal kilolu olduğu ve hastaların tamamında İD bulunduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada da bizimki ile benzer şekilde İD ile yüksek MHO arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Obez olan PKOS hastalarında yüksek MHO ile yüksek BKİ, diyastolik KB ve WBC ile anlamlı ilişki bulunmuştur (76). Bu çalışmada BKİ arttıkça MHO’nun anlamlı derecede arttığı görülmüştür, bizim çalışmamızda da BKİ artışı ile MHO arasında pozitif korelasyon olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı artış yoktur, bu durum çalışmamızdaki vaka sayımızın daha yüksek olmasından kaynaklanabilir. Erkeklerde hipogonadotropik hipogonadizm olgularının inflamasyon ile ilişkisini irdeleyen ve bunu MHO ile göstermeyi amaçlayan Çadırcı ve ark.’larının çalışmasında yüksek inflamasyon düzeyinin hipogonadotropik hipogonadizm ve insülin rezistansına neden olduğu ve inflamasyonun bir göstergesi olan MHO yüksekliği ile İD arasında ilişki bulunduğu ifade edilmiştir (75). Diğer çalışmalarda olduğu gibi bizde de MHO ile İD arasında ilişki tespit edildi.

Metabolik sendrom hastalarında yapılan Uslu ve ark.’nın çalışmasında da yüksek MHO, İD ile ilişkili bulunmuştur (77). Bu çalışmada MHO ile AKŞ, WBC, BKİ arasında aynı yönlü, HDL ile ters yönlü korelasyon tespit edilmiştir. Metabolik sendromu olan hastalarda yapılan bir başka çalışmada da 394 hastadan oluşan kontrol grubuna kıyasla 377 metabolik sendrom hastasında yüksek MHO ile yüksek BKİ, bel çevresi, sistolik KB, AKŞ ve WBC değerleri ve düşük HDL değeri tespit edilmiştir (74). Mirhafez ve ark., (80) metabolik sendromlu hastalarda IL-1a, MCP-1, IL-6, TNF-a gibi sitokinlerin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu göstermiştir. Metabolik sendrom hastalarında insülin direncinin bu inflamatuvar sürecin hem gelişimi hem de ilerlemesi üzerinde aktif bir rolü vardır. İnsülin direncinin periferik dokular üzerindeki etkilerinin bir sonucu olarak, bu süreç bir kısır döngü haline gelir. Metabolik sendrom, ateroskleroz gelişimini arttıran çeşitli risk faktörlerini içerir.

Tüm bu risk faktörlerinden kaynaklanan karmaşık sürecin, inflamasyon ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı, dislipidemi (yüksek trigliserid ve düşük HDL) ve abdominal obezite düşük dereceli inflamasyon ile ilişkilidir.

Çalışmamız, insülin direncinden bağımsız olarak obez ve fazla kilolu hastalarda inflamasyon geliştiğini ve bu durumu MHO yardımıyla göstermenin mümkün olduğunu savunan bir hipotez üzerine kuruldu. İnsülin direnci olmayan obez hastalar ile insülin direnci olmayan fazla kilolu hastalar karşılaştırılarak kilonun inflamasyon üzerine etkisi olup olmadığına bakıldı. İki grup arasında MHO açısından anlamlı fark yoktu. Çalışmamızda insülin direnci olan hastalarda MHO değeri insülin direnci olmayan hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. İnsülin direnci ile yüksek MHO arasındaki anlamlı ilişki, insülin direncinin inflamasyon üzerine katkısı olduğu yönündeki literatürdeki diğer çalışmaları desteklemektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda obezitede inflamasyonu, ateroskleroza asıl provake eden faktörün insülin direnci olduğu sonucuna vardık.

Çalışmamızın kısıtlılığı; normal kilolu hasta grubu ile karşılaştırma yapılmamış olmasıdır. Obez, fazla kilolu ve normal kilolu hasta grubu ile yapılacak çalışmaların literatüre değerli sonuçlar katacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine Aralık 2019 ve Nisan 2020 tarihleri arasında başvuran fazla kilolu ve obez toplam 200 hastanın 89'u erkek (%44,50), 93'ü fazla kilolu (%46,50) ve 107'si obez (%55.50) iken 89 hastada (%44,50) insülin direnci vardı.

Hastaların yaşı 18-82 arasında değişmekte iken medyan yaş 43 yıl, erkeklerde medyan yaş 46 yıl ve kadınlarda 43 yıl olarak hesaplandı.

Erkeklerde kadın hasta grubuna göre; diastolik kan basıncı, boy, kilo, bel çevresi, bel/kalça oranı, monosit, açlık kan şekeri ve MHO daha yüksek iken kadınlarda BKİ, kalça çevresi ve HDL değerleri daha yüksekti.

Erkeklerde BKİ ile kilo, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, WBC ve monosit arasında aynı yönlü; AKŞ ile yaş ve bel çevresi arasında aynı yönlü; MHO ile kilo, bel çevresi, kalça çevresi ve WBC arasında aynı yönlü korelasyon vardı.

Kadınlarda BKİ ile yaş, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı ve insülin aynı yönlü; AKŞ ile yaş, sistolik kan basıncı, kilo, bel çevresi, kalça çevresi ve insülin arasında aynı yönlü; MHO ile WBC, monosit ve insülin arasında aynı yönlü; HDL ile BKİ, AKŞ ve MHO arasında ters yönlü korelasyon vardı.

Obez olan hastalarda bel, kalça çevresi, insülin, HOMA değerleri fazla kilolu olanlara göre anlamlı şekilde daha yüksekti.

İnsülin direnci olan hastaların sistolik KB, kilo, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, AKŞ, insülin ve MHO daha yüksek iken HDL değeri daha düşüktü.

İnsülin direnci olup obez olan hastalarda AKŞ, ve MHO, insülin direnci olmayıp obez olan hastalara göre daha yüksekti.

İnsülin direnci olup fazla kilolu hastaların boy, kilo, bel ve kalça çevresi insülin direnci olmayıp fazla kilolu olan hastalara göre daha yüksekti.

İnsülin direnci olan fazla kilolu ve obez hastalar arasında MHO açısından anlamlı ilişki bulunmamıştır.

İnsülin direnci olmayan fazla kilolu ve obez hastalar arasında MHO açısından anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamız ile ülkemiz ve dünya tıp literatürüne önemli bir katkı sağlanmıştır.



7. KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2019 sayfa no:12
2. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response?. *Curr Opin Pharmacol*. 2017;37:35-40. doi:10.1016/j.coph.2017.08.006
3. Shi C, Pamer EG. Monocyte recruitment during infection and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(11):762-774. Published 2011 Oct 10. doi:10.1038/nri3070
4. Assmann G, Gotto AM Jr. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):III8-III14. doi:10.1161/01.CIR.0000131512.50667.46
5. Endokrinoloji editör: Metin Özata 3.baskı 38.bölüm, obezite sayfa :479 , 488, 489
6. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, editors. CURRENT Medical Diagnosis & Treatment. 57 ed. United States of America McGraw Hill Education 2018: 1279-82
7. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2019
8. Gülmez, H., Kut, A., Aile, S., & Sağlık, H. (2011). Genel Tıp Dergisi Metabolik sendromu olan hastalarda visseral yağlanma oranı ve boyun çevresi arasındaki ilişki Giriş Gereç ve Yöntem, 27(1), 15–22.
9. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants [published correction appears in Lancet. 2016 May 14;387(10032):1998]. *Lancet*. 2016;387(10026):1377-1396. doi:10.1016/S0140-6736(16)30054-X
10. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/dunyada-obezitenin-gorulme-sikligi.html> (erişim tarihi: 21.04.2020).
11. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551-1556. doi:10.2337/diacare.25.9.1551
12. Hall KD, Guo J. Obesity Energetics: Body Weight Regulation and the Effects of Diet Composition. *Gastroenterology*. 2017;152(7):1718-1727.e3. doi:10.1053/j.gastro.2017.01.052
13. Bray GA. Classification and evaluation of the obesities. *Med Clin North Am*. 1989;73(1):161-184. doi:10.1016/s0025-7125(16)30697-6
14. King BM, Cook JT, Rossiter KN, Rollins BL. Obesity-inducing amygdala lesions: examination of anterograde degeneration and retrograde transport. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;284(4):R965-R982. doi:10.1152/ajpregu.00249.2002

15. Organization WH. Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation: World Health Organization; 2003.
16. Endokrinoloji editör: Metin özata 3.baskı 38.bölüm, obezite sayfa :480
17. Putignano P, Bertolini M, Losa M, Cavagnini F. Screening for Cushing's syndrome in obese women with and without polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(6):539-544. doi:10.1007/BF03345217
18. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4019-4024. doi:10.1210/jc.2004-2225
19. Canetti L, Bachar E, Berry EM. Food and emotion. *Behav Processes.* 2002;60(2):157-164. doi:10.1016/s0376-6357(02)00082-7
20. Ataş Ş, Gökbel H, Ataş E. Çocukluk döneminde obezite. *Genel tıp Dergisi.* 1997;7(1):55-61
21. Satman İ, Yılmaz MT. Dünyada ve Türkiye'de obezite epidemiyolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 2001;6: 9-12.
22. Hainerová IA, Lebl J. Treatment options for children with monogenic forms of obesity. *World Rev Nutr Diet.* 2013;106:105-112. doi:10.1159/000342556
23. Faruk Kılınç, Nevzat Gözel . Obezite ve Genetik. *Fırat Tıp Dergisi/Fırat Med J* 2018; 23: (Özel Sayı/Supp) 9-13
24. Endokrinoloji editör: Metin özata 3.baskı 38.bölüm, obezite sayfa :481
25. Hellerstein MK, Parks EJ. Obesity and Overweight. In: Gardner DG, Shobeck D; eds. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 8th ed. New York; McGrawHill; 2007. p.796-816
26. Endokrinoloji editör: Metin özata 3.baskı 38.bölüm, obezite sayfa :483
27. Orhan Y. Sencer E (editör).Şişmanlık. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. 1. Baskı.
28. Wadden AT, Stunkard AJ, editörler. Obezite Tedavisi El Kitabı. Vücut ağırlığının regülasyonu: Nöral, Endokrin ve Otokrin mekanizmalar. 1. Baskı. İstanbul: AND Yayıncılık; 2003. s.19-41.
29. Bray GA, Fister J, York DA. Neuroendocrine control of the development of obesity: understanding gained from studies of experimental animal models. *Front Neuroendocrinol* 1990; 11: 128- 181.
30. Bray GA. Peptides affect the intake of specific nutrients and the sympathetic nervous system. *Am J Clin Nutr.* 1992;55(1 Suppl):265S-271S. doi:10.1093/ajcn/55.1.265s

31. <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/t46.pdf> (erişim tarihi: 03.06.2020)
32. Lawrence J Appel M, MPH. Overweight, obesity, and weight reduction in hypertension <https://www.uptodate.com/contents/overweight-obesity-and-weight-reduction-in-hypertension>(erişim tarihi: 03.06.2020)
33. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2019 sayfa no: 20
34. http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_yayinlar/metabolik_sendrom.pdf erişim tarihi: 04.06.2020
35. Maclure KM, Hayes KC, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Willett WC. Weight, diet, and the risk of symptomatic gallstones in middle-aged women. *N Engl J Med.* 1989;321(9):563-569. doi:10.1056/NEJM198908313210902
36. Peker Agc, Dabak R, Ungan M. Birinci basamakta obezite ve gastrointestinal sistem hastalıkları. *Turkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics.* 2015;6(3):54-9.
37. Peters U, Suratt BT, Bates JHT, Dixon AE. Beyond BMI: Obesity and Lung Disease. *Chest.* 2018;153(3):702-709. doi:10.1016/j.chest.2017.07.010
38. Köktürk O, Çiftçi TU. Obezite Hipoventilasyon Sendromu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003;51(1):107-116.
39. Mork PJ, Holtermann A, Nilsen TI. Effect of body mass index and physical exercise on risk of knee and hip osteoarthritis: longitudinal data from the Norwegian HUNT Study. *J Epidemiol Community Health.* 2012;66(8):678-683. doi:10.1136/jech-2011-200834
40. Cao, J. J. (2011). Effects of obesity on bone metabolism. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 6(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/1749-799X-6-30>
41. Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi J. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth. *Horm Res.* 2007;68(5):209-217. doi:10.1159/000101538
42. Kiddy DS, Sharp PS, White DM, et al. Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990;32(2):213-220. doi:10.1111/j.1365-2265.1990.tb00857.x
43. Schrauwers C, Dekker G. Maternal and perinatal outcome in obese pregnant patients. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(3):218-226. doi:10.1080/14767050902801652
44. Majumdar A, Saleh S, Candelier CK. Failure to recognise the impact of 'moderate' obesity (BMI 30-40) on adverse obstetric outcomes. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30(6):567-570. doi:10.3109/01443615.2010.492434

45. TÜBA-Gıda BvKÖSR. <http://www.tuba.gov.tr/tr/yayinlar/suresiz-yayinlar/raporlar/tuba-gida-beslenme-ve-kanserin-onlenmesi-sempozyumu-raporu> (erişim tarihi: 12.06.2020)
46. Dodson G, Steiner D. The role of assembly in insulin's biosynthesis. *Curr Opin Struct Biol.* 1998;8(2):189-194. doi:10.1016/s0959-440x(98)80037-7
47. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev.* 2005;26(2):19-39.
48. Tutar, E., Karakas, A., Boran, P., Berk, B., & Bayar Guven, S. (2013). Donohue Syndrome (Leprechaunism): A Case Report. *Tuberculin Skin Test in Children*, 12(4), 189–192. <https://doi.org/10.5222/j.child.2012.189>
49. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/rabson-mendenhall-syndrome> (erişim tarihi: 18.06.2020)
50. Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner RC. Comparison of tests of beta-cell function across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetes.* 1999;48(9):1779-1786. doi:10.2337/diabetes.48.9.1779
51. Yenigün M (Editör). İnsülin direnci ve ölçüm metodları. In: Altuntaş Y. Her yönüyle diabetes mellitus. 2nci Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2001:839-52.
52. Caro JF. Clinical review 26: Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(4):691-695. doi:10.1210/jcem-73-4-691
53. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1487-1495. doi:10.2337/diacare.27.6.1487
54. Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2000;23(1):57-63. doi:10.2337/diacare.23.1.57
55. Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS, et al. Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and beta-cell function in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):401-411. doi:10.1007/BF00280882
56. Krudys KM, Kahn SE, Vicini P. Population approaches to estimate minimal model indexes of insulin sensitivity and glucose effectiveness using full and reduced sampling schedules. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291(4):E716-E723. doi:10.1152/ajpendo.00346.2005
57. Cobelli C, Ruggeri A. A reduced sampling schedule for estimating the parameters of the glucose minimal model from a labeled IVGTT. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1991;38(10):1023-1029. doi:10.1109/10.88447

58. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979;237(3):E214-E223. doi:10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214
59. Starke AA. Determination of insulin sensitivity: methodological considerations. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;20 Suppl 11:S17-S21. doi:10.1097/00005344-199200111-00003
60. Auffray C, Sieweke MH, Geissmann F. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:669-692. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132557
61. Ghattas A, Griffiths HR, Devitt A, Lip GY, Shantsila E. Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis: where are we now?. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(17):1541-1551. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.043
62. Litman GW, Cannon JP, Dishaw LJ. Reconstructing immune phylogeny: new perspectives. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(11):866-879. doi:10.1038/nri1712
63. Ronsein GE, Vaisar T. Inflammation, remodeling, and other factors affecting HDL cholesterol efflux. *Curr Opin Lipidol.* 2017;28(1):52-59. doi:10.1097/MOL.0000000000000382
64. Iqbal F, Baker WS, Khan MI, et al. Current and future therapies for addressing the effects of inflammation on HDL cholesterol metabolism. *Br J Pharmacol.* 2017;174(22):3986-4006. doi:10.1111/bph.13743
65. Murphy AJ, Chin-Dusting JP, Sviridov D, Woollard KJ. The anti inflammatory effects of high density lipoproteins. *Curr Med Chem.* 2009;16(6):667-675. doi:10.2174/092986709787458425
66. Çağdaş M, Karakoyun S, Yesin M, et al. The Association between Monocyte HDL-C Ratio and SYNTAX Score and SYNTAX Score II in STEMI Patients Treated with Primary PCI. *Acta Cardiol Sin.* 2018;34(1):23-30. doi:10.6515/ACS.201801_34(1).20170823A.
67. Kanbay M, Solak Y, Unal HU, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(8):1619-1625. doi:10.1007/s11255-014-0730-1
68. Dincgez Cakmak B, Dundar B, Ketenci Gençer F, Aydın BB, Yildiz DE. TWEAK and monocyte to HDL ratio as a predictor of metabolic syndrome in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology.* 2019;35(1):66-71.
69. Enhos A, Cosansu K, Huyut MA, Turna F, Karacop E, Bakshaliyev N, et al. Assessment of the relationship between monocyte to high-density lipoprotein ratio and myocardial bridge. *Arquivos brasileiros de cardiologia.* 2019;112(1):12-17.

70. Kızılgül M, Çalışkan M, Uçan B, Beysel S, Takır M, Sencar E, et al. Monocyte to HDL Cholesterol Ratio and its association with cardio-metabolic risk factors in Primary Hyperparathyroidism. *Medeniyet Medical Journal*. 2018;33(2):94-99.
71. Onalan E. The relationship between monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and diabetic nephropathy. *Pak J Med Sci*. 2019;35(4):1081-86.
72. Tekkesin Aİ, Hayıroğlu Mİ, Zehir R, Türkkan C, Keskin M, Çinier G, et al. The use of monocyte to HDL ratio to predict postoperative atrial fibrillation after aortocoronary bypass graft surgery. *North Clin Istanbul*. 2017;4(2):145-50.
73. Wu T-T, Zheng Y-Y, Chen Y, Yu Z-X, Ma Y-T, Xie X. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio as long-term prognostic marker in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Lipids in Health and Disease*. 2019;18(1):180.
74. Battaglia S, Scialpi N, Berardi E, Antonica G, Suppressa P, Diella FA, et al. Gender, BMI and fasting hyperglycaemia influence Monocyte to-HDL ratio (MHR) index in metabolic subjects. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231927-e27.
75. Çadircı K, İsra O, Tuba U, KESKİN H, ÇARLIOĞLU A, ARIKAN Ş. Monocyte to HDL-Cholesterol Ratio in Male with Hypogonadotropic Hypogonadism. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*. 52(2):128-32.
76. Usta A, Avci E, Bulbul CB, Kadi H, Adali E. The monocyte counts to HDL cholesterol ratio in obese and lean patients with polycystic ovary syndrome. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018;16(1):34.
77. Uslu AU, Sekin Y, Tarhan G, Canakcı N, Gunduz M, Karagulle M. Evaluation of monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in the presence and severity of metabolic syndrome. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018;24(5):828-33.
78. Pençe HH, Aktaş HŞ. Diyabetik Nöropatisi Olan Kişilerde Monosit/HDL Kolesterol Oranı ile Kardiyovasküler Risk Arasındaki İlişki. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*. 4(4):526-38
79. Yılmaz M, Kayañççek H. A New Inflammatory Marker: Elevated Monocyte to HDL Cholesterol Ratio Associated with Smoking. *J Clin Med*. 2018;7(4):76.
80. Mirhafez SR, Pasdar A, Avan A, et al. Cytokine and growth factor profiling in patients with the metabolic syndrome. *Br J Nutr*. 2015;113(12):1911–1919.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Nihal DEDE BAĞCI

Doğum yeri ve tarihi : Ankara – 04.01.1991

Uyruğu : T.C.

Medeni durumu : Evli

İletişim adresi ve telefonu : nihaldede04@gmail.com tel: 05544831987

Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2009-2015 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

2005-2009 Ankara Atatürk Lisesi

1998-2005 Çizmeci İlköğretim Okulu

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2015-2016 Pratisyen Hekim

2016-2020 Araştırma Görevlisi

IV- Mesleki Deneyimi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar : TİHUDUM

9. EKLER

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Açıklama		
	SIGORTA					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU					
	İLAN					
	YILLIK BİLDİRİM					
	SONUÇ RAPORU					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ					
	DİĞER:					

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E1/157/2019	Tarih: 21.11.2019	Açıklama
	Yukarıda bilgileri verilen Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nden Uzm. Dr. Selma Karaahmetoğlu sorumluluğunda yapılması planlanan ve Dr.Nihal Dede Bağcı'nın tezi olan "Obez Veya Fazla Kilolu Bireylerde Monosit /HDL Oranı İnsülin Rezistansından Bağımsız Bir İnflamatuvar Belirteç midir?" isimli klinik araştırma 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 toplanıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Hürrem BODUR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl. Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Tıbbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Doğan UNCÜ	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet Numan ALP	Göz Hastalıkları	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Mehmet Salih KAYA	Fizyoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Ertekin Utku ÜNAL	Kalp Damar Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Afşin Emre KAYIPMAZ	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hatice SELÇUK	Kardiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Seyhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Berrak Gümüşkaya ÖCAL	Patoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Birol KORUKLUOĞLU	Genel Cerrahi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Hesna BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Avukat İsmail BAŞDAŞ	Hukuk	Ankara Barosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Çiğdem KOCAMAN	Mühendis	İşletmeci	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza: