

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**44-61 YAŞ GRUBU TÜRK KADINLARINDA  
SERUM C-REAKTİF PROTEİN SEVİYESİNİN  
BELİRLEYİCİLERİ**

**Dr. Zeynep Dilek Aydın**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
GERİATRİ BİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF DR M. NUMAN TAMER**

**2010- ISPARTA**

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**44-61 YAŞ GRUBU TÜRK KADINLARINDA  
SERUM C-REAKTİF PROTEİN SEVİYESİNİN  
BELİRLEYİCİLERİ**

**Dr. Zeynep Dilek Aydın**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
GERİATRİ BİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF DR M. NUMAN TAMER**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi  
tarafından 1305-TU06 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**2010- ISPARTA**

Tıp Fakültesi Dekanlığına,

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma,  
aşağıdaki jüri tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Uzmanlık Tez Savunma Tarihi: 9.3.2010

Tez Danışmanı : Prof Dr M. Numan Tamer, Süleyman Demirel Üniversitesi

Üye : Prof Dr Mehmet İşler, Süleyman Demirel Üniversitesi

Üye : Prof Dr M. Tuğrul Sezer, Süleyman Demirel Üniversitesi

Üye : Doç Dr M. Cem Koçkar, Süleyman Demirel Üniversitesi

Üye : Doç Dr Mehmet Şahin, Süleyman Demirel Üniversitesi

ONAY: Bu uzmanlık tezi, Fakülte Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Dekan

Prof Dr Yıldırım Songür

## ÖNSÖZ

Menopoz Sağlık ve Yaşam Biçimi Projesinin gerçekleştirilmesinde ve tez çalışmam boyunca her türlü desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. M. Numan TAMER, Prof. Dr. Mehmet İŞLER, Prof. Dr. M. Tuğrul SEZER, Prof. Dr. Yıldırım SONGÜR, Doç. Dr. Ş. Ercan TUNÇ, Doç. Dr. Mehmet ŞAHİN, Doç. Dr. M. Cem KOÇKAR, Yrd. Doç. Dr. Emine Güçhan ALANOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Banu KALE KÖROĞLU ve Yrd. Doç. Dr. Altuğ ŞENOL'a; projenin yürütülmesinde emeği geçen İç Hastalıkları Asistanları Dr. Sefa KIZTANIR ve Dr. Bülent KAYA'ya; laboratuvar çalışmalarında emeği geçen, Prof. Dr. Hüseyin VURAL, Dr. Medine CUMHUR CÜRE ve Dr. Nigar YILMAZ'a; vücut kompozisyon verilerinin elde edilmesinde emeği geçen Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Mustafa YILDIZ ve Yrd. Doç. Dr. S. Süreyya ÇERÇİ'ye; çalışma hemşireleri Emine ALTUN, Gülay YÜKSEL, Emel BARAN ve Meral YÜKSEL'e; çalışma yardımcı personeli Hatice ÇELİK, Nurgül ÇAĞLAR ve Halil KARAKOÇ'a ; projeyi destekleyen TÜBİTAK ve Süleyman Demirel Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimine; SDÜTF'si Dekanlığı ve Başhekimliğine; ve sevgi ve desteğiyle yanımda olan ve fedakarlıktan kaçınmayan aileme sevgi ve şükranlarımı sunarım.

**Dr. Z. Dilek Aydın**

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b>	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>ii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b>iv</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>v</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>vi</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. C-Reaktif Protein'in Temel Özellikleri	3
2.2. Serum CRP seviyesi, KVH ve Diğer Kronik Hastalıklar	3
2.3 CRP'nin Kardiyovasküler Hastalıklar ile İlişkinin Mekanizması	5
2.4 Serum CRP Seviyesinde Mevsimsel ve Uzun Dönem Varyasyon	5
2.5 Etnik Köken ve Serum CRP Seviyesi	6
2.6 Yaş ve Serum CRP Seviyesi	7
2.7 Sigara Tüketimi ve Serum CRP Seviyesi	8
2.8 Alkol Tüketimi ve Serum CRP Seviyesi	10
2.9 Sosyoekonomik Faktörler ve Serum CRP Seviyesi	10
2.10 Cinsiyet, Reprodüktif Faktörler ve Serum CRP Seviyesi	11
2.11 Antropometrik Faktörler ve Serum CRP Seviyesi	12
2.12 İlaçlar ve Serum CRP Seviyesi	16
2.13 Serum CRP Seviyesini Etkileyen Diğer Faktörler	16
<b>3. MATERYAL ve METOD</b>	<b>17</b>
3.1. Çalışma Tasarımı ve Katılımcı Özellikleri	17
3.2. C-Reaktif Protein Seviyelerinin Değerlendirilmesi	18
3.3 Antropometrik Ölçümler	18
3.3.1 Basit Antropometrik Ölçümler	18

3.3.2 DEXA ile Vücut Yağ Oranının Hesaplanması	19
3.3.3 Karaciğer Yağlanması Değerlendirilmesi	19
3.4 Anket İçeriği ve İlgili Değişkenler	19
3.4.1. Demografik ve sosyoekonomik faktörler	19
3.4.2. Antropometrik faktörler	20
3.4.3. Reprodüktif faktörler ve sağlıkla ilişkili diğer faktörler	20
3.4.4. Yaşam biçimi ile ilgili faktörler	21
3.4.5. Mevsimsel varyasyon	21
3.5. İstatistiksel Analiz	21
<b>4. BULGULAR</b>	<b>23</b>
4.1. Tanımlayıcı Analizler	23
4.2. Serum CRP Seviyesi İçin Regresyon Analizleri ve Mevsimsel Varyasyon	26
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ</b>	<b>31</b>
5.1. Temel Bulgular	31
5.2. Çalışmanın Kuvvetli ve Zayıf Yönleri	32
5.3. Çalışma Örnekleminde Serum CRP Seviyesi ve Diğer Özellikler	33
5.4. Antropometrik Faktörlerin Serum CRP Seviyesi ile İlişkisi	37
5.5. Mevsimsel Değişim ve Serum CRP Seviyesi	39
5.6. Sigara Tüketiminin Serum CRP Seviyesi ile İlişkisi	40
5.7 Yaşın Serum CRP Seviyesi ile İlişkisi	41
5.8 Diğer Faktörlerin Serum CRP Seviyesi ile İlişkisi	41
5.9 Sonuç	42
<b>6. ÖZET</b>	<b>44</b>
<b>7. SUMMARY</b>	<b>45</b>
<b>8. KAYNAKLAR</b>	<b>46</b>
<b>EK: MENOPOZ VE SAĞLIK ÇALIŞMASI ANKET KİTAPÇIĞI</b>	<b>56</b>

**TABLULAR DİZİNİ**

Tablo 1. Menapoz Sağlık ve Yaşam Biçimi Çalışması Dahil Olma ve Dışlanma Kriterleri	17
Tablo 2. CRP Seviyesi ve Sosyodemografik, Reprodüktif ve Sağlıkla İlişkili Faktörlerin Dağılımı	24
Tablo 3. Antropometrik Faktörlerin Dağılımı	24
Tablo 4. Kan verme tarihlerinin aylara göre dağılımı	26
Tablo 5. Sosyodemografik, Reprodüktif ve Sağlıkla İlişkili Faktörlerin CRP Seviyesi ile İlişkisi	26
Tablo 6. Antropometrik Faktörlerin CRP Seviyesi ile İlişkisi	27
Tablo 7. Kan Verilen Ayların CRP Seviyesi ile İlişkisi	28
Tablo 8. Çok Değişkenli Regresyon Analizleri	29

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Aylara Göre Ortalama CRP Seviyesi ve % 95 Güven Aralığı

30



**KISALTMALAR**

<b>AHA/CDC</b>	: American Heart Association /Centers for Disease Control
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>AS</b>	: Ateroskleroz
<b>BKİ</b>	: Beden Kitle İndeksi
<b>BKO</b>	: Bel-Kalça Oranı
<b>ÇDA</b>	: Çok Değişkenli Analiz
<b>DEXA</b>	: Dual Energy X-Ray Absorptiometry
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>HRT</b>	: Hormon Replasman Tedavisi
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>KVH</b>	: Kardiyovasküler Hastalık
<b>NHANES</b>	: National Health and Nutrition Examination Survey
<b>TDA</b>	: Tek Değişkenli Analiz
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tumor Necrosis Factor alpha
<b>USPSTF</b>	: United States Preventive Services Task Force
<b>VYO</b>	: Vücut Yağ Oranı

## 1. GİRİŞ

Günümüzde düşük dereceli kronik bir enflamatuvar durumun, ateroskleroz ve kronik hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynadığına dair kanıtlar giderek artmaktadır. Kronik enflamasyonun rol oynadığı düşünülen hastalıklar arasında sadece aterosklerotik vasküler hastalıklar değil artan yaşla sıklığı arttığı bilinen diabetes mellitus (DM) (1), hipertansiyon (HT) (2), kalp yetmezliği (3), atrial fibrilasyon (4), kognitif kayıplar (5), osteoporoz (6) ve kırıklar (7) gibi diğer kronik sorunlar da yer almaktadır. Ayrıca yaşlıda serum C-Reaktif protein (CRP) değerlerinin mortalite açısından da öngördürücü olduğu bildirilmiştir (8).

Enflamatuvar belirteçler arasında üzerinde en fazla çalışma yapılmış olanı CRP'dir. CRP, enfeksiyonlar, doku yıkımı, bağ doku hastalıkları gibi enflamatuvar durumlarda 1000 kat artabilir. Bu gibi durumların dışlandığı bireylerde CRP kan seviyelerinin yeni gelişen kardiyovasküler olaylar için bağımsız öngördürücü değeri geniş çalışmalarda gösterilmiştir (9, 10).

Kadınlarda serum CRP seviyesinin yaşla ilişkisine dair sonuçlar çelişkilidir. Yapılmış çalışmaların bir çoğunda serum CRP seviyesinin yaşla arttığı bildirilmiş (11-16), bazılarında ise yaşla ilişki bulunamamıştır (17, 18). Kadınlarda yaşla kardiyovasküler hastalıkların artışı izah edebilecek bir faktör olarak menopozun da serum CRP seviyesi ile ilişkisi incelenmiş fakat genel olarak menopozun serum CRP seviyesi üzerine bir etkisi gösterilememiştir (19, 20).

Serum CRP seviyesinin stabilitesini inceleyen çalışmalarda, 12 yıl ve 2,7 yıl aradan sonra tekrarlayan ölçümlerde 0,59 ve 0,78 gibi yüksek korelasyon katsayıları bildirilmiştir (21, 22) ve genel olarak önemli mevsimsel varyasyon göstermediği varsayılmaktadır (23). Bununla birlikte CRP seviyesinde mevsimsel varyasyon az sayıda çalışmada incelenmiştir ve sonuçlar çelişkilidir (17, 24- 29).

Serum CRP seviyesini etkileyen diğer faktörler arasında antropometrik, sağlıkla ilişkili, reproduktif, sosyoekonomik, psikososyal ve yaşam biçimi ile ilgili unsurlar sayılabilir.

Antropometrik faktörler, CRP seviyesini etkilediği en iyi bilinen faktörler arasında yer almaktadır. Hem genel obezite göstergelerinin [beden kitle indeksi (BKİ), vücut yağ oranı (VYO)] ve hem de viseral obezite göstergelerinin (bel çevresi, abdominal yağ dokusu ve karaciğer yağlanması) artmış serum CRP seviyesi ile ilişkisi bir çok çalışmada gösterilmiştir (11, 30- 33). Ayrıca yaşam sürecinin farklı dönemlerinde yapılan antropometrik ölçümler yaşamın daha sonraki yıllarında dahi CRP seviyesini etkilemektedir (15, 34). Diğer yandan antropometrik faktörlerdeki değişimler de, örneğin kilo değişimleri, gerek yakın zaman, gerekse uzun zaman

içinde değerlendirildiğinde serum CRP seviyesini etkileyebilmektedir (22, 34- 37). Bununla birlikte uzak ve yakın geçmişe yönelik antropometrik değerlendirmelerin serum CRP seviyesi ile ilişkileri birbirinden bağımsız olarak incelenmemiştir.

Bu çalışmada Isparta Menopoz ve Sağlık Çalışması katılımcılarında (1) yaş ve menopozun, (2) antropometrik faktörlerin, ve (3) mevsimsel faktörlerin serum CRP seviyesi üzerine etkilerinin, CRP seviyesini etkileyebilecek diğer (sosyoekonomik, sağlıkla ilişkili ve yaşam tarzına dair) faktörleri de dikkate alarak incelenmesi amaçlanmıştır. Bu faktörlerden özellikle antropometrik faktörlerin serum CRP seviyesi üzerine etkileri ayrıntılı olarak ele alınmış; antropometrik faktörler, santral ve genel obezite ölçütleri, yakın ve uzak geçmişe yönelik obezite ölçütleri ve statik ve dinamik antropometrik ölçütler olarak incelenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 C-Reaktif Protein'in Temel Özellikleri:

CRP, interlökin-6 (IL-6) kontrolünde karaciğer tarafından sentezlenen, bir akut faz reaktanıdır. Pentamerik bir yapısı olan CRP, beş identik non-glikolize 23 kd sübünitten oluşmaktadır (38). CRP, ismini Streptococcus Pneumoniae'nin C-polisakkaridini çöktürebilme kapasitesi nedeniyle almıştır. İlk tanımlanmış olan akut faz reaktanıdır ve enflamasyon ve doku hasarı için son derece duyarlı bir belirteçtir. Sadece 18 saat olan kısa plazma yarı ömründen ötürü, plazma CRP konsantrasyonunun en önemli belirleyicisi kendi sentez hızıdır (39).

CRP serum konsantrasyonları cerrahi, travma, enfeksiyon gibi akut inflamatuvar olaylar sırasında 1000 kat artış gösterebilmektedir. Sürengen CRP yükseklikleri otoimmün hastalıklar ve malinite gibi kronik hastalık durumlarında gözlenebilir. CRP geleneksel olarak enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıkların klinik monitorizasyonunda faydalı olmakta, bu amaç için 3-5 mg/L'nin üzerini tespit edebilen ölçüm yöntemleri kullanılmaktadır.

1990'lı yılların ortalarında, eskiden beri kullanımda olan analiz yöntemlerinden çok daha duyarlı olan yöntemlerin kullanıma girmesiyle önceden normal kabul edilen serum CRP varyasyonlarının bile gelecekteki kardiyovasküler hastalık (KVH) için kuvvetli bir öngördürücü olduğu anlaşılmıştır (38). Geçmişte serum CRP'sinin tek kaynağı olarak karaciğer dokusu düşünülmüş olmakla birlikte, günümüzde aterosklerotik lezyonlar, koroner arter düz kas hücreleri, aort endotel hücreleri ve adipositlerin de CRP ekskresyonuna katkıları olduğu gösterilmiştir (40).

### 2.2 Serum CRP seviyesi, KVH ve Diğer Kronik Hastalıklar:

Günümüzde kronik enflamasyon ateroskleroz gelişiminin önemli bir bileşeni olarak kabul edilmektedir (10, 41). Aynı zamanda CRP seviyesi endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir (42, 43). Her ne kadar bazı negatif sonuçlar bulunsa da (44), yakın tarihli bir çok çalışmada CRP, görünürde sağlıklı olan kadın ve erkeklerde ilerde gelişen koroner arter, serebrovasküler ve

periferik arter hastalıkları için öngördürücü bulunmuştur (45-50). CRP aynı zamanda akut koroner sendromu ya da stabil anjinası olan, perkutan koroner girişim yapılan hastalarda da ilerde gelişecek olayları öngörebilmektedir (9, 10, 51).

CRP ve KVH arasındaki ilişkinin tutarlılığını dikkate alarak Amerikan Kalp Birliği/Hastalık Kontrol Merkezi (American Heart Association- /Centers for Disease Control-AHA/CDC) CRP'nin risk sınıflandırmasında kullanımına yönelik önerilerde bulunmuştur (52). Buna göre, düşük, orta ve yüksek riskli bireyleri KVH riskine göre gruplandırmak için <1mg/L, 1-3mg/L, >3 mg/L eşik değerleri önerilmiştir. Bununla birlikte bu risk sınıflaması büyük oranda beyaz Avrupalıların verilerine dayanmaktadır ve CRP'nin kardiyovasküler risk belirlemede rolünün diğer ırklarda daha iyi aydınlatılması gerekmektedir (52).

Reykjavik'te bir doğum kohortunun takibi ile 2459 kalp hastası ve 3969 kontrol vaka üzerinde yapılan bir analizde CRP seviyesinin koroner arter hastalığı (KAH) riskini belirlemede orta derecede kuvvetli bir belirteç olduğu bildirilmiştir (21). Bu çalışmaya göre serum CRP seviyesi KVH riskini öngörmeye total kolesterol, sigara tüketimi ve sistolik kan basıncı ölçümlerinin arkasından gelmektedir. Bu çalışma verileri de dahil edilerek yapılan metaanalizde CRP'nin bir risk öngördürücüsü olarak önemi her iki cinsiyette de gösterilmiştir (21).

Son olarak 2009 yılında yayınlanan 2 yeni sistematik derleme Serum CRP seviyelerinin KVH öngördürücüsü olarak değerini incelemiştir. İngiltere'den Shah ve arkadaşlarının yapmış olduğu sistematik derleme, CRP'nin KAH ile ilişkisinin istikrarlı bir şekilde ortaya konduğunu, fakat CRP ölçümünün risk tahminlerinin daha yararlı hale gelmesi için ek katkısının genellikle küçük ve değişken olduğunu bildirmişlerdir (53). "USPSTF" (United States Preventive Services Task Force) için yapılmış olan diğer metaanalizde de serum CRP seviyesinin KAH için bağımsız bir öngördürücü olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca bu çalışmada CRP seviyesindeki değişimleri KAH'dan primer korunma ile ilişkilendiren verilerin kısıtlı olduğu, fakat CRP'nin global risk skoruna eklenmesi ile oluşacak risk reklasifikasyonuna dair kanıtların umut verici olduğu bildirilmiştir (54).

Beyaz ırk dışında yapılan çalışmalarda da serum CRP seviyesinin DM ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğunu gösteren sonuçlar elde edilmiştir (55- 59).

Ülkemizde Onat ve arkadaşlarının 2001 ve 2008 yılında yayınladıkları TEKHARF çalışmasının kesitsel (13) ve prospektif (60) sonuçlarına göre, serum CRP seviyesi toplumumuzda KAH için yerleşmiş KVH risk faktörlerinden bağımsız bir öngördürücüdür. Yüksek CRP seviyelerinin aynı zamanda prospektif olarak gelişen dislipidemi, hipertansiyon, metabolik sendrom ve DM için de öngördürücü olduğu bulunmuştur (60).

Bazı çalışmalarda CRP kardiyovasküler hastalıklar için kadınlarda erkeklerden daha kuvvetli bir öngördürücü olarak bulunmuştur (13, 49). TEKHARF çalışmasının 2001 yılı kesitsel analizlerinde, CRP'nin kadınlarda daha kuvvetli bir öngördürücü olduğu bildirilmiş olmasına rağmen (13), bu bulgu 2008 yılı prospektif analizlerinde bildirilmemiştir (60).

Serum CRP seviyesi KAH dışında, mortalite artışı (8, 51), demans (5, 51), kalp yetmezliği (3, 51) ve kalp yetmezliğinin derecesi (8) ile de ilişkilidir; DM ve HT gibi kardiyovasküler riskin arttığı durumlarla hem prospektif (1,2) hem de kesitsel çalışmalarda (17, 61) ilişkili bulunmuştur. Ayrıca daha kısıtlı sayıda çalışmada serum CRP seviyesinin barsak kanseri, romatoid artrit ve katarakt gibi hastalıkların gelişimini öngörebileceği bildirilmiştir (51).

### **2.3 CRP'nin KVH ile İlişkinin Mekanizması:**

CRP'nin aterosklerotik süreçte nasıl bir rol oynadığı tam olarak anlaşılmamışsa da bu konuda birtakım senaryolar ortaya atılmıştır.

CRP enflamasyon için genel bir gösterge olmanın yanında endotel hücreler üzerinde proenflamatuvar etkiler de göstermektedir (62). CRP endotelyal nitrik oksid sentaz üzerinde doza bağlı bir azalma sağlayarak, ateroskleroza neden olabilir (63). Monosit kemotaksisini uyarmasının yanısıra (64), CRP nativ LDL'nin opsonizasyonuna neden olarak makrofojlardan alımına aracılık edebilir (65). CRP aynı zamanda kompleman sistemini aktive ederek enflamasyon ve trombozu tetikleyip ateroskleroza katkıda bulunabilir (66). Dolayısıyla yüksek CRP değerleri artmış aterosklerotik yük ve/veya plak rüptür ve trombozuna artmış bir yatkınlığı temsil ediyor olabilir (67). CRP'in aterosklerotik süreçte rolüne dair mekanizmalar bir çok derlemede ayrıntılı olarak ele alınmıştır (38, 68, 69).

### **2.4 Serum CRP Seviyesinde Mevsimsel ve Uzun Dönem Varyasyon:**

On iki yıl ara ile kan örnekleri alınan 379 İzlandalı bireyde serum CRP seviyesi için kişiye özgü korelasyon katsayısı 0,59 (%95 güven aralığı 0,52-0,66) bulunmuştur (21). Bu süre

içinde CRP seviyesindeki stabilite, kan basıncı ve total kolesterol değerlerinin stabilitesine benzer görünmektedir ve bu bulgu CRP'nin uzun dönem riski belirlemede uygun bir belirteç olduğu görüşünü desteklemektedir (21). Diğer bir çalışmada Barinas-Mitchell ve arkadaşları 50 kadında ortalama 2,7 yıl ara ile tekrarlanan CRP ölçümlerinde de yüksek korelasyon bulmuşlardır ( $r=0,78$ ) (22).

Serum CRP seviyesinde mevsimsel varyasyon varlığını inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir ve bu konu nispeten daha az sayıda çalışmada incelenmiştir (70). Serum CRP seviyesinde anlamlı mevsimsel varyasyon varlığını bildiren en az 3 çalışmada CRP seviyesi kış aylarında artmaktadır (17, 25, 26). İlginç olarak mevsimsel varyasyonun anlamlı bulunmadığı bir çalışmada kadın ve erkeklerde mevsimsel varyasyon paterninde farklılık olduğu ve kadınlarda elde edilen sinüs eğrisinin maksimum noktasının kışın (Aralık ayında), minimum noktasının yazın (Haziran ayında) izlendiği bildirilmiştir (27). Fröhlich ve arkadaşlarının hem kesitsel hem de prospektif verilere dayanan çalışmasında, 8 erkek ve 8 kadın prospektif olarak 12 ay boyunca; kesitsel çalışmaya dahil edilen bireyler Ağustos ve Eylül aylarına ait veriler olmadan 10 aylık bir dönem içinde incelenmiştir (28). Çalışmada anlamlı bir mevsimsel varyasyon tespit edilmemiştir fakat çalışmanın prospektif verilerinin az sayıda denekten elde edilmiş olması ve kesitsel verilerin yetersiz bir zaman dilimini yansıtması önemli kısıtlılıklarıdır. Rudnicka ve arkadaşları 9377 erkek ve kadından oluşan bir örneklem üzerinde hemostatik ve enflamatuvar belirteçlerin mevsimsel varyasyonunu incelemiş ve CRP'de diğer değişkenlerdeki kadar kuvvetli olmayan "sınırdaki" bir varyasyon bildirmiştir (29). Bu çalışmada da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da serum CRP seviyesi kış aylarında daha yüksek, yaz aylarında daha düşük görünmektedir.

Serum CRP seviyesindeki mevsimsel varyasyonun temelinde yatan nedenler tam olarak bilinmemekle birlikte kış aylarında enfeksiyonlarda gözlenen artışın buna katkısı olabilir (26). Ayrıca kışın hava kirliliği ve D vitamini seviyesindeki değişimlerin de bu varyasyona katkısı olabilir, fakat çalışmalar bu etmenlerin etkisini gösterememiştir (71, 72).

## **2.5 Etnik Köken ve Serum CRP Seviyesi:**

Bir çoğu gelişmiş ülkelerde yapılmış topluma dayanan çalışmalarını inceleyen yakın tarihli bir sistematik derlemede Afrika, Güney Asya ve İspanyol kökenlilerde Avrupa kökenlilere göre

daha yüksek; Çin ve Japon kökenlilerde ise daha düşük CRP seviyeleri olduğu sonucuna varılmıştır (73).

Sadece kadınlarda yapılmış farklı çalışmalarda da etnik köken serum CRP seviyesi ile ilişkili bulunmuştur (18, 22, 30, 74). Ford ve arkadaşlarının NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 1999-2000 katılımcıları üzerinde yaptıkları kesitsel bir analizde Meksika kökenli Amerikalı kadınlarda serum CRP seviyeleri beyazlardan daha yüksek bulunmuştur (18). ABD’de (Amerika Birleşik Devletleri) SWAN çalışmasına katılan 3514 kadın üzerinde yapılan kesitsel bir analizde serum CRP seviyesi Afrika kökenli Amerikalılarda en yüksek (3,2 mg/L) bulunmuş; bunu İspanyol kökenliler (2,3 mg/L), beyazlar (1,5 mg/L), Çin (0,7 mg/L) ve Japon kökenliler (0,5 mg/L) izlemiştir (30). Yine ABD “Women’s Health Study” katılımcılarında en yüksek CRP seviyeleri yine zenci kadınlarda (2,96 mg/L) bulunmuş, beyaz kadınlarda CRP seviyesi 2,02 mg/L, İspanyol kökenlilerde 2,06 mg/L ve Asya kökenlilerde 1,12 mg/L olduğu bulunmuştur (74).

Etnik kökene bağlı farklılıkların bir kısmını BKİ (30, 74, 75) ve bel çevresi (75) gibi antropometrik farklılıkların kısmen açıkladığı bildirilmiş olmakla birlikte, bu farklılıkların kısmen genetik faktörlere bağlı olduğunu düşündüren çalışmalar da bulunmaktadır (76-79).

TEKHARF çalışması verilerininin 2001 yılı analizine göre 30 yaş üstü Türk erkek (n=524) ve kadınlarında (n=522) serum CRP seviyeleri sırasıyla 1,9 ve 2,0 mg/L; ayrıca kadınlarda 30 yaş üstü 10 yıllık dilimlerde ortalama serum CRP seviyeleri 30-39 yaş grubunda 1,05 mg/L, 40-49 yaş grubunda 1,66 mg/L, 50-59 yaş grubunda 2,99 mg/L, 60-69 yaş grubunda 3,0 mg/L ve >70 yaş grubunda 2,72 mg/L bulunmuştur (13). Yine TEKHARF çalışması verilerininin 2008 yılı analizlerinde, yaş ortalaması 50 olan, n=1270 erkek ve n=1320 kadında ortalama serum CRP seviyesi 1,77 ve 2,03 mg/L bulunmuştur (60). İsviçre’de yaşayan, 35-64 yaşları arasında, Türk, İran kökenli ve İsviçreli kadınlarda yapılan bir çalışmada serum CRP seviyesi Türk kadınlarında en yüksek bulunmuştur (Türklerde 3,73 mg/L, İranlı kadınlarda 2,68 mg/L, İsviçreli kadınlarda 2,20 mg/L) (80).

## **2.6 Yaş ve Serum CRP Seviyesi:**

Kadınlarda serum CRP seviyesi ile yaş arasında bazı çalışmalarda pozitif bir ilişki tespit edilirken (11-16), bu ilişki bazı çalışmalarda tespit edilmemiştir (17, 18). Nazmi ve arkadaşlarının



Brezilya'dan bir örneklem üzerinde yaptıkları analizde yaş ve CRP arasındaki ilişki diğer faktörlerden bağımsız olarak önemini korumuştur (11). Bu bulguların aksine genç erişkinlerde (24-39 yaş) yapılan bir çalışmada erkeklerde CRP seviyesinin yaşla arttığı fakat kadınlarda bu yaş döneminde CRP seviyesinin azaldığı bildirilmiştir (67).

Imhof ve arkadaşları Avrupalı sağlıklı bireylerde geniş bir yaş aralığında CRP değişimini incelemişler; Batı Almanya, Fransa ve İskoçya'dan 25-74 yaşlarında 13527 katılımcıda, 45 yaş üstündekilerde, 45 yaş altına göre ortalama CRP seviyesinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (erkeklerde 1,7 karşın 1,2 mg/L, HRT (hormon replasman tedavisi) ya da oral kontraseptif kullanmayan kadınlarda 1,1 karşın 0,6 mg/L) (81). Pieroni ve arkadaşları da 19-65 yaş aralığında hem erkek hem de kadınlarda yaş ve serum CRP seviyesi arasında pozitif bir ilişki tespit etmişlerdir (16).

Kadın ve erkeklerin ayrı ayrı incelendiği çalışmalarda (61) serum CRP seviyesinde yaşla olan artış erkeklerde kadınlardan daha belirgin görünmektedir. Avustralyalı 2248 kadın ve 1761 erkeğin dahil olduğu Hung ve arkadaşlarının çalışmasında, CRP seviyesinin kadınlarda 60'lı yaşlara kadar arttığı ve bundan sonra plato çizdiği gözlenmiştir (61).

Bulgular orta yaş döneminde, gençlik dönemine göre serum CRP seviyesinin artmış olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmalar arasında çelişkili bulgular dar bir yaş grubunun incelenmiş olması ile ilişkili olabilir.

## **2.7 Sigara Tüketimi ve Serum CRP Seviyesi:**

Sigara tüketenlerde daha yüksek serum CRP seviyeleri bir çok çalışmada sadece erkeklerde bildirilmiştir (67) (81). Hem kadın hem de erkeklerin dahil edildiği çalışmaların birçoğunda (14, 17, 46, 82), sigara tüketiminin CRP seviyesi üzerine etkisinin cinsiyete göre farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Kadınlarda yapılmış bazı çalışmalarda sigara içenlerde daha yüksek serum CRP seviyesi bildirilmiş olsa da (83), diğer çalışmalarda sigara tüketimi ve serum CRP seviyesi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (11, 15, 18, 22). Hatta beklenenin aksine bazı çalışmalarda sigara içen kadınlarda serum CRP seviyesi daha düşük bulunmuştur (13, 46, 60).

İtalya'da 45-64 yaş grubu 1877 kadın ve erkek üzerinde yapılan bir çalışmada sigara tüketimi erkeklerde CRP seviyesi ile pozitif ilişkili iken, bu ilişki kadınlarda tespit edilememiştir

(14). ABD’de “Cardiovascular Health Study” katılımcılarından 400 kadarında, sigara içen erkeklerde CRP seviyesi daha yüksek iken sigara içen kadınlarda daha düşük bulunmuştur (46). Benzer şekilde Finlandiya’dan 365 erkek ve 476 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada da sigara tüketen erkeklerde CRP seviyesi daha yüksek iken, kadınlarda bu durum gözlenmemiştir (82). TEKHARF çalışması verilerinin kesitsel (13) ve prospektif (60) analizlerinde sigara içen kadınlarda serum CRP seviyesi içmeyenlere göre daha düşük bulunmuş; erkeklerde ise 2001 yılı analizlerinde sigara tüketimi serum CRP seviyesi ile anlamlı ilişki göstermezken, 2008 yılı analizinde daha yüksek serum CRP seviyesi ile ilişkili bulunmuştur.

Bu konuda yakın zamanda yapılmış olan bir çalışmada Dietrich ve arkadaşları serum CRP seviyesi üzerinde sigara tüketiminin kadın ve erkeklerde farklı etkiler gösterip göstermediğini klasik sigara tüketim değişkenlerini ve sigaranın tüketim miktarı, süresi, bırakıldıktan sonra geçen süreyi dikkate alarak hesaplanan kompozit bir sigara tüketim değişkenini kullanarak incelemişlerdir (84). Bu çalışmada erkeklerde güncel sigara tüketimi, her türlü tüketim miktarında ve her yaş grubunda artmış serum CRP seviyesi ile ilişkili bulunmuş ve tüketim miktarı ile serum CRP seviyesi arasında bir doz-yanıt ilişkisi bulunmuştur. Aksine güncel olarak sigara tüketen kadınlarda, yaş kategorilerinin çoğunda ve tüketim miktarı kategorilerinin çoğunda, sigara tüketenlerde serum CRP seviyesi farklı bulunmamıştır. Bununla birlikte yazarlar elde ettikleri kompozit sigara tüketim değişkenini kullanarak hem kadın hem de erkeklerde sigara tüketimi ve serum CRP seviyesi arasında zamana ve doza bağlı olan pozitif bir ilişki yakalayabilmiştir. Ayrıca hormon kullanımının bu ilişkiyi etkilediğini; hayatında hiç hormon almamış kadınlarda sigara tüketiminin etkisinin erkeklerdeki kadar belirgin iken hormon kullanan kadınlarda ilişkinin gözlenmediğini bildirmişlerdir.

Fransa’da 330 kadın ve 462 erkeğin katıldığı bir çalışmada tüm grupta sigara içenlerde daha yüksek CRP seviyesi bildirilmiş; yaş ve cinsiyete göre yapılan ayrıntılı analizde bu farkın 30 yaş üstü kadınlardan kaynaklandığı izlenmiştir (16). Buna dayanarak yazarlar sigaranın etkilerinin belli bir sürenin geçmesinden sonra sözkonusu olabileceği tahminini yürütmüşlerdir.

Kadınlarda sigarayı bıraktıktan sonra geçen süre içinde enflamatuvar belirteçlerdeki değişimleri prospektif olarak inceleyen bir çalışmada sigara bırakıldıktan sonra haftalar içinde bazı enflamatuvar belirteçlerde istatistiksel anlamlılığa ulaşan düşüşler kaydedilmesine rağmen IL-6 ve CRP seviyesindeki düşüşlerin anlamlılığa ulaşmadığı bildirilmiştir (85). Benzer sonuçlar diğer çalışmalarda da bildirilmiştir (86). Erkeklerde yapılmış bir çalışmada CRP’nin eski düzeyine dönmesi için geçmesi gereken süre 20 yıl olarak hesaplanmıştır (87).

## 2.8 Alkol Tüketimi ve Serum CRP Seviyesi:

Kadınlarda düşük miktarda alkol tüketiminin serum CRP seviyesi ile negatif ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi, bunu desteklemeyen sonuçlar da bildirilmiştir.

Bazı çalışmalar kadın ve erkeklerde alkol tüketimi ve serum CRP seviyesi arasında U şeklinde bir ilişki bildirmiştir (88, 89). Albert ve arkadaşlarının 1732 erkek ve 1101 kadın katılımcı üzerindeki analizlerinde, haftada 5-7 defa tüketilen alkollü içeceklerin hem kadın hem de erkeklerde düşük serum CRP seviyesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (88). Imhof ve arkadaşları da her iki cinsiyette alkol tüketimi ve CRP seviyesi arasında U şeklinde bir ilişki bildirmiş; bu ilişki kadınlarda erkeklerden daha zayıf bulunmuştur (89). Bu çalışmada erkeklerde minimum CRP seviyesi günlük 20-40 gr alkol tüketenlerde, kadınlarda ise 40-60 gr alkol tüketenlerde bulunmuştur. Bo ve arkadaşlarının 45-64 yaş grubu İtalyan kadın ve erkekler üzerinde yaptığı çalışmada alkol tüketiminin CRP üzerine cinsiyete göre farklı etki gösterdiği bildirilmiştir (14). Kadınlarda orta düzeyde alkol tüketimi (0-30 gr/gün), bunun altında ve üstünde alkol tüketenlere göre daha düşük CRP seviyesi ile ilişkili bulunmuş, erkeklerde ise >30 gr/gün alkol tüketimi düşük CRP seviyesi ile ilişkili tespit edilmiştir (14).

Kelley-Hedgpeath ve arkadaşları hiç alkol tüketmeyenlerde alkol tüketenlere göre -p değeri istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan- daha yüksek serum CRP seviyeleri bildirmiştir (30). Barinas-Mitchell ve arkadaşları 207 kadında günlük alkol alımı >3 gr olanlarda daha düşük serum CRP seviyesi bulmuşlardır (22).

Diğer bazı çalışmalarda ise alkol tüketimi ve serum CRP seviyesi arasında bir ilişki bildirilmemiştir (11, 18, 67).

## 2.9 Sosyoekonomik Faktörler ve Serum CRP Seviyesi:

Bir çok çalışma daha iyi sosyoekonomik koşulların daha düşük serum CRP seviyeleri ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (11, 13, 30, 90). Otuzdan fazla çalışmanın incelendiği kapsamlı bir derlemede Nazmi ve arkadaşları sosyoekonomik durumun serum CRP seviyesi ile bağımsız olarak negatif ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (73).

Kelley-Hedgepeth ve arkadaşları kadınlarda düşük eğitim seviyesini (lise ve altı) daha yüksek serum CRP seviyesi ile ilişkili bulmuşlardır (30). MESA kohort çalışmasında yüksek eğitim seviyesi ile düşük serum CRP seviyesi beyaz ve siyah ırklarda anlamlı bulunmuş; Çin ve İspanyol kökenlilerde anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte yüksek gelir düzeyi tüm etnik gruplarda daha düşük serum CRP seviyesi ile ilişkili bulunmuştur (90). Brezilya’da yapılmış olan bir çalışmada da hem eğitim seviyesi hem de gelir düzeyi kadınlarda daha düşük serum CRP seviyesi ile ilişkili bulunmuş; bu ilişkiler diğer faktörler dikkate alındığında önemini kaybetmiştir (11). Bu çalışmada kadınların aksine erkeklerde daha düşük gelir seviyesi daha düşük serum CRP seviyesi ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. TEKHARF çalışması verilerininin 2001 yılında yayınlanan kesitsel bir analizinde erkeklerde değil fakat kadınlarda yüksek gelir seviyesi daha düşük serum CRP seviyesi ile ilişkili bulunmuştur (13).

Bazı çalışmalarda ise sosyoekonomik faktörler ve serum CRP seviyesi arasında ilişki gösterilememiştir. Örneğin Barinas-Mitchell ve arkadaşları eğitim seviyesi lise altı ve üstünde olan 207 kadında serum CRP seviyesinde farklılık tespit etmemişlerdir (22).

## **2.10 Cinsiyet, Reprodüktif Faktörler ve Serum CRP Seviyesi:**

Bir çok çalışmada serum CRP seviyesi kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulunmuş (11, 16, 18, 60, 67, 84, 88, 91, 92); diğerlerinde cinsiyetler arasında fark gösterilememiştir (32). Bazı çalışmalarda ise hormon kullanan kadınların dışlanması sonrasında cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bildirilmemiştir (61). TEKHARF çalışması verilerininin 2001 yılında yayınlanan kesitsel analizinde özellikle 50 yaş üstü kadınlar ve erkekler arasında CRP değeri farklı görünse de bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (13). Birebir mukayesede kadın ve erkekler arasında CRP seviyelerinde anlamlı farklılığın gösterilmediği bir diğer çalışmada ise, bel-kalça oranı (BKO) ve diğer değişkenlerdeki farklılıklar dikkate alındığında serum CRP seviyesi kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (93).

Menopoz durumu serum CRP seviyesini etkilemiyor görünmektedir (19, 20). Bununla birlikte HRT’nin daha yüksek serum CRP seviyesi ile ilişkili olduğu bir çok gözlemsel (11, 18, 22, 61, 74, 88) ve müdahale (94, 95) çalışmasında gösterilmiştir. Hormonal tedavi ister premenopozal ister postmenopozal dönemde kullanılmış olsun serum CRP seviyesini arttırıyor görünmektedir (61, 94, 96).

Cinsiyet ve eksojen seks hormonu kullanımı dışında reproduktif faktörlerin serum CRP seviyesi üzerine çarpıcı etkileri bildirilmemiştir. Nazmi ve arkadaşları paritenin serum CRP seviyesi ile pozitif ilişkili olduğunu, fakat bu ilişkinin diğer faktörler dikkate alındığında önemini korumadığını bildirmişlerdir (11). Bir diğer çalışmada histerektomi öyküsü serum CRP seviyesi ile ilişkili bulunmamıştır (22).

### **2.11 Antropometrik Faktörler ve Serum CRP Seviyesi:**

Obez bireylerde adipoz dokuda enflamasyonun arttığı uzun zamandır bilinmektedir. Bununla birlikte adipoz dokudaki enflamasyonun adipoz dokuyu infiltre eden makrofajlardan kaynaklandığı ancak yakın zamanda anlaşılmıştır. Makrofajların adipoz dokuya birikiminde rol alan faktörler içinde, hipoksi ve adiposit apoptozu, kemokinler, leptin ve T hücreleri gibi faktörlerin olduğu düşünülmektedir (97).

Adipoz dokunun CRP regülasyonunda rol oynayan TNF- $\alpha$  (Tumour Necrosis Factor alpha), IL-6 gibi sitokinleri sentezlemesi bu dokunun serum CRP seviyesi ile kuvvetli ilişkisini (98, 99) önemli ölçüde izah etmektedir. Anahtar bir proenflamatuvar sitokin olan ve karaciğerde CRP sentezini regüle eden IL-6'nın, adipoz dokunun serum CRP seviyesi üzerine etkilerinin ortaya çıkışında önemli role sahip olduğu düşünülmektedir (100). Obez bireylerden alınan intrabdominal ve subkutan yağ dokularının in vitro olarak IL-6 üretimi incelendiğinde, intraabdominal yağın subkutan yağa göre 2-3 kat daha fazla IL-6 ürettiği bildirilmiştir (101). Bu durum viseral obezitenin serum CRP seviyesi ile genel obezite ölçütlerinden bağımsız ilişkisini izah edebilir.

Epidemiyolojik olarak antropometrik faktörlerin serum CRP seviyesi ile ilişkisi çok sayıda çalışmada incelenmiştir. Bu faktörlerden BKİ (11, 14, 15, 17, 19, 22, 30, 32, 36, 46, 61, 67, 74, 91, 102), bel çevresi (11, 14, 18, 19, 22, 32, 67, 91, 102), kalça çevresi (19), BKO (19, 22, 30, 32, 36, 67, 91) ve VYO (20, 22, 32, 91) serum CRP seviyesi ile pozitif ilişkili; boy (13, 15) ise negatif ilişkili bulunmuştur. Ayrıca ultrason ya da tomografi ile değerlendirilen viseral yağ dokusu (22, 102, 103) ve subkutan yağ dokusu (22), tomografi (33) ya da ultrasonografi ile değerlendirilen yağlı karaciğer (103- 106) de artmış serum CRP seviyesi ile ilişkili bulunmuştur.

Ülkemizde yapılmış olan TEKHARF çalışması verilerininin 2001 yılı kesitsel bir analizinde de kadın (n=522) ve erkeklerde (n=524) yüksek BKİ, bel çevresi ve BKO'nın daha

yüksek serum CRP seviyesi ile; daha uzun boylu olmanın ise daha düşük serum CRP seviyesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (13).

Antropometrik faktörlerin serum CRP seviyesi ile ilişkisi kadın ve erkeklerde ayrı ayrı incelendiğinde, bu ilişki kadınlarda erkeklerden daha kuvvetli (32, 91, 92) ve bazı yönlerden farklı görünmektedir (16, 31, 32, 92). Örneğin Fransa'da 330 kadın ve 462 erkeğin katıldığı bir çalışmada BKİ ve CRP seviyesi arasındaki ilişkinin kadınlarda erkeklerden çok daha belirgin olduğu bildirilmiştir (16). Almanya'da yapılmış olan KORA çalışmasına katılan 597 kadın ve 641 erkekte serum CRP seviyesi dahil olmak üzere akut faz reaktanlarındaki varyasyonu izah eden parametreler 2'şerli olarak multivariate analizlerde incelenmiş; BKO ve VYO'nun birlikte incelendiği analizlerde kadınlarda VYO daha önemli iken, erkeklerde BKO önemli bulunmuş; bel çevresinin VYO ile beraber incelendiği analizlerde her iki cinsiyette de VYO daha önemli bulunmuştur (32). Kuzey Amerika yerlilerini (n=512) inceleyen bir diğer çalışmada ise kadınlarda çok değişkenli analizlerde (ÇDA) serum CRP seviyesi için BKİ, bel çevresi ve BKO'ndan daha önemli bir belirleyici iken, erkeklerde bel çevresi ve BKO BKİ'den daha önemli belirleyiciler olarak bulunmuştur (92). ABD'de 859 kadın ve 700 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada, BKİ ve bel çevresi mukayese edilmiş; kadınlarda CRP seviyesinin belirleyicisi olarak BKİ daha önemli bir parametre iken, erkeklerde bel çevresi daha önemli bulunmuştur (91). Çinli ve Avrupa kökenli 182 erkek ve kadının birarada incelendiği bir çalışmada ise, BKİ ve bel çevresinin serum CRP seviyesi ile ilişkisi kadınlarda erkeklerden daha kuvvetli; BKO'nun CRP seviyesi ile ilişkisi ise kadın ve erkeklerde benzer bulunmuştur (93). Bu bulgular kadınlarda genel obezite göstergelerinin, erkeklerde santral obezite göstergelerinin serum CRP seviyesi ile daha yakından ilişkili olduğu şeklinde yorumlanabilir. Fakat tüm çalışmalar bu görüşü desteklememektedir. Nazmi ve arkadaşları tarafından Brezilyalı bir örneklem üzerinde (n=3827) yapılan bir çalışmada her iki cinsiyette de, BKİ ve bel-çevresi birbirinden bağımsız olarak CRP seviyeleri ile pozitif ilişkili bulunmuştur (11). Bununla birlikte sözedilen genel eğilimin aksine, enflamatuvar neticeler yönünden erkeklerde BKİ'nin, kadınlarda ise santral obezitenin daha belirgin etkileri olduğu bildirilmiştir (11).

Kadınlarda antropometrik göstergelerin serum CRP seviyesi ile ilişkisini etkileyebilecek bir faktör menopoza durumu olabilir. Bununla birlikte literatürde bu konuda sonuç bildiren fazla çalışma yoktur. Menopoz öncesi ve sonrası kadınları değerlendiren küçük bir çalışmada, bazı obezite göstergelerinin serum CRP seviyesi ile ilişkisinin menopoz durumuna göre değişebildiği bildirilmiştir (20). Bu çalışmada 45'i premenopozal, 44'ü postmenopozal 89 kadında intraabdominal yağ kompüterize tomografi ile, tüm VYO DEXA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry) ile değerlendirilmiş; hem pre hem de postmenopozal kadınlarda tüm VYO CRP

seviyesi ile ilişkili iken, intraabdominal yağ sadece postmenopozal kadınlarda CRP seviyesi ile ilişkili bulunmuştur (20). Benzer şekilde pre ve postmenopozal kadınlar için analizlerin ayrı ayrı yapıldığı başka çalışmaya rastlanmamıştır.

Kadınlarda santral ve genel obezite mukayese edildiğinde, her iki obezite türünün de CRP seviyesi ile bağımsız olarak ilişkili olduğu söylenebilir. Bununla birlikte çalışmaların çoğu genel obezite ölçütlerinin, bir kısmı ise santral obezite ölçütlerinin kadınlarda serum CRP seviyesi için daha önemli olduğunu bildirmişlerdir. SWAN çalışmasından 3514 katılımcı üzerinde, farklı antropometrik faktörlerin CRP ile ilişkisini inceleyen bir analizde, BKİ, serum CRP seviyesi ile en kuvvetli ilişkiyi göstermiş; BKİ ve BKO'nun her ikisi de, bel çevresine göre serum CRP seviyesi ile daha yakından ilişkili bulunmuştur (30). Yine bu çalışmada BKİ ve BKO arasında anlamlı bir enteraksiyon bildirilmiş; özellikle BKİ'nin 30'un üstünde olduğu durumlarda BKO'nun etkisi çok daha belirgin bulunmuştur (30). Hak ve arkadaşlarının 93 premenopozal ve 93 postmenopozal kadın üzerinde yaptıkları bir çalışmada, tek tek BKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve BKO serum CRP seviyesi ile ilişkili bulunmuş; BKİ analizlerde kontrol edildiğinde sadece bel çevresinin serum CRP seviyesi ile ilişkili kaldığı tespit edilmiştir (19). Thorand ve arkadaşlarının Alman kadın (N=597) ve erkekler (n=641) üzerinde yaptıkları analizlerde, kadınlarda bioimpedans ile değerlendirilen VYO'nun, bel çevresi ve BKO'na göre serum CRP seviyesi ile daha kuvvetli ilişkili olduğu gösterilmiştir (32). Framingham kalp çalışmasına katılan 1250 kadın ve erkekte, BT ile değerlendirilen abdominal bölge visceral yağ miktarı, BKİ ve bel çevresinden bağımsız olarak serum CRP seviyesi ile ilişkili bulunmuştur (31). Kuzey Amerika yerlilerini (n=512) inceleyen bir diğer çalışmada ise kadınlarda serum CRP seviyesi için ÇDA'de BKİ, bel çevresi ve BKO'ndan daha önemli bir belirleyici olarak bulunmuştur (92). ABD'de 859 kadın ve 700 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada BKİ ve bel çevresi mukayese edilmiş; kadınlarda CRP seviyesinin belirleyicisi olarak BKİ daha önemli bir parametre olarak bulunmuştur (91).

Her ne kadar serum CRP seviyesi için genel obezite abdominal obeziteden daha önemli görünse de, bir çok çalışmada abdominal obezite genel obeziteden bağımsız olarak CRP ile ilişkili bulunmuştur (11, 19, 31). İntraabdominal yağ dokusunun, subkutan yağ dokusuna kıyasla in vitro olarak 2-3 kat daha fazla IL-6 salgıladığını gösteren deneysel sonuçlar (101) da bu bulguyu desteklemektedir.

Viseral yağlanmanın bir formu olarak kabul edilen karaciğer yağlanması (107) kadınlarda inceleyen çalışmalar az sayıdadır. Yağlı karaciğer endeksi ve bel çevresinin Tayvanlı 450 kadın ve erkek erişkin üzerinde değerlendirildiği bir çalışmada kompüterize tomografi ile elde edilen yağlı karaciğer endeksi ve bel çevresinin birbirinden bağımsız olarak serum CRP seviyesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (33). Karaciğer yağlanmasının erkeklerde ultrasonografik

olarak değerlendirildiği bir çalışmada ise ultrasonla tanı konmuş yağlı karaciğer ve serum CRP seviyesi arasındaki pozitif ilişkinin kompüterize tomografi ile değerlendirilen viseral yağ miktarı dikkate alındıktan sonra sebat etmediği bildirilmiştir (103). Aynı grubun 135 erkek üzerinde yaptıkları bir diğer çalışmada ise biyopsi ile gösterilmiş steatohepatit tanısının, ultrasonla değerlendirilen viseral yağ miktarından bağımsız olarak artmış CRP seviyesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (108).

Yaşam içinde farklı dönemler incelendiğinde de antropometrik faktörlerin serum CRP seviyesi ile önemli ilişkisi gözlenmektedir. Erişkinlerde olduğu gibi çocukluk çağına da (109) obezite serum CRP seviyesi ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Bu durumun bir istisnası doğumda vücut ağırlığının ileri yaştaki serum CRP seviyesine yansımadır. Sattar ve arkadaşları (15) ve Tzoulaki ve arkadaşları (34) doğum ağırlığının serum CRP seviyesi ile ilişkisini incelemiş ve yüksek doğum ağırlığının daha düşük serum CRP seviyesi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Gerçekten de epidemiyolojik çalışmalarda düşük doğum ağırlığı olumsuz bir risk faktörü olarak bulunmuş ve erişkin vücut ağırlığının aksine, artmış DM, inme, KVH ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (110, 111).

Kilo değişimlerinin de yaşam içinde farklı dönemlerde CRP seviyesi üzerine etkileri kesitsel ve prospektif epidemiyolojik çalışmalarda incelenmiştir.

Nazmi ve arkadaşları Brezilya'dan bir doğum kohortu üzerinde özellikle kadınlarda doğumdan itibaren kilo artışının daha yüksek serum CRP seviyesi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (35). Benzer şekilde 1966 doğumlu Finli kadın ve erkeklerin takibinde, 14-31 yaş arasındaki kilo artışının daha yüksek serum CRP seviyesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (34). Barinas-Mitchell ve arkadaşları "Healthy Women Study" katılımcılarından 207 postmenopozal sağlıklı kadında 20 yaştan sonra alınan kilo miktarını retrospektif olarak değerlendirmiş ve 20 yaştan sonra alınan kilo ve serum CRP seviyesi arasındaki pozitif ilişkinin BKİ'den bağımsız olduğunu; fakat bu ilişkinin viseral yağ doku miktarı dikkate alındığında ortadan kalktığını bildirmişlerdir (22). Yaş ortalaması 52 olan 176 İngiliz kadın ve erkeğin prospektif olarak izlendiği epidemiyolojik bir çalışmada (Whitehall II), 3 yıl içinde kilo alımının serum CRP seviyesi ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (36). Yine Fogarty ve arkadaşları 9 yıl ara ile (45-56 yaşlar arasında) vücut ağırlıkları ve serum CRP seviyeleri değerlendirilen 1222 kadın ve erkekte kilo alımı ve CRP artışı arasında pozitif ilişki tespit etmişlerdir (37). Buna göre 1 kiloluk vücut ağırlık artışı serum CRP seviyesinde 0,09 mg/L artışla ilişkilidir. Kilo verdimeye yönelik müdahale çalışmalarının bir metaanalizinde, ister cerrahi ister yaşam tarzı değişiklikleri ile sağlanmış olsun, kilo kaybı serum CRP seviyesinde düşüşle ilişkili bulunmuştur (100). Bu analizde kaybedilen her kilo başına CRP seviyesinde 0,13 mg/L düşüş olduğu bildirilmiştir.



### **2.12 İlaçlar ve Serum CRP Seviyesi:**

Serum CRP seviyesini etkilediği en iyi bilinen ilaçlar arasında statinler ve HRT gelmektedir (94, 112, 113). Statinlerin serum CRP seviyesinde düşüşle ilişkili olduğu gözlemsel ve müdahale çalışmalarında gösterilmiştir. Hem postmenopozal HRT hem de oral kontraseptifler serum CRP seviyesini yükseltmektedir. Bu konuya reproduktif faktörlerin serum CRP seviyesi ile ilişkisi başlığı altında değinilmiştir.

Serum CRP seviyesini düşüren ilaçlar arasında insulin ve bazı oral antidiyabetikler (112), bazı antihipertansifler (114), fibratlar (112) ve E-vitamini (115) sayılabilir.

### **2.13 Serum CRP Seviyesini Etkileyen Diğer Faktörler:**

Serum CRP seviyesini etkilediği bildirilen diğer faktörler arasında fiziksel aktivite, beslenme durumu ve psikososyal faktörler sayılabilir.

Akut egzersiz proenflamatuvar etkiler göstererek serum CRP seviyesinde geçici artışa neden olsa da, kronik egzersiz serum CRP seviyesini düşürmektedir (116). Genel olarak sağlıklı beslenme alışkanlıklarının düşük serum CRP seviyesi ile, olumsuz beslenme alışkanlıklarının yüksek serum CRP seviyesi ile ilişkili olduğu söylenebilir. Örneğin posadan (117) ve meyve-sebzeden zengin (118, 119) beslenme daha düşük serum CRP seviyesi ile ilişkili iken; yüksek glisemik yük içeren beslenme (120) daha yüksek CRP seviyesi ile ilişkilidir.

Psikososyal faktörlerden depresyon (121, 122) serum CRP seviyesi ile pozitif ilişkili iken, pozitif ruh hali (123) CRP seviyesi ve diğer enflamatuvar belirteçlerle negatif ilişkilidir.

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1 Çalışma Tasarımı ve Katılımcı Özellikleri:

“Menopoz Sağlık ve Yaşam Biçimi Çalışması” Eylül 2006-Şubat 2008 tarihleri arasında n=1106 katılımcı üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın ana amaçları 2 grupta toplanabilir: (1) menopoz öncesi maruziyetlerin menopoz yaşına etkisinin incelenmesi; (2) Erişkin yaşam boyunca, çocuklukta ve son bir yılda gerçekleşen maruziyetlerin kesitsel olarak yapılan tarama sonuçları üzerine etkilerinin incelenmesi.

Çoğunluğu Isparta ve çevresinde yaşayan ve çalışmaya katılma kriterlerini sağlayan gönüllü bireyler öncelikle yarım gün süren bir anket ve antropometrik ölçümlerden geçirilip, anketi izleyen iş gününde tam gün süren çeşitli tarama testlerine tabi tutulmuşlardır.

Gönüllülerin çalışmaya davet edilmesi, hastane polikliniklerine, sağlık ocaklarına, ilan panolarına ve belediye otobüslerine asılan duyurular yoluyla sağlanmıştır. Daha önce çalışmaya alınan gönüllülerden duyarak haberdar olan uygun kriterde olan kadınlar da çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri Tablo 1’de gösterilmiştir:

**Tablo 1.** Menopoz Sağlık ve Yaşam Biçimi Çalışması Dahil Olma ve Dışlanma Kriterleri

<b>Dahil Olma Kriterleri:</b>
Isparta ve çevresinde yaşıyor olmak
44-61 yaş grubunda olmak (1962-1946 doğumlular)
<b>Dışlama Kriterleri:</b>
Menopoz öncesi jinekolojik cerrahi (Histerektomi ± Ooferektomi)
Menopoz yaşının değerlendirilmesini engelleyecek şekilde hormon tedavisi kullanmış/kullanıyor olmak
Gebelik ve emzirme
Hipotalamo-pitüiter hastalık, cerrahi, radyoterapi
Tip 1 Diabetes Mellitus
Aşkar tiroid bezi disfonksiyonu (hipo/hiper tiroidi)
Adrenal bezin endokrin hastalıkları (Non-fonksiyone insidental adenom dışında)
Otoimmün hastalıklar
Sistemik malin hastalık
Kemoterapi / radyoterapi almış olmak
Klinik kalp yetmezliği tanısı / kalp yetmezliği için ilaç tedavisi alıyor olmak
Bilinen Kronik Böbrek Hastalığı / Böbrek Fonksiyon Bozukluğu (kreatinin >1, 2)
Kronik Karaciğer Hastalığı
Nörolojik Hastalık ve majör nörolojik defisit
Görme özürü
Halen anoreksiye bağlı amenore mevcudiyeti

Çalışma için uygun bireylerin mümkün olduğunca son 15 gün içinde solunum yolu enfeksiyonu, diğer enfeksiyonlar ve operasyon geçirmemiş olmasına dikkat edilmiştir.

Çalışma boyunca tüm anket görüşmeleri gönüllülerin çalışmaya alındığı ilk gün, 2 anket hemşiresi (Emine Altun ve Gülay Yüksel) tarafından yapılmıştır. Bu 2 hemşire tarafından öğleden önce 2, öğleden sonra 2 olmak üzere günde toplam 4 gönüllünün anket değerlendirmeleri yapılmış, boy ve kilo ölçümleri alınmıştır. Ayrıca tüm anketler hataları en aza indirmek amacıyla gönüllü görüşmeden ayrılmadan önce ve anket hemşiresinin varlığında Dr Z. Dilek Aydın tarafından gözden geçirilmiştir.

Tarama tetkiklerinin yapıldığı ikinci gün, kan alma, diğer antropometrik ölçümler (bel çevresi, kalça çevresi ölçümleri) ve bazı testler üçüncü bir araştırma hemşiresi (Emel Baran ya da Meral Yüksel) tarafından yapılmıştır. Gönüllülere ayrıca karaciğer yağlanması ve safra kesesi taşı varlığı için abdominal ultrasonografi ve DEXA ile vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi de bu ikinci günde yapılmıştır.

### **3.2 C-Reaktif Protein Seviyelerinin Değerlendirilmesi:**

High-sensitive CRP değerleri 12 saatlik açlığı takiben sabah 08.00-09.00 arasında alınmıştır. Ticari kit (Sentinel Diagnostics, Milan, Italy) kullanılarak turbidometrik yöntemle otoanalizörde (Abbott Aeroset, Illinois, USA) çalışılmıştır.

### **3.3 Antropometrik Ölçümler**

#### **3.3.1 Basit Antropometrik Ölçümler:**

Ölçüme dayanan faktörler içerisinde boy, kilo, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, BKO yer almaktadır.

Vücut ağırlığı hafif giysilerle ve ayakkabılar çıkarıldıktan sonra, dijital bir skala ile tartılmıştır. Boy bir mezro ile ayakkabısız olarak ayakta dururken ve omuzlar normal pozisyonda iken ölçülmüştür.

Bel çevresinin iki farklı yöntemle ölçümü yapılmıştır. Bunlardan birincisi ABD Ulusal Kolesterol Eğitim Programının da önerdiği gibi abdominal yağın bir göstergesi olarak bel çevresinin iliak krestlerin lateral en üst hizasından geçen düzlemde ölçülmesidir (124, 125). İkinci ölçüm metodunda ise BKO'nun hesaplanması için, bel çevresi belin en ince yerinden ya da umblikusun 2,5 cm üzerinden, kalça çevresi ise kalçanın en geniş seviyesinden hafif giysi üzerinden ölçülmüştür (126). Ölçümler esneme özelliği olmayan bir mezro yardımıyla ve vücut yüzeyine basınç yapmayacak şekilde alınmıştır.

BKİ vücut ağırlığının (kg) boyun (m) karesine bölünmesi ile, BKO ise bel çevresinin kalça çevresine bölünmesiyle hesaplanmıştır.

### **3.3.2. DEXA ile VYO'nun Hesaplanması**

Vücut Yağ Kütlesi ölçümleri SDÜ Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD' nda bulunan Norland XR-46 marka DEXA cihazında (Norland Corp, Fort Atkinson, USA) tüm vücut imajı alınarak gerçekleştirilmiştir. Vücut yağ kitlesinin tüm vücut kitlesine oranı VYO'nı vermektedir.

### **3.3.3. Karaciğer Yağlanması Değerlendirilmesi:**

Karaciğer yağlanması Shimadzu marka SDU 2200 XPlus model 2 boyutlu görüntü veren, yüksek rezolüsyonlu, renkli, spektral doppleri ve 2–5,5 MHz konveks probu olan bir ultrasonografi cihazı (Shimadzu, Japan) kullanılarak değerlendirilmiştir. Karaciğer yağlanması 0-yok, 1-hafif, 2-orta, 3-ağır şeklinde (127) iki gastroenteroloji uzmanı (Prof Dr Mehmet İşler ve Prof Dr Yıldırım Songür) tarafından değerlendirilmiştir.

## **3.4 Anket İçeriği ve İlgili Değişkenler**

Anket yoluyla elde edilen bilgilerden CRP seviyelerinin belirleyicisi olarak incelenenler aşağıda tanıtılmıştır.

### **3.4.1. Demografik ve sosyoekonomik faktörler:**

Demografik, ve sosyoekonomik faktörler içinde; yaş, aylık gelir [(1)<500 (2)500-1000 (3)1000-2000 (4) $\geq$ 2000 YTL], eğitim seviyesi [(0) Okur-yazar değil, (1) Okur-yazar, (2) İlk okul mezunu, (3) Ortaokul mezunu, (4) Lise mezunu, (5) 2 yıllık yüksek okul mezunu, (6) Üniversite mezunu] yer almaktadır.

### **3.4.2. Antropometrik faktörler:**

Antropometrik faktörler içinde; göreceli çocukluk çağı (7 yaş - ilk adet yaşı) vücut ağırlığı (1-akranlarından zayıf, 2-akranlarıyla aynı, 3-akranlarından kilolu) ve göreceli çocukluk çağı boyu (1-akranlarından kısa, 2-akranlarıyla aynı, 3-akranlarından uzun), gönüllünün bildirdiği 25 yaşındaki kilo (kg), 25 yaştan şu yaşa kadar olan vücut ağırlığı değişimi (kg, eksi değerler alabilir), gebelik dışında bir nedenle yaşam boyunca 5 kilodan fazla kilo vermek (evet-hayır), gebelik dışında bir nedenle yaşam boyunca 10 kilodan fazla kilo vermek (evet-hayır), son 1 yıl içinde vücut ağırlığı değişimi (kg, eksi değerler alabilir), son 1 yıl içinde 5 kilodan fazla kilo vermek (evet-hayır), son 1 yıl içinde 10 kilodan fazla kilo vermek (evet-hayır) ve kilo değişimlerinin isteğe bağlı gelişip gelişmediği yer almaktadır. Yirmi-beş yaştan şu yaşa kadar olan kilo değişiminin daha yaşlı bireylerde daha yüksek değerlere ulaşması ve yaşla olan bu korelasyonun yanıltıcı istatistiksel sonuçlara neden olmasını engellemek amacıyla 25 yaştan sonra olan kilo değişimi 25 yaş sonrası geçen yılların sayısına bölünerek “25 yaş sonrası kilo artış hızı” (kg/yıl) hesaplanmıştır.

### **3.4.3. Reprodüktif faktörler ve sağlıkla ilişkili diğer faktörler:**

Menopoz durumu son adet tarihinin üzerinden  $\geq$ 12 ay geçmesi olarak tanımlanmış (128) ve gönüllülerin menopoz durumu pre ya da post-menopozal olarak kodlanmıştır. İncelenen diğer reprodüktif faktörler ilk adet yaşı, gebelik sayısı, doğum sayısı, ay olarak laktasyon süresi, ay olarak toplam hormon kullanımıdır.

Dikkate alınan tıbbi faktörler içerisinde bir doktor tarafından tanı konmuş DM (evet-hayır), bir doktor tarafından tanı konmuş HT (evet-hayır), ailede kalp damar hastalığı öyküsü (evet-hayır), yaşam boyu ay olarak toplam antilipid ilaç kullanımı, son 15 gün içinde antilipid ilaç kullanımı (evet-hayır), son 15 gün içinde statin kullanımı (evet-hayır) ve son 15 gün içinde trigliserid düşüren ilaç kullanımı (evet-hayır) bulunmaktadır. Ailede KVH öyküsü değerlendirilirken anne, baba ya da kardeşlerden birinde aterosklerotik vasküler hastalık öyküsü varlığı, pozitif aile öyküsü olarak kabul edilmiştir.

Yaşamboyu ay olarak toplam antilipid ilaç kullanımı ve ay olarak toplam hormon kullanımı gönüllünün yaşı ile orantılı olarak artıp, serum CRP seviyesi ile yanıltıcı pozitif bir

ilişkiye neden olabileceği için, bu iki parametre menarştan sonraki yılların sayısına bölünmüş; her gönüllü için “menarş sonrası yıllar için düzeltilmiş toplam antilipid ilaç kullanımı” ve “menarş sonrası yıllar için düzeltilmiş toplam hormonal ilaç kullanımı” hesaplanmış ve analizlerde bu parametreler kullanılmıştır.

#### **3.4.4. Yaşam biçimi ile ilgili faktörler:**

Yaşam biçimi ile ilişkili faktörlerden alkol ve sigara tüketiminin CRP seviyeleri üzerine etkileri incelenmiştir.

Sigara ve alkol tüketimi; hem kategorik, hem de sürekli değişkenlerle değerlendirilmiştir. Sigara ile ilgili değişkenler içerisinde yaşam boyu 100 sigaradan fazla tüketmiş olmak (evet-hayır), son 1 ay içerisinde sigara tüketmiş olmak (evet-hayır) ve paket-yıl olarak sigara tüketimi bulunmaktadır. Yılda birden daha sık alkol tüketmiş olanlar alkol tüketicisi (evet-hayır) kabul edilmiş; haftalık tüketim sıklığı ve tüketilen yılların sayısının çarpımı ile kümülatif alkol tüketimi elde edilmiştir.

Sigara ve alkolün kümülatif tüketimini ifade eden değişkenler de, gönüllünün yaşı ile orantılı olarak artıp, serum CRP seviyesi ile yanıtıcı pozitif bir ilişkiye neden olabileceği için, bu iki parametre de menarştan sonraki yılların sayısına bölünmüş; her gönüllü için “menarş sonrası yıllar için düzeltilmiş” parametreler hesaplanmış ve analizlerde bunlar kullanılmıştır.

#### **3.4.5. Mevsimsel varyasyon :**

Yılın her ayı için 12 farklı ay değişkeni oluşturulmuş; her gönüllünün kan tetkikinin alındığı aya göre bu 12 değişkenden biri “1”, diğerleri “0” olarak kodlanmıştır. Ayrıca serum CRP seviyesinin mevsimsel dağılımının incelenmesinden sonra daha yüksek serum CRP seviyeleri gösteren yılın ilk 6 ayı (Ocak-Haziran) ve daha düşük serum CRP seviyeleri gösteren ikinci 6 ayını 1-0 olarak kodladığımız dikotomöz bir mevsimsel değişim değişkeni de mevsimsel değişimleri incelemek amacıyla kullanılmıştır.

### **3.5 İstatistiksel Analiz:**

CRP değerleri sola yatık bir dağılım göstermekte olup, normal dağılıma uygun hale getirmek için doğal logaritmik transformasyona tabi tutulmuştur. Sola yatık dağılımdan ötürü ortalama CRP değeri için geometrik ortalama hesaplanmış; yani logaritmik transformasyona tabi tutulan CRP değerlerinin ortalaması alınmış, elde edilen değerin anti-log’u hesaplanarak geometrik ortalama bulunmuştur.

Tanımlayıcı analizler ve tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizlerinin (TDA ve DA) tümü aynı örneklem üzerinde yapılmıştır (n=1083). Bu rneklem sayısına karaciğer ultrasonografisi, VYO ve CRP lm eksik olan bireyler ve gözden kaçan akut bir enflamatuvar duruma bağlı olabileceği düşüncesiyle serum CRP seviyesi >10 mg/L olan bireyler dışlandıktan sonra ulaşılmıştır.

CRP seviyesi ile tanıtılan tüm faktörlerin ilişkileri öncelikle TDA’de diğer faktörler dikkate alınmadan birebir incelenmiş; ardından DA’de yapılmıştır. DA’de adımsal model seçim algoritması kullanılmış ve  $p < 0,15$  olan değişkenler modelde yer almıştır. Antropometrik faktörlerden sürekli değişken olanlar kuartillere dönüştürülerek TDA ve DA’e alınmıştır.

Mevsimsel değişimler öncelikle yılın her ayının farklı bir değer almasına müsaade edilerek ve Ocak ayı referans kabul edilerek analiz edilmiş; DA’de adımsal model seçim algoritması kullanıldığında, yılın ilk ve son 6 ayı farklı değer alacak şekilde 0-1 olarak kodlanan dikotomöz bir değişken kullanılmıştır.

DA 4 aşamalı olarak yapılmıştır. İlk 3 aşamada adımsal model seçim algoritması kullanılmış, son aşamada kullanılmamıştır. Birinci aşamada özel ekipman gerektiren ölçümler olan VYO ve karaciğer yağlanmasının derecesi ve geçmişe yönelik antropometrik değerlendirmeler analizlere dahil edilmeden sadece temel antropometrik veriler ve antropometri dışı faktörler analize alınarak adımsal model seçim algoritması kullanılmış ve “model 1” elde edilmiştir; ikinci aşamada geçmişe yönelik antropometrik değerlendirmeler belirleyici değişkenlere dahil edilerek analizler tekrarlanmış ve “model 2” elde edilmiştir. nc aşamada VYO ve karaciğer yağlanmasının derecesi de belirleyici değişkenlere dahil edilmiş ve “model 3” elde edilmiştir. Son olarak serum CRP seviyesindeki mevsimsel değişimin paternini, kişiler arası farklılıkları olabildiğince dikkate alarak değerlendirmek için, yılın aylarını ifade eden 12 değişken, model 3’de yer alan diğer değişkenlerle beraber DA’e tabi tutulmuş; ve kişiler arası antropometrik ve diğer farklılıklar için gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra serum CRP seviyesindeki mevsimsel varyasyon (şekil 1) tekrar incelenmiştir.

## 4. BULGULAR:

### 4.1. Tanımlayıcı Analizler:

Örneklemin %54,7'si premenopozal (n=591), %45,4'ü postmenopozaldır (n=492). Tüm örneklem için ve pre ve postmenopozal gruplar için sosyodemografik, reproduktif ve sağlıkla ilişkili faktörlerin ve antropometrik faktörlerin dağılımı tablo 2 ve tablo 3'de gösterilmiştir.

Pre ve postmenopozal grupların bazı özellikleri birbirinden anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Postmenopozal grupta yaş ortalaması, bel çevresi, bel-kalça oranı, doğum sayısı, gebelik sayısı, ay olarak laktasyon süresi, hormonal ilaç kullanım süresi, antilipid ilaç kullanım süresi, karaciğer yağlanması olanların oranı, diyabetiklerin oranı, hipertansiflerin oranı, yaşam boyu en az bir ay hormonal ilaç kullanmış olanların oranı, yaşam boyu en az bir ay antilipid ilaç kullanmış olanların oranı, tetkik sırasında antilipidemik kullananların oranı ve tetkik sırasında statin kullananların oranı daha yüksek; bununla birlikte yıllık ortalama kilo artış hızı, son 1 yıldaki BKİ değişimi, boy ortalaması, son 1 ay içinde sigara tüketenlerin oranı, aylık gelirleri ve eğitim seviyeleri daha düşüktür.

Çalışma örnekleminin % 48'inde BKİ 30'un üzerindedir. Bel çevresi iliak krest üzerinden ölçüldüğünde >88 cm olanların oranı %95, bel çevresi belin en ince yerinden ya da umblikusun 2,5 cm üzerinden ölçüldüğünde >88 cm olanların oranı %30,5'dir.

**Tablo 2.** CRP Seviyesi ve Sosyodemografik, Reprodüktif ve Sağlıkla İlişkili Faktörlerin Dağılımı

Değişken	Ortalama±SD (min-max) ya da n (%)		
	Tüm Grup n=1083	Premenopozal n=591 (%54,57)	Postmenopozal n=492 (%45,43)
CRP	2,18	2,14	2,23
Yaş **	51,1 ± 4,0	48,7 ± 2,6	54,0 ± 3,4
Aylık gelir **	1, <500 YTL	144 (13,30)	55 (9,31)
	2, 500-1000 YTL	433 (39,98)	228 (38,58)
	3, 1000-2000 YTL	332 (30,66)	196 (33,16)
	4, ≥2000 YTL	174 (16,07)	112 (18,95)
Eğitim seviyesi **	0, Okur-yazar değil	40 (3,69)	12 (2,03)
	1, Okur-yazar	49 (4,52)	15 (2,54)
	2, İlk okul mezunu	527 (48,66)	271 (45,85)
	3, Ortaokul mezunu	65 (6,00)	38 (6,43)
	4, Lise mezunu	176 (16,25)	128 (21,66)
	5, 2 yıllık yüksekokul	134 (12,37)	71 (12,01)
	6, Üniversite mezunu	92 (8,49)	56 (9,48)
			36 (7,32)



**Tablo 2.** CRP Seviyesi ve Sosyodemografik, Reprodüktif ve Sağlıkla İlişkili Faktörlerin Dağılımı -Devam

Değişken	Ortalama±SD (min-max) ya da n (%)		
	Tüm Grup n=1083	Premenopozal n=591 (%54,57)	Postmenopozal n=492 (%45,43)
Bir hekim tarafından tanı konmuş tip 2 diyabeti olanlar **	107 (9,88)	39 (6,60)	68 (18,82)
Bir hekim tarafından tanı konmuş HT olanlar **	285 (26,32)	130 (22,00)	155 (31,50)
Ailede kalp damar hastalığı öyküsü olanlar	445 (41,09)	240 (40,61)	205 (41,67)
En az 1 gebelik öyküsü olanlar	1057 (97,60)	577 (97,63)	480 (97,56)
Gebelik sayısı **	4,0±2,0	3,8±1,9	4,2±2,2
En az 1 doğum öyküsü olanlar	1050 (96,95)	577 (97,63)	473 (96,14)
Doğum sayısı **	2,6±1,1	2,5±1,0	2,7±1,2
En az 1 ay laktasyon öyküsü olanlar	1039 (95,94)	1039 (95,94)	467 (94,92)
Laktasyon süresi (ay) **	30,4±21,8	27,31±19,35	34,04±23,99
İlk adet yaşı	13,5±1,4	13,6±1,4	13,5±1,3
En az 1 ay hormonal ilaç kullanım öyküsü olanlar *	679 (62,7)	349 (59,1)	330 (67,1)
Toplam hormonal ilaç kullanımı (ay) *	10,8±25,7	9,0±25,7	12,9±25,7
Menarş sonrası yıllar için düzeltilmiş toplam hormonal ilaç kullanımı (ay / menarş sonrası yıllar)	0,28 ± 0,69	0,25 ± 0,72	0,32 ± 0,66
En az 1 ay anti-lipid ilaç kullanım öyküsü olanlar **	233 (21,51)	102 (17,3)	131 (26,6)
Toplam antilipid ilaç kullanımı (ay) *	2,8±12,3	2,0±9,7	3,9±14,7
Menarş sonrası yıllar için düzeltilmiş toplam antilipid ilaç kullanımı (ay / menarş sonrası yıllar) *	0,07 ± 0,31	0,05 ± 0,27	0,09 ± 0,35
Son 15 gün içinde antilipid ilaç kullanımı olanlar **	98 (9,1)	34 (5,8)	64 (13,0)
Son 15 gün içinde statin kullanımı olanlar **	79 (7,29)	25 (4,23)	54 (11,0)
Son 15 gün içinde anti-trigliserid ilaç kullanımı olanlar	18 (1,66)	9 (1,5)	9 (1,8)
Son 1 ay içinde sigara tüketmiş olanlar *	143 (13,2)	90 (15,2)	53 (10,8)
Yaşam boyu >100 sigara tüketmiş olanlar	244 (22,53)	146 (24,7)	98 (19,9)
Kümülatif sigara tüketimi (paket-yıl)	1,94 ±5,78	1,95±5,1	1,92±6,5
Menarş sonrası yıllar için düzeltilmiş kümülatif sigara tüketimi (paket-yıl / menarş sonrası yıllar)	0,053 ± 0,152	0,056 ± 0,144	0,050 ± 0,162
Son bir yıl içinde alkol tüketimi bildirenler	31 (2,86)	18 (3,1)	13 (2,6)
En az yılda bir alkol tüketim öyküsü olanlar	46 (4,25)	24 (4,1)	22 (4,5)
Kümülatif alkol tüketimi (adet/hafta x yıl)	0,13±1,46	0,08±0,73	0,19±2,02
Menarş sonrası yıllar için düzeltilmiş kümülatif alkol tüketimi [(adet/hafta) x yıl / menarş sonrası yıllar]	0,004 ± 0,041	0,002 ± 0,022	0,005 ± 0,055

Premenopozal ve postmenopozal gruplar arası fark için \*p<0,05, \*\* p<0,001

**Tablo 3.** Antropometrik Faktörlerin Dağılımı

Değişken (n=1083)	Ortalama±SD (min-max) ya da n (%)			
	Tüm Grup	Premenopozal	Postmenopozal	
Çocuklukta (7 yaş - ilk adet yaşı) göreceli boy	1. Akranlarından kısa	122 (11,27)	55 (9,31)	67 (13,62)
	2. Akranları ile aynı	713 (65,84)	392 (66,33)	321 (65,24)
	3. Akranlarından uzun	248 (22,90)	144 (24,37)	104 (21,14)
Çocuklukta (7 yaş - ilk adet yaşı) göreceli vücut ağırlığı	1. Akranlarından zayıf	132 (12,19)	67 (11,34)	65 (13,21)
	2. Akranları ile aynı	520 (48,01)	285 (48,22)	235 (47,76)
	3. Akranlarından kilolu	431 (39,80)	239 (40,44)	192 (39,02)
Boy (m) **	155,8 ± 5,5	156,7 ± 5,3	154,6 ± 5,6	
Boy kategorileri	<152 cm	255 (23,55)	103 (17,43)	152 (30,89)
	≥152- <156 cm	291 (26,87)	155 (26,23)	136 (27,64)
	≥156- <162 cm	279 (25,76)	171 (28,93)	108 (21,95)
	≥162 cm	258 (23,82)	162 (27,41)	96 (19,51)
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	30,2 ± 4,7	30,0 ± 4,7	30,4 ± 4,6	
BKİ kategorileri	≤26,95	273 (25,21)	158 (26,73)	115 (23,37)
	>26,95 - ≤29,80	273 (25,21)	145 (24,53)	128 (26,02)
	>29,80 - ≤33,03	271 (25,02)	156 (26,40)	115 (23,37)
	>33,03	266 (24,56)	132 (22,34)	134 (27,24)

**Tablo 3. Antropometrik Faktörlerin Dağılımı-Devam**

Değişken (n=1083)	Ortalama±SD (min-max) ya da n (%)			
	Tüm Grup	Premenopozal	Postmenopozal	
Göbek üzerinden bel çevresi *	84,1 ± 9,3	83,5 ± 9,3	84,8 ± 9,4	
Göbek üzerinden bel çevresi dilimleri	<78	274 (25,30)	161 (27,24)	113 (22,97)
	≥78 - < 84	270 (24,93)	145 (24,53)	125 (25,41)
	≥84 - < 90	233 (21,51)	127 (21,49)	106 (21,54)
	≥90	306 (28,25)	158 (26,73)	148 (30,08)
İliak krestlerden bel çevresi	103,1 ± 9,8	102,7 ± 10,0	103,6 ± 9,6	
İliak krestlerden bel çevresi dilimleri	<97	266 (24,56)	156 (26,40)	110 (22,36)
	≥97 - <103	284 (26,22)	153 (25,89)	131 (26,63)
	≥103 - <110	266 (24,56)	144 (24,37)	122 (24,80)
	≥110	267 (24,65)	138 (23,35)	129 (26,22)
Kalça çevresi	105,9 ± 8,8	105,9 ± 9,0	106,0 ± 8,4	
Kalça çevresi dilimleri	<100	244 (22,53)	132 (22,34)	112 (22,76)
	≥100 - <106	315 (29,09)	175 (29,61)	140 (28,46)
	≥106 - <112	276 (25,48)	147 (24,87)	129 (26,22)
	≥112	248 (22,90)	137 (23,18)	111 (22,56)
Bel kalça oranı *	0,79 ± 0,06	0,79 ± 0,06	0,80 ± 0,06	
Bel kalça oranı dilimleri	<0,7553	273 (25,21)	169 (28,60)	104 (21,14)
	≥0,7553 - < 0,7906	275 (25,39)	154 (26,06)	121 (24,59)
	≥0,7906 - < 0,828	267 (24,65)	136 (23,01)	131 (26,63)
	≥0,828	268 (24,75)	132 (22,34)	136 (27,64)
25 yaşında BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	22,7 ± 3,2	22,6 ± 3,1	22,8 ± 3,3	
25 yaşında BKİ dilimleri	<20,545	275 (25,39)	149 (25,21)	126 (25,61)
	≥20,545 - < 22,313	264 (24,38)	157 (26,57)	107 (21,75)
	≥22,313 - < 24,444	272 (25,12)	139 (23,52)	133 (27,03)
	≥24,444	272 (25,12)	146 (24,70)	126 (25,61)
Son 1 yılda BKİ değişimi **	0,67 ± 1,65	0,84 ± 1,68	0,47 ± 1,60	
Son 1 yılda BKİ değişiminin dilimleri (kg/m <sup>2</sup> )	<0	159 (14,68)	77 (13,03)	82 (16,67)
	≥0 - < 0,381	380 (35,09)	200 (33,84)	180 (36,59)
	≥0,381 - < 1,57	270 (24,93)	141 (23,86)	129 (26,22)
	≥1,57	274 (25,30)	173 (29,27)	101 (20,53)
25 yaştan sonra kilo değişimi	18,2 ± 10,1	18,2 ± 10,0	18,3 ± 10,2	
25 yaştan sonra BKİ değişimi	7,5 ± 4,1	7,4 ± 4,1	7,7 ± 4,2	
25 yaştan sonra BKİ artış hızı (25 yaştan alınan kilo/ 25 yaş sonrası geçen yıllar) (BKİ/yıl) **	0,29±0,17	0,32±0,17	0,27±0,15	
25 yaştan sonra alınan düzeltilmiş BKİ dilimleri (BKİ/yıl)	<0,181967	273 (25,21)	131 (22,17)	142 (28,86)
	≥0,181967 ve <0,276	269 (24,84)	126 (21,32)	143 (29,07)
	≥0,276 ve <0,3890	269 (24,84)	153 (25,89)	116 (23,58)
	≥ 0,3890	272 (25,12)	181 (30,63)	91 (18,50)
Son 1 yıl içinde >5 kilo verenler	137 (12,65)	72 (12,18)	65 (13,21)	
Son 1 yıl içinde >10 kilo verenler	25 (2,31)	14 (2,37)	11 (2,24)	
Son 1 yıl içinde kendi isteğiyle >5 kilo verenler	75 ( 6,93)	43 (7,28)	32 ( 6,50)	
Son 1 yıl içinde istemeden >5 kilo verenler	62 (5,72)	29 (4,91)	33 (6,71)	
25 yaştan sonra >5 kilo verenler	488 (45,06)	281 (47,55)	207 (42,07)	
25 yaştan sonra >10 kilo verenler	172 (15,88)	100 (16,92)	72 (14,63)	
25 yaştan sonra kendi isteğiyle >5 kilo verenler	247 (22,81)	142 (24,03)	105 (21,34)	
25 yaştan sonra istemeden >5 kilo verenler	241 (22, 25)	139 (23,52)	102 (20, 73)	
Ultrasonografik karaciğer yağlanması **	0 - yok	558 (51,52)	340 (57,53)	218 (44,31)
	1 - hafif	315 (29,09)	158 (26,73)	157 (31,91)
	2 - orta	174 (16,07)	78 (13,20)	96 (19,51)
	3- ağır	36 (3,32)	15 (2,54)	21 (4,27)
DEXA ile vücut yağ oranı **	42,9 ± 4,8	42,2 ± 4,9	43,8 ± 4,5	
DEXA ile vücut yağ oranı dilimleri	< 40 %	244 (22,53)	158 (26,73)	86 (17,48)
	≥40 ve <43 %	251 (23,18)	148 (25,04)	103 (20,93)
	≥43 ve <46 %	263 (24,28)	135 (22,84)	128 (26,02)
	≥ 46 %	325 (30,01)	150 (25,38)	175 (35,57)

Premenopozal ve postmenopozal gruplar arası fark için \*p<0,05, \*\* p<0,001

Örneklemin kan verme tarihlerinin tetkik aylarına göre dağılımı Tablo 4’de sunulmuştur.

**Tablo 4.** Kan verme tarihlerinin aylara göre dağılımı

Değişken	n (%)
Ocak	153 (14,13)
Şubat	131 (12,10)
Mart	87 (8,03)
Nisan	82 (7,57)
Mayıs	83 (7,66)
Haziran	40 (3,69)
Temmuz	70 (6,46)
Ağustos	27 (2,49)
Eylül	47 (4,34)
Ekim	64 (5,91)
Kasım	151 (13,94)
Aralık	148 (13,67)

#### 4.2 Serum CRP Seviyesi İçin Regresyon Analizleri ve Mevsimsel Varyasyon:

Tek değişkenli regresyon analizlerinde yüksek eğitim seviyesi, son 1 ay içinde sigara tüketmiş olmak ve yaşam boyu >100 sigara tüketmiş olmak daha düşük serum CRP seviyesi ile; hipertansiyon tanısı, ailede kalp damar hastalığı öyküsü ve doğum sayısı daha yüksek serum CRP seviyesi ile ilişkili bulunmuştur (Tablo 5).

**Tablo 5.** Sosyodemografik, Reprodüktif ve Sağlıkla İlişkili Faktörlerin CRP Seviyesi ile İlişkisi

Değişken	Regresyon Katsayısı ± Standard Hata	P değeri
Yaş	0,01015 ± 0,00592	0,0870
Aylık gelir (1-4)	-0,03864 ± 0,02583	0,1349
<b>Eğitim seviyesi (1-6)</b>	<b>-0,06433 ± 0,01508</b>	<b>&lt;,0001</b>
Bir hekim tarafından tanı konmuş tip 2 diyabeti olanlar	0,11498 ± 0,07920	0,1469
<b>Bir hekim tarafından tanı konmuş HT olanlar</b>	<b>0,26661 ± 0,05311</b>	<b>&lt;,0001</b>
<b>Ailede kalp damar hastalığı öyküsü olanlar</b>	<b>0,11960 ± 0,04794</b>	<b>0,0128</b>
Menopoz durumu	0,03826 ± 0,04750	0,4207
En az 1 gebelik öyküsü olanlar	0,03151 ± 0,15454	0,8385
Gebelik sayısı	0,01587 ± 0,01172	0,1761
En az 1 doğum öyküsü olanlar	-0,03016 ± 0,13763	0,8266
<b>Doğum sayısı</b>	<b>0,04557 ± 0,02197</b>	<b>0,0383</b>
En az 1 ay laktasyon öyküsü olanlar	-0,02102 ± 0,11982	0,8607
Laktasyon süresi (ay)	0,00126 ± 0,00108	0,2464

**Tablo 5.** Sosyodemografik, Reprodüktif ve Sağlıkla İlişkili Faktörlerin CRP Seviyesi ile İlişkisi - Devam

Değişken	Regresyon Katsayısı ± Standard Hata	P değeri
İlk adet yaşı	-0,02969 ± 0,01752	0,0904
En az 1 ay hormonal ilaç kullanım öyküsü olanlar	-0,02850 ± 0,04891	0,5602
Menarş sonrası yıllar için düzeltilmiş toplam hormonal ilaç kullanımı (ay / menarş sonrası yıllar)	0,00373 ± 0,03433	0,9134
En az 1 ay anti-lipid ilaç kullanım öyküsü olanlar	0,07794 ± 0,05752	0,1757
Menarş sonrası yıllar için düzeltilmiş toplam antilipid ilaç kullanımı (ay / menarş sonrası yıllar) *	-0,14256 ± 0,07644	0,0624
Son 15 gün içinde antilipid ilaç kullanımı olanlar	0,00316 ± 0,08246	0,9695
Son 15 gün içinde statin kullanımı olanlar	-0,00284 ± 0,09097	0,9751
Son 15 gün içinde anti-trigliserid ilaç kullanımı olanlar	0,06941 ± 0,18503	0,7076
<b>Son 1 ay içinde sigara tüketmiş olanlar</b>	<b>-0,17621 ± 0,06967</b>	<b>0,0116</b>
<b>Yaşam boyu &gt;100 sigara tüketmiş olanlar</b>	<b>-0,14662 ± 0,05645</b>	<b>0,0095</b>
Menarş sonrası yıllar için düzeltilmiş kümülatif sigara tüketimi (paket-yıl / menarş sonrası yıllar)	-0,20991 ± 0,15526	0,1766
Son bir yıl içinde alkol tüketimi bildirenler	-0,18870 ± 0,14175	0,1834
En az yılda bir alkol tüketim öyküsü olanlar	-0,14143 ± 0,11722	0,2279
Menarş sonrası yıllar için düzeltilmiş kümülatif alkol tüketimi [(adet/hafta) x yıl/ menarş sonrası yıllar]	-1,07091 ± 0,58205	0,0661

Antropometrik faktörler incelendiğinde BKİ, göbek üzerinden bel çevresi, iliak krest üzerinden bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı, 25 yaşında BKİ, 25 yaştan sonra yıllık BKİ artışı, karaciğer yağlanması derecesi, ve DEXA ile vücut yağ oranı daha yüksek serum CRP seviyesi ile ilişkili bulunmuştur (Tablo 6).

**Tablo 6.** Antropometrik Faktörlerin CRP Seviyesi ile İlişkisi

Değişken	Regresyon Katsayısı ± Standard Hata	P değeri
Çocuklukta göreceli boy (1-3, lineer)	0,01700 ± 0,04130	0,6807
Çocuklukta göreceli vücut ağırlığı (1-3, lineer)	0,05066 ± 0,03548	0,1536
Boy, 1-4, lineer	-0,03035 ± 0,02160	0,1602
<b>BKİ, 1-4, lineer</b>	<b>0,26735 ± 0,01958</b>	<b>&lt;,0001</b>
<b>Göbek üzerinden bel çevresi, 1-4, lineer</b>	<b>0,23463 ± 0,01931</b>	<b>&lt;,0001</b>
<b>İliak krestlerden bel çevresi, 1-4, lineer</b>	<b>0,24261 ± 0,01997</b>	<b>&lt;,0001</b>
<b>Kalça çevresi, 1-4, lineer</b>	<b>0,25270 ± 0,02059</b>	<b>&lt;,0001</b>
<b>Bel kalça oranı, 1-4, lineer</b>	<b>0,09162 ± 0,02098</b>	<b>&lt;,0001</b>
<b>25 yaşında BKİ (kg/m<sup>2</sup>), 1-4, lineer</b>	<b>0,07935 ± 0,02093</b>	<b>0,0002</b>
<b>Son 1 yılda BKİ değişimi, 1-4, lineer</b>	<b>0,09806 ± 0,02303</b>	<b>&lt;,0001</b>
<b>25 yaştan sonra BKİ artış hızı, 1-4, lineer</b>	<b>0,23552 ± 0,01985</b>	<b>&lt;,0001</b>
Son 1 yıl içinde >5 kg epizodik kilo verenler	0,05907 ± 0,07114	0,4066
Son 1 yıl içinde >10 kg epizodik kilo verenler	-0,11052 ± 0,15749	0,4830
Son 1 yıl içinde kendi isteğiyle >5 kg epizodik kilo verenler	-0,02529 ± 0,09318	0,7861
Son 1 yıl içinde istemeden >5 kg epizodik kilo verenler	0,15114 ± 0,10172	0,1376
25 yaştan sonra >5 kg epizodik kilo verenler	0,06499 ± 0,04750	0,1716
25 yaştan sonra >10 kg epizodik kilo verenler	0,09965 ± 0,06465	0,1235
25 yaştan sonra kendi isteğiyle >5 kg epizodik kilo verenler	0,10388 ± 0,05629	0,0652
25 yaştan sonra istemeden >5 kg epizodik kilo verenler	-0,01272 ± 0,05687	0,8231
<b>Ultrasonografik karaciğer yağlanması, 1-4, lineer</b>	<b>0,26024 ± 0,02661</b>	<b>&lt;,0001</b>
<b>DEXA ile vücut yağ oranı, 1-4, lineer</b>	<b>0,22125 ± 0,01974</b>	<b>&lt;,0001</b>

Örneklemin kan verme tarihlerinin serum CRP seviyesi ile ilişkisi Tablo 7’de sunulmuştur. Bu analizlere mevsimsel varyasyon değişkenleri dışındaki değişkenler dahil edilmemiştir.

**Tablo 7.** Kan Verilen Ayların CRP Seviyesi ile İlişkisi

Değişken	Regresyon Katsayısı ± Standard Hata	P değeri
Yılın ilk 6 ayında kan verilmesi	0,15489 ± 0,04717	0,0011
Tetkik için kan verilen ay		
Ocak	Referans	Referans
Şubat	0,19364 ± 0,09146	0,0345
Mart	0,01741 ± 0,10318	0,8660
Nisan	0,00731 ± 0,10516	0,9446
Mayıs	-0,12725 ± 0,10475	0,2247
Haziran	0,03372 ± 0,13645	0,8049
Temmuz	-0,43870 ± 0,11087	<.0001
Ağustos	-0,31645 ± 0,16039	0,0488
Eylül	0,03791 ± 0,12814	0,7674
Ekim	-0,12087 ± 0,11438	0,2909
Kasım	-0,03633 ± 0,08814	0,6803
Aralık	-0,07944 ± 0,08859	0,3701

Serum CRP seviyesinin belirleyicisi olarak çok değişkenli analizde önemli bulunan faktörler tablo 8’da gösterilmiştir. Tabloda gösterilen her 3 model adimsal model seçim algoritması ile elde edilmiş olup, 1. model daha koyu renkle işaretlenmiş son 5 değişken belirleyici değişken kümesine dahil edilmeden, ikinci model son 2 değişken dahil edilmeden, 3. model ise tüm değişkenlerin dahil edilmesinden sonra elde edilmiştir (bakınız tablo 1, 2 ve istatistiksel analizler).

İlk model genel ve santral obezite göstergeleri olarak BKİ ve bel çevresinin diğer antropometrik faktörler modele dahil edilmeden birbirinden bağımsız etkilerini incelemeyi amaçlamış ve göbek üzerinden ölçülen bel çevresi ve BKİ’nin istatistiksel olarak anlamlı bağımsız etkilerini göstermiştir. Bu modelde BKİ, göbek üzerinden ölçülen bel çevresine göre serum CRP seviyesi ile daha kuvvetli pozitif ilişkili bulunmuştur. Kalça çevresi de bu modelde serum CRP seviyesi ile pozitif ilişkili bulunmuştur; fakat bu ilişkinin p değeri istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.

İkinci model geçmişe yönelik antropometrik değerlendirmelerin birbirlerinden ve diğer faktörlerden bağımsız etkisini incelemeyi amaçlamış ve bu modelde geçmişe yönelik her üç antropometrik gösterge de (çocukluk çağı göreceli vücut ağırlığı, 25 yaş BKİ ve 25 yaş sonrası kilo artış hızı) serum CRP seviyesi ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur.

Son modelde ise karaciğer yağlanmasının derecesi ve DEXA ile VYO modele dahil edildiğinde serum CRP seviyesinin bağımsız belirleyicilerini tespit etmek amaçlanmıştır. Buna göre hipertansiyon tanısı, ailede kalp damar hastalığı öyküsü, çocuklukta göreceli vücut ağırlığı, 25 yaşında BKİ, göbek üzerinden bel çevresi, karaciğer yağlanmasının derecesi, DEXA ile vücut

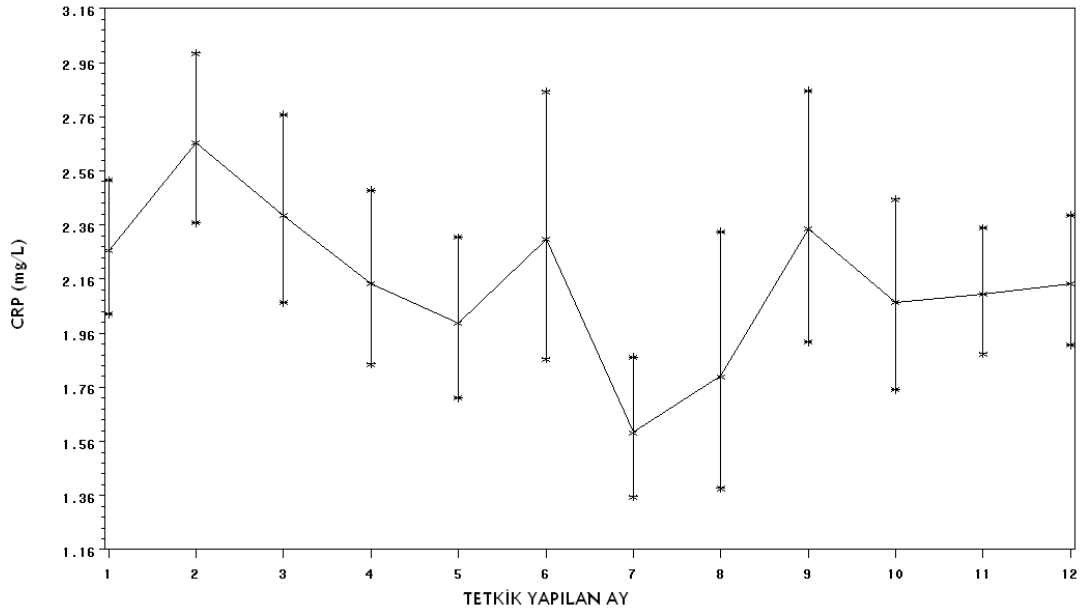
yağ oranı, 25 yaştan sonra yıllık BKİ artışı ve kan örneğinin yılın ilk 6 ayında verilmiş olması daha yüksek serum CRP seviyesi ile pozitif ilişkilidir. Menarş sonrası yıllar için düzeltilmiş toplam antilipid ilaç kullanımı ise serum CRP seviyesi ile negatif ilişkilidir. Yaşam boyu >100 sigara tüketmiş olmak, p değeri istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte serum CRP seviyesi ile negatif ilişkilidir.

**Tablo 8.** Çok Değişkenli Regresyon Analizleri

	MODEL 1		MODEL 2		MODEL 3	
	R ± SH	P	R ± SH	P	R ± SH	P
Yaş			0,01430 ± 0,00600	0,0174		
Bir hekim tarafından tanı konmuş hipertansiyon	0,12328 ± 0,05156	0,0170	0,12812 ± 0,05190	0,0137	0,13048 ± 0,05013	0,0094
Ailede kalp damar hastalığı öyküsü	0,11700 ± 0,04410	0,0081	0,11119 ± 0,04345	0,0106	0,10989 ± 0,04288	0,0105
BKİ (kg/m2), 1-4, lineer	0,13924 ± 0,03659	0,0001	0,07596 ± 0,04190	0,0701		
Göbek üzerinden bel çevresi, 1-4, lineer	0,07639 ± 0,02978	0,0104	0,06035 ± 0,02919	0,0390	0,05664 ± 0,02649	0,0327
Kalça üzerinden bel çevresi, 1-4, lineer	0,06506 ± 0,03389	0,0552				
Yaşam boyu >100 sigara tüketimi	-0,08511± 0,05191	0,1014			-0,09645 ± 0,05043	0,0561
Menarş sonrası yıllar için düzeltilmiş toplam antilipid ilaç kullanımı (ay / menarş sonrası yıllar)	-0,21336± 0,07116	0,0028	-0,22247 ± 0,07054	0,0017	-0,21506 ± 0,06925	0,0019
Yılın ilk 6 ayında kan verilmesi	0,12427 ± 0,04333	0,0042	0,12511 ± 0,04283	0,0036	0,12646 ± 0,04208	0,0027
Çocuklukta göreceli vücut ağırlığı (1-3, lineer)			0,08576 ± 0,03313	0,0098	0,07754 ± 0,03265	0,0177
25 yaşında BKİ (kg/m2), 1-4, lineer			0,05949 ± 0,02960	0,0447	0,04991 ± 0,02322	0,0319
25 yaştan sonra BKİ artışı hızı, 1-4, lineer			0,16487 ± 0,03586	<,0001	0,12911 ± 0,02600	<,0001
Ultrasonografik karaciğer yağlanması, 1-4, lineer					0,11974 ± 0,02773	<,0001
DEXA ile vücut yağ oranı, 1-4, lineer					0,11180 ± 0,02113	<,0001

Ayları ifade eden 12 değişken, çok değişkenli regresyon analizinde önemli bulunan tüm faktörler dikkate alınarak serum CRP seviyesinin belirleyicisi olarak incelendiğinde “düzeltilmiş” aylık CRP seviyelerinin dağılımı Şekil 1’de gösterilmiştir.

**Şekil 1.** Aylara Göre Ortalama CRP Seviyesi ve % 95 Güven Aralığı



*Ortalama CRP seviyesi ve % 95 güven aralığı, multivariate analizde önemli bulunan tüm değişkenler için düzeltilmiş, logaritmik transforme edilmiş CRP değerlerinin geri transformasyonu ile elde edilmiştir.*

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

### 5.1. Temel Bulgular:

Örnekleminizdeki yaş aralığı içinde, yaş serum CRP seviyesi için önemli bir belirleyici olarak görünmemektedir. Yirmi-beş yaş sonrası kilo artış hızını dikkate aldığımızda ortaya çıkan yaşın pozitif etkisi, VYO dikkate alındığında ortadan kalkmaktadır. Bu da yaşlanma ile ortaya çıkan yağlanmanın serum CRP seviyesi için yaşlanmanın kendisinden daha önemli bir belirleyici olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca menoz durumu da serum CRP seviyesini etkilememektedir.

Serum CRP seviyesinin en önemli belirleyicileri antropometrik göstergelerdir. Çalışmamızda antropometrik göstergeler 3 şekilde gruplanarak incelenmiştir. (1) Santral ve genel obezite göstergeleri (2) geçmişe yönelik ve güncel göstergeler (3) statik ve dinamik göstergeler. Bu gruplamaya göre farklı göstergelerin serum CRP seviyesi için bağımsız belirleyici değerleri incelenmiştir.

Öncelikle santral ve genel obezitenin sadece basit antropometrik yöntemlerle değerlendirildiği analizlerde genel obezite ölçütü olarak BKİ, bel ve kalça çevresi gibi santral obezite ölçütlerine göre serum CRP seviyesi ile daha yakından ilişkili bulunmuştur. Genel obezite ölçütü olarak VYO'nun, santral obezite ölçütü olarak ultrasonografik karaciğer yağlanma derecesinin modele alındığı analizlerde ise her iki gösterge de serum CRP seviyesinin en kuvvetli belirleyicileri arasında yer almıştır.

Geçmişe yönelik antropometrik göstergelerin de incelendiği analizlerde çocukluk çağı göreceli vücut ağırlığı, 25 yaş BKİ ve 25 yaş sonrası kilo artış hızı serum CRP seviyesi ile bağımsız olarak pozitif ilişkili bulunmuştur.

Statik ve dinamik antropometrik faktörler mukayese edildiğinde, 25 yaş sonrası kilo artış hızı serum CRP seviyesi ile hemen hemen en önemli statik göstergeler (VYO ve karaciğer yağlanması) kadar kuvvetli pozitif ilişkilidir. Yirmi beş yaştan sonra gerçekleşen BKİ artış hızının aksine, son 1 yıl içinde gerçekleşen kilo değişiminin serum CRP seviyesi ile ilişkisi gösterilememiştir. Epizodik kilo değişimleri de serum CRP seviyesi ile ilişkili görünmemektedir.

Statik antropometrik değişkenler içinde özel ölçüm ekipmanı gerektiren karaciğer yağlanması ve VYO'nun dahil edilmediği analizlerde, 25 yaş sonrası BKİ artış hızı serum CRP seviyesi için en önemli belirleyici olarak bulunmuş; bunu takip eden en önemli antropometrik



gösterge çocuklukta göreceli vücut ağırlığı olmuştur. Karaciğer yağlanması ve VYO'nun dahil edildiği analizlerde bu iki parametre ve 25 yaş sonrası BKİ artış hızı serum CRP seviyesi için en önemli 3 belirleyici olarak bulunmuş; çocukluk çağı göreceli vücut ağırlığı, göbek üzerinden bel çevresi ve 25 yaş BKİ de bağımsız olarak serum CRP seviyesi ile ilişkili bulunmuştur.

Serum CRP seviyesinde, ÇDA'de gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra dahi sebat eden istatistiksel olarak anlamlı mevsimsel bir değişim tespit edilmiştir. Buna göre yılın ilk 6 ayında serum CRP seviyesi yılın ikinci 6 ayına göre daha yüksektir.

Bu çalışmanın ortaya koyduğu diğer önemli bulgular arasında sigara tüketim öyküsü ve daha uzun süre lipid düşürücü tedavi kullanımının serum CRP seviyesi ile negatif, HT tanısı ve ailede KVH öyküsünün serum CRP seviyesi ile pozitif ilişkileridir.

## 5.2. Çalışmanın Kuvvetli ve Zayıf Yönleri:

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız kadınlarda antropometrik faktörlerin serum CRP seviyesi ile ilişkisini inceleyen en kapsamlı çalışmadır. Bu çalışmada serum CRP seviyesi ile ilişkili antropometrik faktörler 1) santral ve genel obezite göstergeleri (2) geçmişe yönelik ve güncel göstergeler (3) statik ve dinamik göstergeler olarak sistematik şekilde ele alınmıştır. Statik faktörler çocukluk, genç erişkin ve orta-ileri yaş dönemlerini yansıtan değişkenlerle; dinamik antropometrik faktörler ise son 1 yıl içindeki değişimleri inceleyerek kısa bir zaman dilimini ve 25 yaştan sonra gerçekleşen değişimleri inceleyerek uzun bir zaman dilimini yansıtan değişkenlerle incelenmiştir.

Çalışmamızın bazı metodolojik özellikleri çalışmayı kuvvetli kılmaktadır. Örneğin uzun zaman içinde gerçekleşen kilo değişimlerinin yaşla korelasyonundan ötürü serum CRP seviyesi ile olduğundan daha kuvvetli pozitif ilişkili bulunmasını engellemek amacıyla, 25 yaştan sonra alınan kilolar 25 yaştan sonra geçen yıllara bölünerek "25 yaş sonrası BKİ artış hızı" hesaplanmış; benzer bir metodolojik sorunun kümülatif sigara, kümülatif alkol, ay olarak antilipid ilaç kullanımı ve ay olarak hormonal ilaç kullanımı değişkenlerini etkilememesi için, bu maruziyetler menarş sonrası yıllara bölünerek, elde edilen "düzeltilmiş" değişkenler analizlerde kullanılmıştır.

Çalışmamızın diğer bir kuvvetli yönü 18 ay gibi uzun bir süreye yayılmış olması ve yeterince geniş bir örneklem üzerinde yapılmış olması nedeniyle mevsimsel değişimlerin incelenebilmesine imkan vermesidir.

Çalışmamızın en önemli zayıf yönü kesitsel olmasıdır. Toplanan verilerden sadece güncel olanları direk ölçümlere dayanmakta; geçmişe yönelik değerlendirmeler ise hafızaya dayanmaktadır. Bununla birlikte hatırlamaya dayanarak elde edilen değişkenlerden özellikle 25 yaştan sonra olan BKİ artış hızı serum CRP seviyesi ile kuvvetli ilişkili bulunmuş; ayrıca çocukluk çağı göreceli vücut ağırlığı ve 25 yaşındaki BKİ de ÇDA'de serum CRP seviyesi ile bağımsız ilişkisini korumuştur. Hatırlama ile ilgili güçlükler, büyük ihtimalle bu ilişkilerin çoğunun olduğundan daha zayıf tespit edilmesine neden olmuştur.

Kesitsel bir tasarım mevsimsel değişimlerin incelenmesi açısından ideal olmamakla birlikte, bu konuda geniş boylamsal çalışmaların yokluğu ve literatürdeki çelişkili bulgular dikkate alındığında kesitsel analizler de önem kazanmaktadır.

Çalışmanın diğer bir zayıf yönü örneklemin seçilmiş bireylerden oluşması ve gelişigüzel olarak toplumdaki seçilmemiş olmamasıdır. Çalışmaya genel topluma kıyasla daha sağlıklı bireyler seçilmiş olabilir. Bu nedenle sonuçlarımız 44-61 yaş grubu tüm Isparta kadınlarına genellenemeyebilir. Ayrıca Türk kadınlara özgü bazı farklılıklar (düşük sigara ve alkol tüketimi, doğurganlıkta ve yaşam tarzında farklılıklar) sonuçların diğer toplumlara genellenmesinde kısıtlayıcı bir faktör olarak akılda tutulmalıdır.

### **5.3 Çalışma Örnekleminde Serum CRP Seviyesi ve Diğer Özellikler:**

Örnekleminizde serum CRP seviyesinin geometrik ortalaması 2,18 mg/L olarak bulunmuş olup, pre ve post menopozal kadınlardaki geometrik ortalamalar (2,14 ve 2,23 mg/L) birbirinden anlamlı olarak farklı bulunmamıştır.

Çalışma grubumuzun ortalama CRP değeri Türk kadınları için daha önce bildirilen değerlere yakın görünmektedir (13, 60). TEKHARF çalışması verilerinin 2001 yılı analizine göre, 30 yaş üstü Türk kadınlarında (n=522) ortalama serum CRP seviyesi 2,0 mg/L; 30 yaş üstü 10 yıllık dilimlerde serum CRP seviyeleri ise 30-39 yaş grubunda 1,05 mg/L, 40-49 yaş grubunda 1,66 mg/L, 50-59 yaş grubunda 2,99 mg/L, 60-69 yaş grubunda 3,0 mg/L ve >70 yaş grubunda

2,72 mg/L bulunmuştur (13). Yine TEKHARF çalışması verilerininin 2008 yılı analizlerinde, yaş ortalaması 50 olan n=1320 kadında ortalama serum CRP seviyesi 2,03 mg/L bulunmuştur (60).

Bununla birlikte grubumuzun serum CRP seviyesi İsviçre’de yaşamakta olan 35-64 yaşları arasında bir grup Türk kadının CRP değerinden oldukça düşüktür. Nitekim İsviçre’de yaşayan, Türk kadınların bu değeri İran kökenli ve İsviçreli kadınlarda da oldukça yüksek bulunmuştur (Türklerde 3,73 mg/L, İranlı kadınlarda 2,68 mg/L, İsviçreli kadınlarda 2,20 mg/L) (80).

Literatürde diğer çalışmalarda da farklı etnik gruplar arasında serum CRP seviyesinde önemli varyasyon bildirilmiştir. Bu çalışmalarda verilen serum CRP seviyeleri ile çalışmamızda elde edilen değer mukayese edildiğinde çalışma popülasyonumuzda serum CRP seviyesinin Amerikalı zencilerden daha düşük olduğu, Çin ve Japon kökenlilerden daha yüksek olduğu söylenebilir. SWAN çalışmasına katılan 3514 kadın üzerinde yapılan kesitsel bir analizde serum CRP seviyesi Afrika kökenli Amerikalılarda en yüksek (3,2 mg/L) bulunmuş; bunu İspanyol kökenliler (2,3 mg/L), beyazlar (1,5 mg/L), Çin (0,7 mg/L) ve Japon kökenliler (0,5 mg/L) izlemiştir (30). ABD’de 25 000’den fazla “Women’s Health Study” katılımcısında en yüksek CRP seviyesi yine zenci kadınlarda (2,96 mg/L) bulunmuş, beyaz kadınlarda CRP seviyesi 2,02 mg/L, İspanyol kökenlilerde 2,06 mg/L ve Asya kökenlilerde 1,12 mg/L bulunmuştur (74).

Etnik kökene bağlı farklılıkları BKİ (30, 74, 75) ve bel çevresi (75) gibi antropometrik farklılıkların kısmen açıkladığı bildirilmiş olmakla birlikte, bu farklılıkların kısmen genetik faktörlere bağlı olduğunu düşündüren çalışmalar da bulunmaktadır (76-79).

Çalışma popülasyonumuzu diğer toplumlaradan ayıran bazı özelliklere de değinmek yerinde olacaktır.

Örneğimizde sigara ve alkol tüketim oranları batı toplumlarındaki kadınların oldukça gerisindedir. Çalışmamızda yaşam boyu sigara kullanım yaygınlığı % 22,5, son bir ayda sigara kullanım yaygınlığı % 13,2’dir. TEKHARF çalışmasının 1990 yılı verilerine göre 40-49 ile 50-59 yaşları arasında kadınlarda sigara içme oranları sırasıyla % 17,1 ve % 8,4 olarak saptanmıştır. TEKHARF çalışmasının 2000 yılı verileri incelendiğinde kadınlarda sigara içme oranının arttığı gözlenmiş ve 30-59 yaş arası kadınlarda bu oranın % 24’e yükseldiği bildirilmiştir (129). Çalışmamızda sigara kullanım yaygınlığı, TEKHARF çalışması 1990 yılı ortalamalarına benzer (129), ABD’de yapılan NHANES III çalışmasında bildirilen orandan (% 25,9) daha düşük görünmektedir (130).

Halen alkol kullananların oranını % 2,9, alkol alım öyküsü olanların oranını % 4,3 olarak tespit ettik. Halen alkol kullanım oranı TEKHARF çalışmasında kadınlar için bildirilen %

3,1 oranına yakın olmakla birlikte (131), batı ülkeleri için bildirilen oranlardan oldukça düşüktür (ABD’de yapılan NHANES III çalışmasında ortalama yaşı 45 olan kadınlarda alkol kullanım oranı % 50) (130).

Çalışmamızda BKİ ortalaması  $30,2 \text{ kg/m}^2$  bulunmuştur ve örneklemin % 48’inde BKİ 30’un üzerindedir. Çalışmamızda obezite prevalansı Türkiye ortalamasına benzer (132), ABD, İngiltere ve İran’ın ortalamalarından (133-136) yüksek görünmektedir. TEKHARF çalışmasının 1990 yılı verileri incelendiğinde 40-49 ile 50-59 yaşları arasında obezite prevalansı sırasıyla % 41,6 ve % 41,7’dir. Bu oranlar, TEKHARF çalışmasının 2002 yılı verilerine bakıldığında sırasıyla % 41,6 ve % 53,1 olarak tespit edilmiştir (132). NHANES çalışmasının 2003-2004 yılı sonuçlarına göre ABD’de 40-59 yaş arası obezite prevalansı tüm kadınlarda % 38,8, İspanyol kökenliler dışındaki beyaz popülasyonda %37,8, zencilerde % 57,5, Meksika kökenli Amerikalılarda % 48,3 olarak saptanmıştır (133). İngiltere’nin 2002 yılı verilerine göre kadınlarda 45-54 ile 55-64 yaş gruplarında obezite prevalansı sırasıyla % 29,6 ile % 32 olarak tespit edilmiştir (134). İran’da ulusal boyutta yapılan bir taramada 44 322 kadında 45-54 ve 55-64 yaş gruplarında obezite prevalansı %35 ve %31 bulunmuştur (135). İran, İsfahan’da 2000 yılında yapılmış olan bir diğer çalışmada ortalama BKİ 40-49 ve 50-59 yaş grubu kadınlarda  $28,3$  ve  $28,4 \text{ kg/m}^2$  bulunmuştur (136).

Örnekleminizde bel çevresi belin en ince yerinden ya da umblikusun 2,5 cm üzerinden ölçüldüğünde ortalama bel çevresi 84,1, belçevresi >88 cm olanların oranı %30,5’dir. Çalışmamızda bel çevresi ile değerlendirilen abdominal obezite prevalansı daha önce Türkiye için bildirilenden ve İran ve İsviçre için bildirilenden daha düşük görünmektedir. TEKHARF çalışmasında bel çevresi alt kaburga ve krista iliakanın ortasındaki düzeyden ölçüldüğünde 40-49 ve 50-59 yaş gruplarında >88 cm olanların oranı %48,7 ve %69,5 bulunmuştur (132). İsviçre Lozan’da 3249 kadını içeren bir çalışmada bel çevresi en ince yerinden ölçüldüğünde abdominal obezite prevalansı, 45-54 ve 55-64 yaş grubunda %25,5 ve %39,2 bulunmuştur (137). İran’da ulusal boyutta yapılan bir taramada 44 322 kadında 45-54 ve 55-64 yaş gruplarında >88 cm bel çevresi kadınların %71,5 ve 73,3’ünde bulunmuştur (135). İran, İsfahan’da 2000 yılında yapılmış olan bir diğer çalışmada bel çevresi en ince yerinden ölçüldüğünde 40-49 ve 50-59 yaş grubu kadınlarda ortalama 96,3 cm ve 98,4 cm bulunmuştur (136).

Örnekleimde bel çevresi iliak krest üzerinden ölçüldüğünde ortalama bel çevresi 103,1 cm, ve bel çevresi >88 cm olanların oranı %95 bulunmuştur. ABD’de 1999-2000 yılları NHANES verilerinin incelendiği bir çalışmada iliak krest üzerinden medyan bel çevresi 40-49 ve 50-59 yaş

grubu kadınlarda 90,9 cm ve 93,9 cm bulunmuştur (138). Örnekleminizde iliak krest üzerinden alınan bel çevresi ölçüleri 1999-2000 ABD ortalamasının üzerindedir.

Örnekleimde kalça çevresi en geniş yerinden ölçülmüş ve ortalama 105,9 cm, bulunmuştur. Bu, daha önce İran için bildirilen ortalama değere yakındır. İran, İsfahan'da 2000 yılında yapılmış olan bir çalışmada kalça çevresi trokanterler üzerinden ölçüldüğünde hem 40-49 hem de 50-59 yaş grubu kadınlarda ortalama 104,5 cm bulunmuştur (136).

Örnekleminizde ortalama BKO 0,79 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızdaki bu oran daha önce Türkiye için ve İran'lılar için bildirilen orandan daha küçük, İsviçre'de multi-etnik bir populasyon için bildirilene yakındır. TEKHARF çalışması 2000 yılı verilerine göre bel çevresi alt kaburga ve krista iliakamın ortasındaki düzeyden, kalça çevresi trokanterler üzerinden ölçüldüğünde hesaplanan BKO 40-49 ve 50-59 yaş grubu kadınlarda 0,84 ve 0,86 olarak bulunmuştur (132). İran, İsfahan'da 2000 yılında yapılmış olan çalışmada bel çevresi en ince yerinden, kalça çevresi trokanterler üzerinden ölçüldüğünde 40-49 ve 50-59 yaş grubu kadınlarda BKO ortalama 0,92 ve 0,94 olarak bulunmuştur (136). İsviçre'de yaşayan, ortalama yaşı yaklaşık 57 olan kadınlarda bel çevresi alt kaburga ve krista iliakamın ortasındaki düzeyden, kalça çevresi en geniş lateral yerinden ölçüldüğünde hesaplanan BKO İsviçre'de ve İsviçre dışında doğmuş kadınlarda, 0,79 ve 0,80 bulunmuştur. Bu oran bizim örneklemindeki BKO'na çok yakın olmakla birlikte, bu örneklemin BKİ örnekleminizden oldukça düşüktür (İsviçre'de ve İsviçre dışında doğmuş kadınlarda BKİ 25,3 ve 26,4 kg/m<sup>2</sup>) (139).

Örnekleminizde ortalama VYO %42,9'dur. Bu oran İsviçre'de yaşayan multi-etnik bir populasyondan oldukça yüksek olmak birlikte, ABD için bildirilen ortalamalara yakındır. Yaş ortalaması 57 olan İsviçre'de yaşayan multi-etnik bir populasyonda VYO İsviçre doğumlularda %30,7, İsviçre dışında doğanlarda % 31,5 bulunmuştur (139). NHANES 1999-2004 verilerinin bir analizinde beyaz, zenci ve Meksika kökenli Amerikalılarda DEXA ile değerlendirilen VYO, 45-60 yaş grubu kadınlarda her 3 etnik grupta da %40-45 arasında bulunmuştur (140).

Örnekleminizde karaciğer yağlanması olanların oranı %49,5; karaciğer yağlanması hafif, orta ve ağır olanların oranı sırasıyla %29,1, %16,1 ve %3,3 olarak saptanmıştır. Dünyada çalışmamıza benzer yaş grubundaki kadınlar için bildirilmiş olan yağlı karaciğer prevelansı verilerine bakıldığında yağlı karaciğer oranımız bir çok ülkenin oranlarının üzerinde görünmekte; sadece ABD'de multi-etnik bir örnekleimde yapılmış olan bir çalışmada İspanyol kökenli

Amerikalıların yağlı karaciğer prevalansı bizimki kadar yüksek görünmektedir (141). Karaciğer yağlanması hepatic trigliserid içeriğine dayanarak değerlendirildiği bu çalışmada yaş ortalamaları sırasıyla 47, 46 ve 41 olan beyaz (n=359), zenci (n=606) ve İspanyol kökenli (n=229) Amerikalı kadınlarda, yağlı karaciğer oranı sırasıyla % 24, % 24 ve % 45 olarak tespit edilmiştir. Tayvan’da yaş ortalaması 50 dolaylarında olan 450 gönüllü kadın ve erkek üzerinde yapılan bir çalışmada kompüterize tomografi ile değerlendirilen karaciğer yağlanması %25 oranında bulunmuştur (33). Çin’de yapılmış olan epidemiyolojik bir çalışmada kadınlarda (n=1957) sonografik olarak değerlendirilen yağlı karaciğer oranı 40-49, 50-59 ve 60-69 yaş gruplarında sırasıyla %15, %22 ve %31 olarak bulunmuştur (142).

#### **5.4 Antropometrik Faktörlerin Serum CRP Seviyesi ile İlişkisi:**

Antropometrik göstergelerin serum CRP seviyesi ile ilişkisini sistematik olarak incelemek açısından, göstergeler (1) santral ve genel obezite göstergeleri (2) geçmişe yönelik ve güncel göstergeler (3) statik ve dinamik göstergeler olarak gruplanmıştır.

Literatürde santral ve genel obezite göstergelerinin bağımsız etkileri bir çok çalışmada incelenmiştir. Bununla birlikte sadece kadınları içeren bir örnekleme karaciğer yağlanması derecesi ve VYO gibi ölçütleri birarada geniş bir örnekleme inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Basit ölçümlere dayalı antropometrik faktörler serum CRP seviyesinin belirleyicisi olarak incelendiğinde BKİ, bel çevresi ve kalça çevresi ölçümlerine göre daha önemli bir belirleyici olarak bulunmuştur. Analizlere sonografik olarak değerlendiren karaciğer yağlanması derecesi ve VYO dahil edildiğinde ise her iki faktör de serum CRP seviyesi ile hemen hemen aynı derecede kuvvetli ilişkili bulunmuştur.

Statik antropometrik göstergeler, çocukluk çağına (7 yaş – ilk adet yaşı) ve 25 yaşa ait antropometrik değerlendirmemiz de dahil olmak üzere serum CRP seviyesi ile ilişkili bulunmuştur. Literatürde geçmişe ait antropometrik ölçütlerin erişkinde serum CRP seviyesi ile ilişkisini inceleyen çalışmalar az sayıdadır. Bunlar içerisinde Nazmi ve arkadaşları, doğumdan 23 yaşa kadar takibi olan Brezilyalı bir doğum kohortunda çocukluk ve genç erişkin dönemini içine alan bir yaş dönemini incelemişlerdir (35). Bu çalışmada çocukluk vücut ağırlığının değil fakat bu dönemdeki kilo artışının erişkin dönemdeki serum CRP seviyesine olan katkısı bildirilmiştir. Çalışmamız literatürde ilk defa çocukluk çağı göreceli vücut ağırlığının ve genç erişkin BKİ’nin,

güncel olarak ölçülen obezite göstergelerinden ve erişkin BKİ artış hızından bağımsız olarak daha ileri yaşta ölçülen serum CRP seviyesi ile pozitif ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu bağımsız ilişki obezitenin erken yaşlardan itibaren kronik enflamasyon sürecine katkıda bulunduğunu ve bu dönemin ileri erişkin yaşamda da etkilerinin sürdüğünü düşündürmektedir.

Çalışmamızda incelenen diğer statik antropometrik göstergelerden VYO (20, 22, 32, 91), BKİ (11, 14, 15, 17, 19, 22, 30, 32, 36, 46, 61, 67, 74, 91, 102), bel çevresi (11, 14, 18, 19, 22, 32, 67, 91, 102), bel kalça oranı (19, 22, 30, 32, 36, 67, 91) birçok çalışmada serum CRP seviyesi ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Ayrıca diğer bir statik antropometrik gösterge olarak karaciğer yağlanması da serum CRP seviyesi ile ilişkili bulunmuştur.

Karaciğer yağlanmasının serum CRP seviyesi ile ilişkisini inceleyen çalışmalar kadınlarda az sayıdadır (33, 104). Çalışmamız hem bu ilişkiyi doğrulamış hem de diğer bir çok antropometrik göstergeden bağımsız ve oldukça kuvvetli bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Bulgularımız karaciğer yağlanmasının derecesinin, VYO ve BKİ artış hızı ile beraber serum CRP seviyesi için en önemli 3 göstergeden biri olduğunu düşündürmektedir. Bulgularımıza göre yağlanma derecesi ve serum CRP seviyesi arasında bir doz-yanıt ilişkisi sözkonusudur. Ayrıca karaciğer yağlanması analizlere var-yok şeklinde dikotomöz bir değişkenle dahil edilse bile yağlanmanın derecesi serum CRP seviyesi ile daha kuvvetli ilişki göstermiştir (analizler gösterilmemiştir).

Çalışmamızın önemli diğer bir bulgusu 25 yaş sonrası BKİ artış hızının serum CRP seviyesi ile kuvvetli pozitif ilişkisidir. Yaşamın farklı dilimlerinde kilo artışının serum CRP seviyesi ile ilişkisi diğer çalışmalarda da (22, 34-37) bildirilmiş olmakla birlikte, bu çalışmada BKİ artışını geçen süreden bağımsız hale getirmek üzere kilo değişimi 25 yaş sonrası yıllara bölünerek BKİ artış hızı hesaplanmıştır. Aksi takdirde daha yaşlı kadınlarda geçen daha uzun süre içinde daha fazla kilo alımı bu ilişkinin boyutu konusunda yanıltıcı sonuçlara neden olacaktır. Çalışmamıza kıyasla daha küçük bir örneklem üzerinde yapılmış olan bir çalışmada, Barinas-Mitchell ve arkadaşları kilo değişimlerini kilo artış hızı ile değil de mutlak kilo değişimi ile analize almış ve diğer faktörler dikkate alındığında (örneğin viseral yağ dokusu) kilo artışının serum CRP seviyesi ile bağımsız olarak ilişkisini korumadığını bildirmişlerdir (22). Bizim analizlerimizde ise VYO ve karaciğer yağlanmasının değişkenler arasına alınmadığı bir modelde, 25 yaş sonrası BKİ artış hızı serum CRP seviyesinin en önemli belirleyicisi iken; göbek üzerinden ölçülen bel çevresi ve BKİ'nin etkisi çok daha zayıf bulunmuştur. Barinas-Mitchell ve arkadaşlarının ve bizim çalışmamızın sonuçları arasındaki bu farklılık bizim çalışma örneklemimizde kilo artışının çok daha belirgin olması (yaklaşık 26 senede 18 kg'a karşın ABD çalışmasında 29 senede 14 kg), örneklemimizin daha büyük olması ve kilo artışını incelemedeki

istatistiksel yöntem farklılığı olabilir. VYO ve karaciğer yağlanması gibi özel ekipman gerektiren ölçümlere başvurulmadığı durumlarda kadınlarda 25 yaş dönemindeki vücut ağırlığını sorgulamak ve 25 yaş sonrası BKİ artış hızını hesaplamak bireyin serum CRP seviyesini öngörmeye diğer antropometrik göstergelerden çok daha faydalı olabilir. Ayrıca bu gösterge KVH riskini öngörmeye kullanmak üzere akla yatkın bir aday olarak ileri çalışmalarda da incelenmelidir.

Çalışmamızın diğer bir bulgusu da serum CRP seviyesinin son 1 yıldaki BKİ artışı ile sadece tek değişkenli regresyon analizinde ilişkili olması, bu ilişkinin ÇDA'de sebat etmemesidir. Son bir yıl içindeki kilo değişiminin, yakın geçmişi yansıtmaması nedeniyle serum CRP seviyesi ile daha yakından ilişkili olması beklense de, 25 yaş sonrası BKİ artış hızı son 1 yılı da içine almakta ve çok daha uzun bir süreyi yansıtmaktadır. Serum CRP seviyesinin stabilitesini inceleyen çalışmalarda da 12 yıl gibi uzun bir dönemde serum seviyelerinin oldukça stabil olması (21) serum CRP seviyesinin uzun yıllara yayılmış vücut ağırlığı değişimlerini yansıtmaması ile uyumludur.

### **5.5 Mevsimsel Değişim ve Serum CRP Seviyesi:**

Çalışmamızda serum CRP seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir mevsimsel değişim tespit edilmiştir. Bu değişim gerek kişiler arası farklılıklar dikkate alınmadan, gerekse alındıktan sonra önemini korumuştur. Ayların tek tek farklı değer almasına müsaade edilerek yapılan analizlerde, en yüksek serum CRP seviyesi Şubat ayında, en düşük serum CRP seviyesi ise Temmuz ayında bulunmuştur. Bu dağılıma dayanarak yılın ilk 6 ayı (Ocak-Haziran) ve ikinci 6 ayı (Temmuz-Aralık) gruplanarak mevsimsel değişim iki kategorili bir değişkenle incelendiği zaman serum CRP seviyesi diğer faktörlerden bağımsız olarak yılın ilk 6 ayında ikinci 6 aya göre daha yüksek bulunmuştur.

Literatürde serum CRP seviyesinde mevsimsel değişim varlığına dair sonuçlar çelişkilidir. Serum CRP seviyesinde anlamlı mevsimsel varyasyon varlığını bildiren çalışmaların çoğunda CRP seviyesi kış aylarında artmaktadır (17, 24-26). İlginç olarak mevsimsel varyasyonun anlamlı bulunmadığı bir çalışmada kadın ve erkeklerde mevsimsel varyasyon paterninde farklılık olduğu ve kadınlarda elde edilen sinüs eğrisinin maksimum noktasının kışın (Aralık), minimum noktasının yazın (Haziran) izlendiği bildirilmiştir (27). Fröhlich ve arkadaşlarının hem kesitsel



hem de prospektif verilere dayanan çalışmasında, 8 erkek ve 8 kadın prospektif olarak 12 ay boyunca; kesitsel çalışmaya dahil edilen bireyler Ağustos ve Eylül aylarına ait veriler olmadan 10 aylık bir dönem içinde incelenmiştir (28). Çalışmada anlamlı bir mevsimsel varyasyon tespit edilmemiştir fakat çalışmanın prospektif verilerinin az sayıda denekten elde edilmiş olması ve kesitsel verilerin yetersiz bir zaman dilimini yansıtmaması önemli kısıtlılıklardır. Rudnicka ve arkadaşları 9377 erkek ve kadından oluşan bir örneklem üzerinde hemostatik ve enflamatuvar belirteçlerin mevsimsel varyasyonunu incelemiş ve CRP’de diğer değişkenlerdeki kadar kuvvetli olmayan “sınırdan” bir varyasyon bildirmiştir (29). Bu çalışmada da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da serum CRP seviyesi kış aylarında daha yüksek, yaz aylarında daha düşük görünmektedir.

Serum CRP seviyesindeki mevsimsel varyasyonun nedeni olarak kış aylarında artan enfeksiyonlar (26), hava kirliliği (71) ve vitamin D seviyesinde değişim (72) incelenmiştir fakat, bu konudaki sonuçlar da tartışmalıdır.

Her ne nedenle olursa olsun sonuçlarımız serum CRP seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı mevsimsel bir varyasyonun varlığını desteklemektedir. Bu fark Şubat ve Mart ayları arasında ya da yılın ilk 6 ayı ve son 6 ayı arasında incelendiğinde 1 mg/L dolayında hesaplanmıştır. Bu derece bir değişim CDC-AHA’nın önerdiği kardiyovasküler risk gruplarının (<1mg/L, 1-3mg/L, >3 mg/L) bireyin kan ölçümünün yapıldığı mevsime göre farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir. Bu mevsimsel varyasyonun boyutu ileri çalışmalarda incelenmeyi hak etmektedir. Örneklemimizde diğer toplumlara kıyasla daha yüksek obezite oranına rastlanması ve buna bağlı serum CRP seviyesinin daha yüksek oluşu mevsimsel varyasyonun daha belirgin hale getirmiş olabilir. Ayrıca ileri yaşın da serum CRP seviyesindeki mevsimsel değişimi belirgin hale getirebileceği bildirilmiştir. Horan ve arkadaşlarının yaşlı bireyler üzerinde yaptıkları bir araştırmada kış aylarında fibrinojen ve CRP seviyesinde artış olduğu ve ileri yaşın özellikle serum CRP seviyesindeki artışı daha belirgin hale getirdiği bildirilmiştir (26).

### **5.6 Sigara Tüketiminin Serum CRP Seviyesi ile İlişkisi:**

Çalışmamızın en şaşırtıcı sonuçlarından biri yaşam boyu >100 sigara tüketimi ve son bir ay içinde sigara tüketiminin TDA’de serum CRP seviyesi ile negatif ilişkili bulunmasıdır. Ayrıca

yaşam boyu >100 sigara tüketimi P değeri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ÇDA'de de serum CRP seviyesi ile negatif ilişkili bir faktör olarak yer almıştır. Bu bulgu sigara tüketiminin enflamatuvar süreci şiddetlendirdiği genel bilgisi (143) ile çelişmektedir. Bununla birlikte Türk kadınlarında sigara tüketiminin bu paradoksal etkisi TEKHARF çalışmasının tekrarlayan analizlerinde (13, 60) ve dünya literatüründe en az bir başka çalışmada (46) bildirilmiştir. Ayrıca kadınlarda yapılmış bazı çalışmalarda sigara içenlerde daha yüksek serum CRP seviyesi bildirilmiş olsa da (83), diğer bir çok çalışmada sigara tüketimi ve serum CRP seviyesi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (11, 15, 18, 22). Erkeklerde ise sigaranın proenflamatuvar etkisi serum CRP seviyesi üzerinde beklendiği yönde görünmektedir (67, 81). Kadınlarda sigara tüketiminin bu beklenmedik etkisinde hormonal faktörlerin rolü olabileceğini akla gelmektedir (84), fakat mekanizmalar aydınlatılmış değildir.

### 5.7 Yaşın Serum CRP Seviyesi ile İlişkisi

Örneğimizde yaşın serum CRP seviyesi üzerinde direk etkisi TDA'de istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır fakat VYO ve karaciğer yağlanma derecesinin dahil edilmediği ÇDA'de (model 2) anlamlı bulunmuştur. Yaş ve yanına diğer bir değişken konularak yapılan regresyon analizlerinde yaşın etkisini ortaya çıkaran faktörün 25 yaş sonrası kilo artış hızı olduğu saptanmıştır. Yaşın yanına kilo artış hızı değil de 25 yaş sonrası toplam kilo artışı eklendiğinde yaş ve serum CRP seviyesi arasında yine anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (analizler gösterilmemiştir). Demek ki toplam kilo artışı yaşla yakın korelasyonundan ötürü yaşın serum CRP seviyesi üzerine etkisinden baskın gelmiş ve yaşın etkisi anlamlı bulunamamış; kilo artış hızı ise geçen yıllar için düzeltilmiş bir parametre olmasından ötürü yaşın serum CRP seviyesi üzerine etkisinin ortaya çıkmasına yardımcı olmuştur. Ayrıca yaş ve serum CRP seviyesi arasında ÇDA'de (model 2) istatistiksel olarak anlamlı bulunan pozitif ilişki VYO ve karaciğer yağlanması analize alındığında kaybolmuştur (model 3). Bu durum yaşlanmanın direk olarak serum CRP seviyesinde artıştan sorumlu olmadığı, fakat yaşla artan vücut yağlanmasının serum CRP seviyesindeki artışı daha iyi izah ettiği şeklinde yorumlanabilir. Literatürde de yaşın serum CRP seviyesi üzerine pozitif etkisi bazı çalışmalarda bildirilmiş olsa da (11-16), bazılarında tespit edilmemiştir (17, 18).

### 5.8 Diğer Faktörlerin Serum CRP Seviyesi ile İlişkisi:

**Doğum Sayısı:** Artan doğum sayısı TDA'de daha yüksek serum CRP seviyesi ile ilişkili bulunmuş; bu ilişki ÇDA'de sebat etmemiştir. Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde Nazmi ve arkadaşları paritenin serum CRP seviyesi ile pozitif ilişkili olduğunu, fakat bu ilişkinin diğer faktörler dikkate alındığında önemini korumadığını bildirmişlerdir (11).

**Eğitim Seviyesi:** TDA'de yüksek eğitim seviyesi daha düşük serum CRP seviyesi ile ilişkili bulunmuş; bu ilişki ÇDA'de sebat etmemiştir. Genel olarak daha iyi sosyoekonomik koşullar daha düşük serum CRP seviyesi ile ilişkili kabul edilmektedir (73). Eğitim seviyesinin serum CRP seviyesi ile ilişkisini inceleyen çalışmalarda eğitim seviyesi ve serum CRP seviyesi arasında negatif ilişki gösterilmiştir (11, 30, 90). TEKHARF çalışması verilerinin 2001 yılında yayınlanan kesitsel bir analizinde eğitim seviyesi değil fakat yüksek gelir seviyesi daha düşük serum CRP seviyesi ile ilişkili bulunmuştur (13). Bazı çalışmalarda ise sosyoekonomik faktörler ve serum CRP seviyesi arasında ilişki gösterilememiştir (22).

**Ailede KVH öyküsü:** Çalışmamızda ailede KVH öyküsü serum CRP seviyesi ile bağımsız olarak pozitif ilişkili bulunmuştur. Bu bulgu daha önceki çalışma bulgularıyla uyumludur (144, 145). Paylaşılan sosyoekonomik koşulların her iki nesile yansıyan etkisi ve ortak genetik özellikler bu sonucu izah edebilir.

**HT ve DM:** Çalışmamızda diyabet değil fakat HT tanısı TDA'de serum CRP seviyesi ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Bulgularımıza benzer şekilde, Koreli 12064 erkek ve 6381 kadında serum CRP seviyelerini inceleyen kesitsel bir analizde Sung, HT tanısının yüksek serum CRP seviyesi ile ilişkisini tespit etmiş fakat DM tanısı için bu ilişkiyi gösterememiştir (17). Bununla birlikte prospektif çalışmalar geçmişte ölçülmüş olan serum CRP değerlerinin sonradan gelişen hem DM (1) hem de HT (2) için öngördürücü olduğunu bildirmiştir.

**Yaşamboyu Antilipid İlaç Kullanımı:** Çalışmamızda menarş sonrası yıllar için düzeltilmiş toplam antilipid ilaç kullanımı TDA'de değil fakat bütün ÇDA modellerinde serum CRP seviyesi ile anlamlı olarak negatif ilişkili bir faktör olarak yer almıştır. Bulgularımız statinlerin ve fibratların serum CRP seviyesini düşürdüğüne dair literatür bulguları ile uyumludur (112, 113).

### 5.9 Sonuç:

Bu çalışmada serum CRP seviyesinin en kuvvetli 3 öngördürücüsü VYO, karaciğer yağlanması derecesi ve 25 yaş sonrası kilo artış hızıdır. Literatürde kilo artışının serum CRP seviyesi için belirleyici olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte, 25 yaş sonrası kilo artış hızının etkisi ilk defa çalışmamızda gösterilmiştir. Kilo artışını toplam kilo artışı yerine artış hızı ile değerlendirmek farklı yaşlardaki bireylerin 25 yaş sonrası farklı sürelerde farklı boyutta kilo almalarından kaynaklanan zaman etkisini ortadan kaldırmaktadır ve yaşın serum CRP seviyesine üzerine etkilerinin daha iyi incelenmesine müsaade etmektedir. Her ne kadar 25 yaş sonrası kilo artış hızı dikkate alındığında artan yaş serum CRP seviyesinde artışla ilişkili görünse de VYO gibi hassas adipoz doku ölçümleri dikkate alındığında yaşın etkisi ortadan kaybolmaktadır. Bu durumda, artan yaşın tek başına serum CRP seviyesindeki artışı yeterince izah etmediği ve yaşla gerçekleşen VYO artışının serum CRP seviyesindeki farklılıkları yaşın kendisinden daha iyi izah ettiği söylenebilir.

Çalışmamız çocukluk çağı ve genç erişkin döneme ait antropometrik göstergelerin ortaları yaş döneminde ölçülen serum CRP seviyesi üzerine bağımsız etkilerinin devam ettiğini gösteren ilk çalışmadır. Bu bulgu çocukluk çağı obezitesinin kadınlarda ileri yıllarda gelişen KVH için öngördürücü olduğunu gösteren çalışma sonuçlarıyla (146) uyumludur ve bu ilişkinin mekanizmasının, temeli çocukluk çağına dayanan bir enflamasyona dayanabileceğini düşündürmektedir. Bu açıdan obeziteden koruyucu yaklaşımların hayatın erken dönemlerinden itibaren uygulanması önemli görünmektedir. Çocukluk ve genç ve erişkin dönemde obeziteden kaçınılması yanında, 25 yaştan sonra alınan kiloların kontrolünün CRP seviyesi üzerinde çok daha kuvvetli olumlu etkilerinin olması muhtemeldir.

Çalışmamızda serum CRP seviyesinde sayılan antropometrik göstergelerdeki farklılıklar dikkate alındıktan sonra dahi devam eden anlamlı bir mevsimsel varyasyon söz konusudur. Yılın ilk 6 ayında serum CRP seviyesi son 6 ayından daha yüksek bulunmuştur. Bu fark 1 mg/L civarındadır ve bu boyutta bir CRP varyasyonu, CRP değerlerine göre önerilen kardiyovasküler risk kategorilerinde değişikliğe neden olabilir. Bu konuda geniş ve boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. ÖZET

### 44-61 YAŞ GRUBU TÜRK KADINLARINDA SERUM C-REAKTİF PROTEİN SEVİYESİNİN BELİRLEYİCİLERİ

Serum CRP seviyesi bağımsız bir kardiyovasküler hastalık risk belirteçidir. Bu çalışmada Isparta ve çevresinde yaşayan kadınlardan oluşan bir örnekleme serum CRP seviyesinin belirleyicilerinin kesitsel olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Isparta Menopoz Sağlık ve Yaşam Biçimi Çalışmasına katılan 44-61 yaş arası 1106 kadından serum CRP seviyesi <10 mg/L olan ve antropometrik ölçümleri tam olan 1083'ü bu analizlere dahil edilmiştir. Katılımcılardan ayrıntılı antropometrik öykü alınmış; basit antropometrik ölçümler, DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) ile vücut yağ oranı ve ultrasonografik karaciğer yağlanması değerlendirilmiştir. Çok değişkenli analizlerde serum CRP seviyesinin bağımsız belirleyicileri incelenmiştir.

Çalışma katılımcılarının yaş ortalaması  $51,1 \pm 4,0$ , %45'i postmenopozal olup; ortalama BKİ 30,2 kg/m<sup>2</sup>, bel çevresi 84,1 cm, kalça çevresi 105,9 cm, bel-kalça oranı 0,79, vücut yağ oranı (VYO) %42,9 bulunmuştur. Hafif ya da ağır karaciğer yağlanması katılımcıların %49'unda tespit edilmiştir. Katılımcıların %40'ı çocukluklarında akranlarından daha kilolu olduklarını bildirmişlerdir.

Yaş ve menopoz durumunun serum CRP seviyesi için bağımsız belirleyici değeri bulunamamıştır. Yüksek serum CRP seviyesi için en önemli 3 belirleyici karaciğer yağlanması derecesi, VYO ve 25 yaş sonrası BKİ artış hızıdır. Çocuklukta göreceli vücut ağırlığı, göbek üzerinden bel çevresi ve 25 yaşında BKİ de bağımsız olarak serum CRP seviyesi ile pozitif ilişkilidir. Serum CRP seviyesinde, çok değişkenli analizlerde gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra dahi sebat eden mevsimsel bir değişim tespit edilmiştir. Buna göre serum CRP seviyesi yılın ilk 6 ayında ikinci 6 aya göre daha yüksektir.

Serum CRP seviyesini etkileyen faktörlerin daha iyi anlaşılması CRP'nin prognostik bir gösterge olarak kullanımında ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisinde aracılık edebilecek mekanizmaların ortaya konmasında faydalı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** C-Reaktif Protein, antropometri, mevsimsel değişim

## 7. SUMMARY

### **PREDICTORS OF SERUM C-REACTIVE PROTEIN LEVELS IN 44-61 YEAR OLD TURKISH WOMEN**

Serum CRP is an independent cardiovascular risk marker. We aimed to assess predictors of serum CRP levels in a sample of 44-61 year old women living in the Isparta region. Out of n=1106 participants, n=1083 with a CRP level of <10 mg/L and with complete anthropometric data are included in this analysis. Detailed anthropometric history, whole body DEXA (dual energy X-ray Absortimetry) scan and ultrasound examination for presence of fatty liver was obtained from all participants. Independent predictors of serum CRP levels were assessed in multivariate regression models.

Mean age of the participants are  $51,1 \pm 4,0$ ; 45% are postmenopausal. Mean BMI, waist circumference, hip circumference, waist to hip ratio and % body fat are 30,2 kg/m<sup>2</sup>, 84,1 cm, 105,9 cm, 0,79 and 42,9% respectively. Participants with mild or severe hepatosteatosi comprise 49%. Forty % reported being heavier than their peers in childhood.

Neither age nor menopause are independent predictors of serum CRP levels. The 3 most significant predictors of CRP are the degree of hepatosteatosi, % body fat and BMI gain rate after age 25. Relative body weight in childhood, waist circumference and BMI at age 25 are also independent positive predictors of serum CRP. There is a significant and independent seasonal variation in serum CRP with higher values in first 6 months of the year compared to last.

A better understanding of correlates of CRP levels may be helpful in understanding its role as a prognostic marker and the basis for an association between CRP and cardiovascular disease.

**Key Words:** C-Reactive Protein, anthropometry, seasonal variation

## 8. KAYNAKLAR

- (1) Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes*. 2004 Mar;53(3):693-700.
- (2) Niskanen L, Laaksonen DE, Nyyssönen K, Punnonen K, Valkonen VP, Fuentes R, Tuomainen TP, Salonen R, Salonen JT. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension*. 2004 Dec;44(6):859-65.
- (3) Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, Bertoni AG, Lloyd-Jones DM, Shahar E, Szklo M, Lima JA. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008 May 6;51(18):1775-83.
- (4) Güvenç TS, İlhan E, Hasdemir H, Satılmış S, Alper AT. A novel explanation for the cause of atrial fibrillation seen in atherosclerotic coronary artery disease: "Downstream inflammation" hypothesis. *Med Hypotheses*. 2009 Dec 2.
- (5) Laurin D, David Curb J, Masaki KH, White LR, Launer LJ. Midlife C-reactive protein and risk of cognitive decline: a 31-year follow-up. *Neurobiol Aging*. 2009 Nov;30(11):1724-7.
- (6) Ding C, Parameswaran V, Udayan R, Burgess J, Jones G. Circulating levels of inflammatory markers predict change in bone mineral density and resorption in older adults: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1952-8.
- (7) Schett G, Kiechl S, Weger S, Pederiva A, Mayr A, Petrangeli M, Oberhollenzer F, Lorenzini R, Redlich K, Axmann R, Zwerina J, Willeit J. High-sensitivity C-reactive protein and risk of nontraumatic fractures in the Bruneck study. *Arch Intern Med*. 2006 Dec 11-25;166(22):2495-501.
- (8) Strandberg TE, Tilvis RS. C-reactive protein, cardiovascular risk factors, and mortality in a prospective study in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Apr;20(4):1057-60.
- (9) Rifai N, Ridker PM. Inflammatory markers and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*. 2002 Aug;13(4):383-9.
- (10) Ridker PM. Inflammation, atherosclerosis, and cardiovascular risk: an epidemiologic view. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1999 Feb;10 Suppl 1:S9-12.
- (11) Nazmi A, Oliveira IO, Victora CG. Correlates of C-reactive protein levels in young adults: a population-based cohort study of 3827 subjects in Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2008 May;41(5):357-67.
- (12) Alley DE, Seeman TE, Kim J, Karlamangla A, Hu P, Crimmins EM. Socioeconomic status and C-reactive protein levels in the US population: NHANES IV. *Brain Behav Immun*. 2006 Sep;20(5):498-504.
- (13) Onat A, Sansoy V, Yildirim B, Keleş I, Uysal O, Hergenç G. C-reactive protein and coronary heart disease in western Turkey. *Am J Cardiol*. 2001 Sep 15;88(6):601-7.
- (14) Bo S, Gentile L, Ciccone G, Baldi C, Benini L, Dusio F, Lucia C, Forastiere G, Nuti C, Cassader M, Franco Pagano G. The metabolic syndrome and high C-reactive protein: prevalence and differences by sex in a southern-European population-based cohort. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005 Nov-Dec;21(6):515-24.
- (15) Sattar N, McConnachie A, O'Reilly D, Upton MN, Greer IA, Davey Smith G, Watt G. Inverse association between birth weight and C-reactive protein concentrations in the MIDSPAN Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Mar;24(3):583-7.

- (16) Piéroni L, Bastard JP, Piton A, Khalil L, Hainque B, Jardel C. Interpretation of circulating C-reactive protein levels in adults: body mass index and gender are a must. *Diabetes Metab.* 2003 Apr;29(2 Pt 1):133-8.
- (17) Sung KC. Seasonal variation of C-reactive protein in apparently healthy Koreans. *Int J Cardiol.* 2006 Mar 8;107(3):338-42.
- (18) Ford ES, Giles WH, Mokdad AH, Myers GL. Distribution and correlates of C-reactive protein concentrations among adult US women. *Clin Chem.* 2004 Mar;50(3):574-81.
- (19) Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp IC, Hofman A, Witteman JC. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 Aug;19(8):1986-91.
- (20) Sites CK, Toth MJ, Cushman M, L'Hommedieu GD, Tchernof A, Tracy RP, Poehlman ET. Menopause-related differences in inflammation markers and their relationship to body fat distribution and insulin-stimulated glucose disposal. *Fertil Steril.* 2002 Jan;77(1):128-35.
- (21) Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004 Apr 1;350(14):1387-97.
- (22) Barinas-Mitchell E, Cushman M, Meilahn EN, Tracy RP, Kuller LH. Serum levels of C-reactive protein are associated with obesity, weight gain, and hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Am J Epidemiol.* 2001 Jun 1;153(11):1094-101.
- (23) Kimberly MM, Cooper GR, Myers GL. An overview of inflammatory markers in type 2 diabetes from the perspective of the clinical chemist. *Diabetes Technol Ther.* 2006 Feb;8(1):37-44.
- (24) Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M, Foley A, Meade TW. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet.* 1994 Feb 19;343(8895):435-9.
- (25) Crawford VL, Sweeney O, Coyle PV, Halliday IM, Stout RW. The relationship between elevated fibrinogen and markers of infection: a comparison of seasonal cycles. *QJM.* 2000 Nov;93(11):745-50.
- (26) Horan JT, Francis CW, Falsey AR, Kolassa J, Smith BH, Hall WJ. Prothrombotic changes in hemostatic parameters and C-reactive protein in the elderly with winter acute respiratory tract infections. *Thromb Haemost.* 2001 Feb;85(2):245-9.
- (27) Rogowski O, Toker S, Shapira I, Melamed S, Shirom A, Zeltser D, Berliner S. Values of high-sensitivity C-reactive protein in each month of the year in apparently healthy individuals. *Am J Cardiol.* 2005 Jan 1;95(1):152-5.
- (28) Fröhlich M, Sund M, Thorand B, Hutchinson WL, Pepys MB, Koenig W. Lack of seasonal variation in C-reactive protein. *Clin Chem.* 2002 Mar;48(3):575-7.
- (29) Rudnicka AR, Rumley A, Lowe GD, Strachan DP. Diurnal, seasonal, and blood-processing patterns in levels of circulating fibrinogen, fibrin D-dimer, C-reactive protein, tissue plasminogen activator, and von Willebrand factor in a 45-year-old population. *Circulation.* 2007 Feb 27;115(8):996-1003.
- (30) Kelley-Hedgpeath A, Lloyd-Jones DM, Colvin A, Matthews KA, Johnston J, Sowers MR, Sternfeld B, Pasternak RC, Chae CU; SWAN Investigators. Ethnic differences in C-reactive protein concentrations. *Clin Chem.* 2008 Jun;54(6):1027-37.



- (31) Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, Maurovich-Horvat P, Larson MG, Keaney JF Jr, Meigs JB, Lipinska I, Kathiresan S, Murabito JM, O'Donnell CJ, Benjamin EJ, Fox CS. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007 Sep 11;116(11):1234-41.
- (32) Thorand B, Baumert J, Döring A, Herder C, Kolb H, Rathmann W, Giani G, Koenig W; KORA Group. Sex differences in the relation of body composition to markers of inflammation. *Atherosclerosis*. 2006 Jan;184(1):216-24.
- (33) Wang PW, Hsieh CJ, Psang LC, Cheng YF, Liou CW, Weng SW, Chen JF, Chen IY, Li RH, Eng HL. Fatty liver and chronic inflammation in Chinese adults. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 Aug;81(2):202-8.
- (34) Tzoulaki I, Jarvelin MR, Hartikainen AL, Leinonen M, Pouta A, Paldanius M, Ruokonen A, Canoy D, Sovio U, Saikku P, Elliott P. Size at birth, weight gain over the life course, and low-grade inflammation in young adulthood: northern Finland 1966 Birth Cohort study. *Eur Heart J*. 2008 Apr;29(8):1049-56.
- (35) Nazmi A, Gonzalez DC, Oliveira IO, Horta BL, Gigante DP, Victora CG. Life course weight gain and C-reactive protein levels in young adults: findings from a Brazilian birth cohort. *Am J Hum Biol*. 2009 Mar-Apr;21(2):192-9.
- (36) Hamer M, Steptoe A. Prospective study of physical fitness, adiposity, and inflammatory markers in healthy middle-aged men and women. *Am J Clin Nutr*. 2009 Jan;89(1):85-9.
- (37) Fogarty AW, Glancy C, Jones S, Lewis SA, McKeever TM, Britton JR. A prospective study of weight change and systemic inflammation over 9 y. *Am J Clin Nutr*. 2008 Jan;87(1):30-5.
- (38) Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003 Jun;111(12):1805-12. Review. Erratum in: *J Clin Invest*. 2003 Jul;112(2):299.
- (39) Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest*. 1993 Apr;91(4):1351-7.
- (40) Gotto AM Jr. Role of C-reactive protein in coronary risk reduction: focus on primary prevention. *Am J Cardiol*. 2007 Mar 1;99(5):718-25. Erratum in: *Am J Cardiol*. 2007 Aug 15;100(4):746
- (41) Whicher J, Biasucci L, Rifai N. Inflammation, the acute phase response and atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med*. 1999 May;37(5):495-503.
- (42) Schalkwijk CG, Poland DC, van Dijk W, Kok A, Emeis JJ, Dräger AM, Doni A, van Hinsbergh VW, Stehouwer CD. Plasma concentration of C-reactive protein is increased in type I diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation. *Diabetologia*. 1999 Mar;42(3):351-7.
- (43) Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppock SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Apr;19(4):972-8.
- (44) Doggen CJ, Berckmans RJ, Sturk A, Manger Cats V, Rosendaal FR. C-reactive protein, cardiovascular risk factors and the association with myocardial infarction in men. *J Intern Med*. 2000 Nov;248(5):406-14.
- (45) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997 Apr 3;336(14):973-9. Erratum in: *N Engl J Med* 1997 Jul 31;337(5):356.

- (46) Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, Meilahn EN, Kuller LH. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997 Jun;17(6):1121-7.
- (47) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation.* 1998 Feb 10;97(5):425-8.
- (48) Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation.* 1998 May 26;97(20):2007-11.
- (49) Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation.* 1998 Aug 25;98(8):731-3.
- (50) Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation.* 1999 Jan 19;99(2):237-42.
- (51) Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? *Am J Med.* 2006 Feb;119(2):166.e17-28
- (52) Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003 Jan 28;107(3):499-511.
- (53) Shah T, Casas JP, Cooper JA, Tzoulaki I, Sofat R, McCormack V, Smeeth L, Deanfield JE, Lowe GD, Rumley A, Fowkes FG, Humphries SE, Hingorani AD. Critical appraisal of CRP measurement for the prediction of coronary heart disease events: new data and systematic review of 31 prospective cohorts. *Int J Epidemiol.* 2009 Feb;38(1):217-31. Epub 2008 Oct 17. Review. Erratum in: *Int J Epidemiol.* 2009 Jun;38(3):890.
- (54) Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009 Oct 6;151(7):483-95.
- (55) Lim S, Lee HK, Kimm KC, Park C, Shin C, Cho NH. C-reactive protein level as an independent risk factor of metabolic syndrome in the Korean population. CRP as risk factor of metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005 Nov;70(2):126-33.
- (56) Ye X, Yu Z, Li H, Franco OH, Liu Y, Lin X. Distributions of C-reactive protein and its association with metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese people. *J Am Coll Cardiol.* 2007 May 1;49(17):1798-805.
- (57) Ishikawa S, Kayaba K, Gotoh T, Nakamura Y, Kajii E. Metabolic syndrome and C-reactive protein in the general population: JMS Cohort Study. *Circ J.* 2007 Jan;71(1):26-31.
- (58) Doi Y, Kiyohara Y, Kubo M, Ninomiya T, Wakugawa Y, Yonemoto K, Iwase M, Iida M. Elevated C-reactive protein is a predictor of the development of diabetes

- in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Diabetes Care*. 2005 Oct;28(10):2497-500.
- (59) Wang Z, Hoy WE. C-reactive protein and the risk of developing type 2 diabetes in Aboriginal Australians. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Apr;76(1):37-43.
- (60) Onat A, Can G, Hergenç G. Serum C-reactive protein is an independent risk factor predicting cardiometabolic risk. *Metabolism*. 2008 Feb;57(2):207-14.
- (61) Hung J, Knuiman MW, Divitini ML, Davis T, Beilby JP. Prevalence and risk factor correlates of elevated C-reactive protein in an adult Australian population. *Am J Cardiol*. 2008 Jan 15;101(2):193-8.
- (62) Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000 Oct 31;102(18):2165-8.
- (63) Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation*. 2002 Sep 17;106(12):1439-41.
- (64) Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, Koenig W, Schmitz G, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Sep;20(9):2094-9.
- (65) Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*. 2001 Mar 6;103(9):1194-7.
- (66) Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, Hack CE. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation*. 1999 Jul 6;100(1):96-102.
- (67) Raitakari M, Mansikkaniemi K, Marniemi J, Viikari JS, Raitakari OT. Distribution and determinants of serum high-sensitive C-reactive protein in a population of young adults: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Intern Med*. 2005 Nov;258(5):428-34.
- (68) Labarrere CA, Zaloga GP. C-reactive protein: from innocent bystander to pivotal mediator of atherosclerosis. *Am J Med*. 2004 Oct 1;117(7):499-507.
- (69) Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension*. 2004 Jul;44(1):6-11.
- (70) Kelly GS. Seasonal variations of selected cardiovascular risk factors. *Altern Med Rev*. 2005 Dec;10(4):307-20.
- (71) Steinvil A, Kordova-Biezuner L, Shapira I, Berliner S, Rogowski O. Short-term exposure to air pollution and inflammation-sensitive biomarkers. *Environ Res*. 2008 Jan;106(1):51-61.
- (72) Michos ED, Streeten EA, Ryan KA, Rampersaud E, Peyser PA, Bielak LF, Shuldiner AR, Mitchell BD, Post W. Serum 25-hydroxyvitamin d levels are not associated with subclinical vascular disease or C-reactive protein in the old order amish. *Calcif Tissue Int*. 2009 Mar;84(3):195-202.
- (73) Nazmi A, Victora CG. Socioeconomic and racial/ethnic differentials of C-reactive protein levels: a systematic review of population-based studies. *BMC Public Health*. 2007 Aug 17;7:212.
- (74) Albert MA, Glynn RJ, Buring J, Ridker PM. C-reactive protein levels among women of various ethnic groups living in the United States (from the Women's Health Study). *Am J Cardiol*. 2004 May 15;93(10):1238-42.
- (75) Anand SS, Razak F, Yi Q, Davis B, Jacobs R, Vuksan V, Lonn E, Teo K, McQueen M, Yusuf S. C-reactive protein as a screening test for cardiovascular

- risk in a multiethnic population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 Aug;24(8):1509-15.
- (76) Miller DT, Zee RY, Suk Danik J, Kozlowski P, Chasman DI, Lazarus R, Cook NR, Ridker PM, Kwiatkowski DJ. Association of common CRP gene variants with CRP levels and cardiovascular events. *Ann Hum Genet.* 2005 Nov;69(Pt 6):623-38.
- (77) Timpson NJ, Lawlor DA, Harbord RM, Gaunt TR, Day IN, Palmer LJ, Hattersley AT, Ebrahim S, Lowe GD, Rumley A, Davey Smith G. C-reactive protein and its role in metabolic syndrome: mendelian randomisation study. *Lancet.* 2005 Dec 3;366(9501):1954-9.
- (78) Carlson CS, Aldred SF, Lee PK, Tracy RP, Schwartz SM, Rieder M, Liu K, Williams OD, Iribarren C, Lewis EC, Fornage M, Boerwinkle E, Gross M, Jaquish C, Nickerson DA, Myers RM, Siscovick DS, Reiner AP. Polymorphisms within the C-reactive protein (CRP) promoter region are associated with plasma CRP levels. *Am J Hum Genet.* 2005 Jul;77(1):64-77. Epub 2005 May 16. Erratum in: *Am J Hum Genet.* 2008 Jan;82(1):251.
- (79) Kathiresan S, Larson MG, Vasani RS, Guo CY, Gona P, Keaney JF Jr, Wilson PW, Newton-Cheh C, Musone SL, Camargo AL, Drake JA, Levy D, O'Donnell CJ, Hirschhorn JN, Benjamin EJ. Contribution of clinical correlates and 13 C-reactive protein gene polymorphisms to interindividual variability in serum C-reactive protein level. *Circulation.* 2006 Mar 21;113(11):1415-23.
- (80) Daryani A, Basu S, Becker W, Larsson A, Risérus U. Antioxidant intake, oxidative stress and inflammation among immigrant women from the Middle East living in Sweden: associations with cardiovascular risk factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007 Dec;17(10):748-56.
- (81) Fröhlich M, Sund M, Löwel H, Imhof A, Hoffmeister A, Koenig W. Independent association of various smoking characteristics with markers of systemic inflammation in men. Results from a representative sample of the general population (MONICA Augsburg Survey 1994/95). *Eur Heart J.* 2003 Jul;24(14):1365-72.
- (82) Ahonen TM, Kautiainen HJ, Keinänen-Kiukaanniemi SM, Kumpusalo EA, Vanhala MJ. Gender difference among smoking, adiponectin, and high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Prev Med.* 2008 Dec;35(6):598-601.
- (83) Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol.* 2002 May 1;89(9):1117-9.
- (84) Dietrich T, Garcia RI, de Pablo P, Schulze PC, Hoffmann K. The effects of cigarette smoking on C-reactive protein concentrations in men and women and its modification by exogenous oral hormones in women. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007 Oct;14(5):694-700.
- (85) Reichert V, Xue X, Bartscherer D, Jacobsen D, Fardellone C, Folan P, Kohn N, Talwar A, Metz CN. A pilot study to examine the effects of smoking cessation on serum markers of inflammation in women at risk for cardiovascular disease. *Chest.* 2009 Jul;136(1):212-9.
- (86) Hammett CJ, Prapavessis H, Baldi JC, Ameratunga R, Schoenbeck U, Varo N, French JK, White HD, Stewart RA. Variation in blood levels of inflammatory markers related and unrelated to smoking cessation in women. *Prev Cardiol.* 2007 Spring;10(2):68-75.
- (87) Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking

- cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2005 Sep;26(17):1765-73.
- (88) Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation*. 2003 Jan 28;107(3):443-7.
- (89) Imhof A, Froehlich M, Brenner H, Boeing H, Pepys MB, Koenig W. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet*. 2001 Mar 10;357(9258):763-7.
- (90) Ranjit N, Diez-Roux AV, Shea S, Cushman M, Ni H, Seeman T. Socioeconomic position, race/ethnicity, and inflammation in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*. 2007 Nov 20;116(21):2383-90.
- (91) Festa A, D'Agostino R Jr, Williams K, Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Tracy RP, Haffner SM. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Oct;25(10):1407-15.
- (92) Connelly PW, Hanley AJ, Harris SB, Hegele RA, Zinman B. Relation of waist circumference and glycemic status to C-reactive protein in the Sandy Lake Ojibwe. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003 Mar;27(3):347-54.
- (93) Lear SA, Chen MM, Birmingham CL, Frohlich JJ. The relationship between simple anthropometric indices and C-reactive protein: ethnic and gender differences. *Metabolism*. 2003 Dec;52(12):1542-6.
- (94) Lakoski SG, Herrington DM. Effects of hormone therapy on C-reactive protein and IL-6 in postmenopausal women: a review article. *Climacteric*. 2005 Dec;8(4):317-26.
- (95) Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL, Sakkinen PA, Tracy RP. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation*. 1999 Aug 17;100(7):717-22.
- (96) Buchbinder S, Kratzsch J, Fiedler GM, Yar V, Brügel M, Leichtle A, Weber W, Alexander H, Matthes G, Thiery J. Body weight and oral contraceptives are the most important modulators of serum CRP levels. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;68(2):140-4.
- (97) Gutierrez DA, Puglisi MJ, Hasty AH. Impact of increased adipose tissue mass on inflammation, insulin resistance, and dyslipidemia. *Curr Diab Rep*. 2009 Feb;9(1):26-32.
- (98) Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995 May;95(5):2409-15.
- (99) Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppel SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Dec;82(12):4196-200.
- (100) Selvin E, Paynter NP, Erlinger TP. The effect of weight loss on C-reactive protein: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2007 Jan 8;167(1):31-9.
- (101) Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Mar;83(3):847-50.
- (102) Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Franchini M, Zoppini G, Muggeo M, Day CP. NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Jun;16(6):1394-9.
- (103) Targher G, Bertolini L, Scala L, Zoppini G, Zenari L, Falezza G. Non-alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation

- and endothelial dysfunction in non-diabetic men. Role of visceral adipose tissue. *Diabet Med.* 2005 Oct;22(10):1354-8.
- (104) Kogiso T, Moriyoshi Y, Shimizu S, Nagahara H, Shiratori K. High-sensitivity C-reactive protein as a serum predictor of nonalcoholic fatty liver disease based on the Akaike Information Criterion scoring system in the general Japanese population. *J Gastroenterol.* 2009;44(4):313-21.
- (105) Sung KC, Ryan MC, Wilson AM. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased cardiovascular risk in a large cohort of non-obese Asian subjects. *Atherosclerosis.* 2009 Apr;203(2):581-6.
- (106) Riquelme A, Arrese M, Soza A, Morales A, Baudrand R, Pérez-Ayuso RM, González R, Alvarez M, Hernández V, García-Zattera MJ, Otarola F, Medina B, Rigotti A, Miquel JF, Marshall G, Nervi F. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with obesity, insulin resistance and increased serum levels of C-reactive protein in Hispanics. *Liver Int.* 2009 Jan;29(1):82-8.
- (107) Després JP. Cardiovascular disease under the influence of excess visceral fat. *Crit Pathw Cardiol.* 2007 Jun;6(2):51-9.
- (108) Targher G. Relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and liver histology in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2006 Dec;45(6):879-81; author reply 881-2. Epub 2006 Oct 4.
- (109) McVean JJ, Carrel AL, Eickhoff JC, Allen DB. Fitness level and body composition are associated with inflammation in non-obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009 Feb;22(2):153-9.
- (110) Barker DJ. Fetal origins of cardiovascular disease. *Ann Med.* 1999 Apr;31 Suppl 1:3-6.
- (111) Barker DJ. The fetal origins of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1999 Feb 16;130(4 Pt 1):322-4.
- (112) Dandona P. Effects of antidiabetic and antihyperlipidemic agents on C-reactive protein. *Mayo Clin Proc.* 2008 Mar;83(3):333-42.
- (113) Asher J, Houston M. Statins and C-reactive protein levels. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2007 Aug;9(8):622-8.
- (114) Savoia C, Schiffrin EL. Reduction of C-reactive protein and the use of anti-hypertensives. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(6):975-83.
- (115) Devaraj S, Jialal I. Alpha tocopherol supplementation decreases serum C-reactive protein and monocyte interleukin-6 levels in normal volunteers and type 2 diabetic patients. *Free Radic Biol Med.* 2000 Oct 15;29(8):790-2.
- (116) Flynn MG, McFarlin BK, Markofski M. State of the art reviews: The anti-inflammatory actions of exercise training. *American journal of Lifestyle Medicine* 2007; 1; 220. DOI: 10.1177/1559827607300283. <http://ajl.sagepub.com/cgi/content/abstract/1/3/220>
- (117) King DE, Egan BM, Woolson RF, Mainous AG 3rd, Al-Solaiman Y, Jesri A. Effect of a high-fiber diet vs a fiber-supplemented diet on C-reactive protein level. *Arch Intern Med.* 2007 Mar 12;167(5):502-6.
- (118) Gao X, Bermudez OI, Tucker KL. Plasma C-reactive protein and homocysteine concentrations are related to frequent fruit and vegetable intake in Hispanic and non-Hispanic white elders. *J Nutr.* 2004 Apr;134(4):913-8.
- (119) Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Dietary patterns and markers of systemic inflammation among Iranian women. *J Nutr.* 2007 Apr;137(4):992-8.
- (120) Liu S, Manson JE, Buring JE, Stampfer MJ, Willett WC, Ridker PM. Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-

- sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. *Am J Clin Nutr.* 2002 Mar;75(3):492-8.
- (121) Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Tsetsekou E, Papageorgiou C, Christodoulou G, Stefanadis C; ATTICA study. Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people; the ATTICA study. *Eur Heart J.* 2004 Mar;25(6):492-9.
- (122) Miller GE, Stetler CA, Carney RM, Freedland KE, Banks WA. Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2002 Dec 15;90(12):1279-83.
- (123) Steptoe A, O'Donnell K, Badrick E, Kumari M, Marmot M. Neuroendocrine and inflammatory factors associated with positive affect in healthy men and women: the Whitehall II study. *Am J Epidemiol.* 2008 Jan 1;167(1):96-102
- (124) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001 May 16;285(19):2486-97.
- (125) National Institutes of Health. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. *Obes Res.* 1998 Sep;6 Suppl 2:51S-209S. Erratum in: *Obes Res* 1998 Nov;6(6):464.
- (126) Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong CP, Sellers TA, Lazovich D, Prineas RJ. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med.* 2000 Jul 24;160(14):2117-28.
- (127) Withers CE, Wilson SR. The liver, chapter 4. In Diagnostic Ultrasound. Ed., Rumack CM. Wilson SR, Charboneau JW. Mosby, St Louis, 1998. Sayfa 87-154.
- (128) World Health Organization Scientific Group. Research on the Menopause in the 1990s. WHO Technical Services Department series no.866. Geneva, Switzerland: WHO, 1996.
- (129) Onat A, Adalet K. Türk Erişkinlerinde Sigara içimi: Eğilimler ve Zararlı Etkiler. Onat A. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Halkımıza İlişkin Temel Veri Üretiminden Evrensel Tıbbi Katkıya. Ed Onat A.Yelken Basım, İstanbul. 2005. Sayfa 73-78.
- (130) Freiberg MS, Cabral HJ, Heeren TC, Vasan RS, Curtis Ellison R. Alcohol consumption and the prevalence of the Metabolic Syndrome in the US.: a cross-sectional analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2004 Dec;27(12):2954-9.
- (131) Hergenç G, Onat A, Türkmen S. Uric Acid Levels in Turkish Adults: A Determinant of Metabolic Syndrome and a Marker of Coronary Disease, Especially in Women. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2004; 32:71-81.
- (132) Sansoy V. Türk Erişkinlerinde Obezite, Abdominal Obezite ve Diğer Risk Faktörleriyle İlişkileri. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Halkımıza İlişkin Temel Veri Üretiminden Evrensel Tıbbi Katkıya. Ed Onat A.Yelken Basım, İstanbul. 2005. Sayfa 85-92.
- (133) Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA.* 2006 Apr 5;295(13):1549-55.
- (134) Rennie KL, Jebb SA. Prevalence of obesity in Great Britain. *Obes Rev.* 2005 Feb;6(1):11-2.

- (135) Janghorbani M, Amini M, Willett WC, Mehdi Gouya M, Delavari A, Alikhani S, Mahdavi A. First nationwide survey of prevalence of overweight, underweight, and abdominal obesity in Iranian adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2007 Nov;15(11):2797-808.
- (136) Sarrafzadegan N, Kelishadi R, Dana Siadat Z, Esmailzadeh A, Solhpour A, Shirani S, Naderi G, Asgary S, Sadri G, Khosravi A, Bahonar A. Obesity and cardiometabolic risk factors in a representative population of Iranian adolescents and adults in comparison to a Western population: the Isfahan Healthy Heart Programme. *Public Health Nutr*. 2010 Mar;13(3):314-23.
- (137) Marques-Vidal P, Bochud M, Mooser V, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P. Prevalence of obesity and abdominal obesity in the Lausanne population. *BMC Public Health*. 2008 Sep 24;8:330.
- (138) Ford ES, Mokdad AH, Giles WH. Trends in waist circumference among U.S. adults. *Obes Res*. 2003 Oct;11(10):1223-31.
- (139) Lahmann PH, Lissner L, Gullberg B, Berglund G. Differences in body fat and central adiposity between Swedes and European immigrants: the Malmö Diet and Cancer Study. *Obes Res*. 2000 Dec;8(9):620-31.
- (140) Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS One*. 2009 Sep 15;4(9):e7038.
- (141) Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004 Dec;40(6):1387-95.
- (142) Fan JG, Zhu J, Li XJ, Chen L, Li L, Dai F, Li F, Chen SY. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China. *J Hepatol*. 2005 Sep;43(3):508-14.
- (143) Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*. 2004 May 19;43(10):1731-7.
- (144) Pannacciulli N, De Pergola G, Giorgino F, Giorgino R. A family history of Type 2 diabetes is associated with increased plasma levels of C-reactive protein in non-smoking healthy adult women. *Diabet Med*. 2002 Aug;19(8):689-92.
- (145) Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, Vecchione G, Grandone E, Di Minno G. C-reactive protein in offspring is associated with the occurrence of myocardial infarction in first-degree relatives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Jan;20(1):198-203.
- (146) Baker JL, Olsen LW, Sørensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med*. 2007 Dec 6;357(23):2329-37.



**EK: MENOPOZ SAĞLIK VE YAŞAM BİÇİMİ ÇALIŞMASI ANKET KİTAPÇIĞI**

Ekteki anket kitapçığı orjinal anket kitapçığının bu çalışmada incelenen faktörlerle ilgili bölümlerini içermektedir. Gösterilen kitapçık bölümlerinde sadece koyu renli görünen kısımlar analizlerde kullanılmıştır.

# MENOPOZ SAĞLIK VE YAŞAM BİÇİMİ

## ÇALIŞMASI

### ANKET KİTAPCIĞI

<b>GÖNÜLLÜ ADI SOYADI:</b>			
<b>TC KİMİK NO:</b>		<b>ÇALIŞMA NO:</b>	
<b>DOĞUM TARİHİ (GÜN / AY / YIL):</b> (Doğum ay ve yılınız nüfus cüzdanı bilgilerinizden farklıysa, lütfen doğrusunu belirtiniz)		<b>YAŞ (Hesaplayınız.) :</b>	
_____ / _____ / _____			
<b>EV ADRESİ:</b>			
<b>TELEFON</b>	<b>EV:</b>	<b>GSM:</b>	<b>İŞ:</b>

<b>1. YAKININ ADI SOYADI:</b>			
<b>YAKINLIK NEDENİ:</b>			
<b>TELEFON</b>	<b>EV:</b>	<b>GSM:</b>	<b>İŞ:</b>

<b>2. YAKININ ADI SOYADI:</b>			
<b>YAKINLIK NEDENİ:</b>			
<b>TELEFON</b>	<b>EV:</b>	<b>GSM:</b>	<b>İŞ:</b>

<b>ANKETİ DOLDURAN:</b>	<b>TARİH:</b>
<b>KİTAPÇIĞI DOLDURMA TOPLAM SÜRESİ:</b>	(1) 4 SAATTEN KISA (2) YAKLAŞIK 4 SAAT (3) 4 SAATTEN UZUN

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
MENOPOZ, SAĞLIK VE YAŞAM BİÇİMİ ÇALIŞMASI - OLUR FORMU

Sayın Gönüllü,

Bu araştırmada öncelikle erken ya da geç menopoza girme nedenlerini araştırmayı amaçlamaktayız. Bu amaçla size yaşamınızın hemen hemen her boyutunu ilgilendiren kapsamlı bir anket uygulayacağız ve bazı tarama testleri yapacağız.

Bu taramalar kapsamında yaşlanma ile sıklığı artan kalp hastalıkları, D vitamini eksikliği, bazı hormon seviyeleri, safra kesesi taşları, kemik erimesi, diş sorunları, zihinsel işlevler, denge sorunları, el kavrama kuvveti, solunum fonksiyonları ve cilt kırışıklıklarına yönelik değerlendirmeler yapılacaktır. Daha sonra taranan durum ya da risk göstergelerinin daha önce sorguladığımız unsurlardan hangileri ile ilişkili olduğunu inceleyerek özellikle yaşam alışkanlıklarının etkilerini tespit etmeyi amaçlamaktayız.

Taramaların bir kısmı kan testi, bir kısmı sağlık personeli muayenesi, bir kısmı ultrason muayenesi ve bir kısmı cihazlar yardımıyla yapılan değerlendirmelerdir. Bu testler şöyle özetlenebilir:

**Kan testleri:**

Kalp Hastalığı riski ile ilişkili göstergeler: Açlık kan şekeri, lipid profili, ürik asit, C-Reaktif Protein  
Vitamin D ile ilişkili göstergeler: 25-hidroksi vit D, parathormon, Ca, P, Albumin  
Üreme hormonları: FSH, LH, estradiol, DHEAS  
Tiroid fonksiyon testleri: serbest T3, serbest T4, TSH  
Kansızlıkla ilgili belirteçler: tam kan sayımı, vitamin B12, folik asit, ferritin,  
Helikobakter Piloni İmmünglobulin G

**Sağlık personeli muayenesi:**

Boy, kilo, bel-kalça çevresi ölçümü  
Tansiyon ölçümü  
Diş muayenesi (diş hekimliğinde)  
Cilt muayenesi  
Denge değerlendirmesi  
Zihinsel işlev ve yaşam kalitesi değerlendirmesi

**Ultrason muayenesi:**

Safra kesesi taşı  
Tiroid USG (Dr B. Köroğlu'nun izinde olduğu süre dışında başvuran tüm katılımcılara yapılacaktır.)  
Damar cidarı sağlığının değerlendirilmesi

**Cihaz yardımıyla yapılan diğer değerlendirmeler:**

DEXA yöntemiyle kemik yoğunluğu ölçümü ve  
DEXA yöntemiyle vücut yağ, kemik, kas ve yumuşak doku oranı hesaplanması  
El kavrama kuvvetinin dinamometre ile değerlendirilmesi  
Solunum fonksiyonlarının spirometri cihazına üfleyerek değerlendirilmesi  
Nabız-oksümetre ile parmak ucundan kan almadan oksijen seviyesine bakılması.

Anket ve tarama testlerinin tamamlanabilmesi için Tıp Fakültesi Hastahanesi'ne en az 2 gün üstüste gelmeniz gerekmektedir. Çalışmanın birinci günü anket bilgileri alınmakta ve bu görüşme yaklaşık 4 saat sürmektedir. Bunun için randevu verilen günde ve vakitte Tıp Fakültesi Hastahanesi "Menopoz Çalışması" odalarında hazır olunması gerekmektedir. Tarama testleri çalışmanın 2. gününde yapılacak olup faydalanabilmek için öncelikle anket bilgilerinin eksiksiz tamamlanması ve ertesi gün aç olarak hastahanedeki hazır bulunulması gereklidir.

Bu çalışmanın sizin açınızdan faydası tüm test ve taramaların sonuçlarının size bildirilmesi ve bunların sağlığını koruma yönünde tedbirler almanıza vesile olmasıdır. Tüm tarama ve anket bilgileri alınan katılımcılara yol masrafı ve harcadıkları zamanı telafi amacıyla, bir serfere mahsus, 10 YTL ödeme yapılacaktır. Anket bilgileri eksik olan katılımcılara tarama testleri yapılmayacak; tarama testleri eksik olan katılımcılara 10 YTL ödeme yapılmayacaktır.

Sadece çalışma başlangıcında 60 kadar katılımcıya anketteki sorular 15-20 gün arayla iki defa sorulacak ve her iki sorgulamada alınan cevapların birbiri ile ne derece bağdaştığı değerlendirilecektir.

Yapılan tarama ve anket doldurma işlemleri sırasında önemli rahatsızlık yaşamınız beklenmemektedir. Kan alırken hafif acı duymanız ve ultrason sırasında olağan bası hissetmeniz normaldir.

Sadece özellikleri uyan katılımcılarda, ultasonografi yardımıyla damar iç yüzeyi sağlığı değerlendirilecektir. Bunun için koldaki bir damarın çapı ultrason cihazı ile ölçülmekte; tansiyon aletinin manşonu aynı el bileğine bağlanıp 5 dakika şişirilip indirildikten sonra, aynı damarın çapı tekrar ölçülmektedir. Damar çapının belli bir oranın

üzerinde artması damar sağlığının iyi olduğunu göstermektedir. Bu işlem sırasında elde karıncalanma ve kırmızı-mor renk değişikliği olmaktadır; fakat bu manşonun açılmasıyla düzelmekte ve iz kalmamaktadır.

Özellikleri uyan ve gönüllü olan 120 kadar katılımcıya, 24 saat süre ile kan basıncı ve nabız atımlarının izleneceği Holter monitör cihazı bağlanacak; bu cihaz kaydını tamamladıktan sonra çıkarılacaktır. Bu işlem için **Nefroloji bölümüne** cihazın takılması ve çıkarılması için üstüste 2 gün gidilmesi gerekmektedir. Holter cihazı takılan katılımcılardan holter takılan gün boyunca aktiviteleri, gıda alımları ve yaşam olayları ile ilgili bilgi istenecek ve bunun için ayrı form verilecektir. Holter cihazı gün boyu kan basıncı ve nabızınızda olan değişiklikleri kaydeden bir alettir. Cihazın ağırlığı 300-500 gram kadardır. Eğer size holter cihazı takılırsa, cihaz aralıklı olarak tansiyonunuzu ölçerken tansiyon ölçen manşonun şişmesini hissedeceksiniz. Bunların dışında önemli bir rahatsızlık hissetmeniz beklenmemektedir.

DEXA ile kemik yoğunluğu ve vücut kompozisyon ölçümü, X-ışınlarının vücudunuzdan geçirilerek gerekli ölçümlerin alınması prensibine dayanmaktadır. Bu işlem sırasında vücudunuza  **radyasyon maruziyeti** sözkonusudur. Bununla birlikte kalça ve omur üzerinden yapılan ölçümlerde maruz kalınan radyasyon miktarı iki yönlü bir akciğer grafisinde maruz kalınanın beşte birinden daha azdır\*. Tüm vücut yağ, kemik, kas ve yumuşak doku oranlarının hesaplanmasında kullanılan radyasyon miktarı ise kalça ve omur kemik yoğunluklarının ölçümünde verilen dozların onda biri civarındadır. **Bu dozlar düşük olmakla birlikte, eğer gebelik şüphenez varsa, gebe olmadığınızdan emin olana kadar bu testler yaptırılmamalıdır.**

Solunum fonksiyon testi spirometri denen bir cihaza üflenerek yapılmaktadır ve herhangi bir rahatsızlık vermemektedir. Kanda oksijen seviyesine nabız oksimetre denen bir cihazla parmak ucundan bakılmaktadır. Bu tetkik sırasında kan alınması gerekmemekte ve rahatsızlık yaşanmamaktadır.

Denge testi olarak tek ayak üzerinde 30 saniyeye süreyle gözler açık ve kapalı iken durabilmeniz değerlendirilecektir. Bu test sırasında düşmeye karşı önlem alınacaktır.

El kavrama kuvveti dinamometre denen bir cihazı elle sıktığınızda oluşturduğunuz kuvvetin ölçülmesi ile değerlendirilmekte ve önemli rahatsızlık vermemektedir.

Bu çalışmaya katılmayı arzu etmiyorsanız, katılmayı red edebilirsiniz ya da katıldıktan sonra devam etmek istemezseniz araştırmadan çıkabilirsiniz. **Eğer bu çalışmaya dahil olma kriterlerine uymadığınız düşünülürse sizin rızanıza bakılmaksızın araştırma harici bırakılabilirsiniz.**

Çalışmada elde edilen tüm bilgiler bilimsel amaçlarla veya eğitim amacıyla kullanılacaktır. Verdiğiniz bilgiler araştırma ekibi dışında kimse tarafından görülmeyecektir. Araştırma sırasında tıbbi bir sorunla karşılaşacak olursanız bana 0246 2112611 numaralı telefondan ya da Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastahanesi İç Hastalıkları ABD'dan ulaşabilirsiniz.

İlginizden dolayı teşekkür eder, saygılar sunarım.

Yard Doç Dr Zeynep Dilek Aydın  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları ABD  
Geriatri Bölümü  
Isparta

Araştırma hakkında bana sözlü ve yazılı açıklama yapıldı. Bilmek istediğim her şeyi sordum. Bu araştırmaya, kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmadan katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün adı, imzası ve tarih

Açıklamayı yapan araştırmacının adı, imzası ve tarih

...../...../200.....

...../...../200.....

\*Sanford Baim, Charles R. Wilson, E. Michael Lewiecki, Marjorie M. Luckey, Robert W. Downs Jr., Brian C. Lentle. **Precision Assessment and Radiation Safety for Dualenergy Xray Absorptiometry (DXA)** White Paper of the International Society for Clinical Densitometry JCD-in press-2005;8(4). [www.ISCD.org](http://www.ISCD.org)

**MENOPOZ DURUMU:**

Bilinen bir neden (hamilelik, lohusalık, hastalık gibi) olmaksızın en az 3 aydır adetten kesilmiş durumda mısınız?

**(0)** hayır**(1)** evet, 3-11 aydır**(2)** evet,  $\geq 12$  aydır

Son adetinizin (**ilk gününün**) tarihi nedir (gün/ay/yıl): \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

(Dikkat! Önceki soruya hayır yanıt verenler SAT için gün, ay ve yıl bildirmelidir.  
3-11 aydır adet görmeyenler ay ve yıl;  $\geq 12$  aydır adet görmeyenler sadece yıl olarak SAT bildirebilir.)

Bilinen bir neden (hastalık, hamilelik, ilaç) olmaksızın bir adet başlangıcından diğerinin başlangıcına kadar geçen süre adet gününüzü tahmin edemeyeceğiniz kadar **düzensizleşti mi?**

**(0)** hayır

Halen bir adet başlangıcından diğerinin başlangıcına kadar geçen ortalama süre (**temiz ve kirli kaldığınız günlerin toplamı**) kaç gündür?

.....

**(1)** evet, düzensizleşti

Adet düzeninde değişiklikler başladığında kaç yaşındaydınız? \_\_\_\_\_

**(2)** adetlerim gençliğimden beri düzensizdi

Son adetinizi gördüğünüzde yaşınız kaçtı? \_\_\_\_\_

**İLK ADET GÖRDÜĞÜNÜZDE YAŞINIZ KAÇTI?:** \_\_\_\_\_

**İLK ADETTEN ŞU YAŞA KADAR GEÇEN SÜRE:** \_\_\_\_\_

**İLK ADETTEN MENOPOZA KADAR GEÇEN SÜRE:** \_\_\_\_\_

**MENOPOZDAN SONRA GEÇEN SÜRE:** \_\_\_\_\_

**7 YAŞ – İLK ADET YAŞI ARASI SÜRE:** \_\_\_\_\_

<b>Şu yaşınıza kadar, aşağıdaki hastalık ve durumlar BİR DOKTOR TARAFINDAN sizde tespit edildi ya da başınıza geldi mi?</b>	<b>(0) hayır (1) evet</b>	<b>Başlangıç yaşı/ Operasyon yaşı</b>
<b>Şeker hastalığı</b>	<b>(0)H (1)E</b>	
<b>Yüksek tansiyon</b>	<b>(0)H (1)E</b>	
Kalp damar hastalığı (kalp krizi, anjiyografik tedaviler, örn. balon, stent)	(0)H (1)E	
Koroner by-pass operasyonu	(0)H (1)E	
Kalp kapak hastalığı (kalp damar hastalığına bağlı olmayan)	(0)H (1)E	
Atrial fibrilasyon denen nabız düzensizliği	(0)H (1)E	
Depresyon	(0)H (1)E	
Kronik (müzmin) akciğer hastalığı	(0)H (1)E	
Astım	(0)H (1)E	
Kronik (müzmin) bronşit	(0)H (1)E	
Geçirilmiş tuberkuloz / verem	(0)H (1)E	
İdrar yolları taşı / kum	(0)H (1)E	
İdrar yolları taşı için operasyon	(0)H (1)E	
Safra kesesi taşı	(0)H (1)E	
Safra kesesi taşı için operasyon	(0)H (1)E	
Kemik erimesi	(0)H (1)E	
Eklem kireçlenmesi/dejenerasyonu/Osteoartrit	(0)H (1)E	
Fibromyalji	(0)H (1)E	
Mide hastalığı (ülser ve diğer müzmin rahatsızlıklar)	(0)H (1)E	
Kronik (müzmin) barsak hastalığı	(0)H (1)E	
Tiroid nodülü	(0)H (1)E	
Guatr	(0)H (1)E	
Tiroid bezi iltihabı (Subakut Tiroidit)	(0)H (1)E	
Vitamin D eksikliği (raşitizm, osteomalazi)	(0)H (1)E	
Kansızlık (birden çok defa tespit edildiyse <b>son olarak</b> kaç yaşında tespit edildi?)	(0)H (1)E	
Akdeniz anemisi	(0)H (1)E	
Gut Hastalığı	(0)H (1)E	
Son 5 yıl içinde barsak parazitleri	(0)H (1)E	
Cilt hastalığı	(0)H (1)E	
Cilt hastalığı varsa tipi:(1) sedef, liken, pemfigus (2)allerjik (eczema) (3)akne rozasea (4) diğer		
Halen hareketle ortaya çıkan ve dinlenmekle ya da dilaltı ilaçla düzelen göğüste ağrı ya da sıkıntınız var mı? (0)Hayır (1)Evet		
Diğer (açıklayınız):		

<b>Son 15 gündür ilaç/vitamin vb kullanıyor musunuz?</b>	<b>Başlama Yaşı</b>	<b>Kullanım Süresi (AY)</b>
<b>1.</b>		
<b>2.</b>		
<b>3.</b>		
<b>4.</b>		
<b>5.</b>		
<b>6.</b>		
<b>7.</b>		
<b>8.</b>		
<b>9.</b>		
<b>10.</b>		

<b>İLAÇ KULLANIMI:</b>	İlk adetten menopoza kadar	Meno- pozdan sonra
• En az bir ay süreyle <b>doğum kontrol hapi</b> kullandınız mı? (Doğum kontrolü, adet kanama düzensizliği, aşırı tüylenme ya da başka bir nedenle olabilir)	(0)Hayır (1)Evet	
Kullanım süresi (toplam ay):		
• En az bir ay süreyle kanama düzensizliği, ateş basması, terleme, menopoz etkilerinden korunma, kemik erimesi vs gibi şikayetlerle <b>diğer hormonlu hapları</b> kullandınız mı?	(0)Hayır (1)Evet	
Kullanım süresi (toplam ay):		
• Hiç <b>hormon etkili iğne</b> kullandınız mı?	(0)Hayır (1)Evet	
Kullanım süresi (toplam ay):		
• Hiç <b>hormonlu rahim içi araç</b> kullandınız mı?	(0)Hayır (1)Evet	
Kullanım süresi (toplam ay):		
• Hiç <b>hormonlu flaster</b> kullandınız mı?	(0)Hayır (1)Evet	
Kullanım süresi (toplam ay):		
• En az bir ay süreyle <b>ağızdan demir hapi ya da şurubu</b> kullandınız mı?:	(0)Hayır (1)Evet	
Kullanım süresi (toplam ay):		
• Son 2 yıldır <b>ağızdan demir hapi ya da şurubu</b> kullandınız mı?:	(0)Hayır (1)Evet	
Kullanım süresi (toplam ay):		
• Hiç <b>demir iğnesi</b> kullandınız mı?	(0)Hayır (1)Evet	
Kullanılan adet (yapılan <b>İĞNE SAYISI</b> )		
• Son 2 yıldır <b>demir iğnesi</b> kullandınız mı?	(0)Hayır (1)Evet	
Kullanılan adet (yapılan <b>İĞNE SAYISI</b> )		
• Hiç <b>vitamin B12</b> iğnesi kullandınız mı? ( <b>kırmızı renkte</b> )	(0)Hayır (1)Evet	
Kullanım süresi (toplam ay):		
• Son 5 yıldır <b>vitamin B12</b> iğnesi kullandınız mı?	(0)Hayır (1)Evet	
Kullanım süresi (toplam ay):		
• İlk adet yaşınızdan sonra toplam kaç kez <b>antibiyotik</b> tedavisi aldınız? (H.P. eradikasyon tedavisi dahil) (0) 0, (1) 1–2, (2) 3–5, (3) 6–10, (4) 11–20, (5) 21–30, (6) 31–40, (7) 41-50 (8) >50		

Aşağıdaki ilaçlardan hangilerini şu yaşınıza kadar en az bir ay süreyle kullandınız?	İlk adetten menopoza kadar	Menopozdan sonra
• En az bir ay süre ile <b>kalsiyum</b> hâpı kullandınız mı? Kullanım süresi (toplam ay):	(0)H (1)E	
• En az bir ay süre ile <b>D vitamini</b> kullandınız mı? Kullanım süresi (toplam ay):	(0)H (1)E	
• En az bir ay süreyle <b>vitamin hapları</b> kullandınız mı? Kullanım süresi (toplam ay):	(0)H (1)E	
• En az bir ay süreyle kemik erimesi için <b>raporla verilen</b> ilaçlardan (Fosamax, Aktonel, Protelos, Miacalcic vs) kullandınız mı? ( <b>hormon ve D vit-dışında</b> ) Kullanım süresi (toplam ay):	(0)H (1)E	
• En az bir ay süreyle <b>tiroid hormonu</b> kullandınız mı? Kullanım süresi (toplam ay):	(0)H (1)E	
• En az bir ay süreyle <b>zayıflama ilacı</b> kullandınız mı? Kullanım süresi (toplam ay):	(0)H (1)E	
• En az bir ay süreyle <b>depresyon için ilaç</b> kullandınız mı? Kullanım süresi (toplam ay):	(0)H (1)E	
• En az bir ay süreyle <b>uyku ilacı ya da sakinleştirici ilaç</b> kullandınız mı? Kullanım süresi (toplam ay):	(0)H (1)E	
• En az bir ay süreyle <b>kan yağlarını düşürücü ilaç</b> kullandınız mı? Kullanım süresi (toplam ay):	(0)H (1)E	
• En az bir ay süreyle <b>mide asidini azaltıcı suyla yutulan tb</b> kullandınız mı? Kullanım süresi (toplam ay):	(0)H (1)E	
• En az bir ay süreyle <b>mide şikayetleri için çiğneme tableti ya da beyaz şurup</b> kullandınız mı? Kullanım süresi (toplam ay):	(0)H (1)E	
• En az 1 ay süreyle <b>tansiyon düşürücü ilaç</b> kullandınız mı? Kullanım süresi (toplam ay):	(0)H (1)E	
• En az 1 ay süreyle <b>idrar söktürücü ilaç</b> kullandınız mı? Kullanım süresi (toplam ay):	(0)H (1)E	
• En az 1 ay süreyle <b>ağızdan şeker düşürücü ilaç</b> kullandınız mı? Kullanım süresi (toplam ay):	(0)H (1)E	
• En az 1 ay süreyle <b>insülin</b> kullandınız mı? Kullanım süresi (toplam ay):	(0)H (1)E	
• En az bir ay süreyle <b>kortizon türevi hap-iğne</b> kullandınız mı? Kullanım süresi (toplam ay):	(0)H (1)E	
• En az bir ay süreyle <b>nefesle ciğere çekilen ilaç (inhaler)</b> kullandınız mı? Kullanım süresi (toplam ay):	(0)H (1)E	
• En az bir ay süreyle <b>nefesle ciğere çekilen kortizonlu ilaç</b> kullandınız mı? Kullanım süresi (toplam ay):	(0)H (1)E	



**MESLEK ve EKONOMİK DURUM:**

- Hangi meslek grubuna dahilsiniz? (1) Çiftçi (2) Evhanımı (3) Memur (4) Ticaret-Serbest meslek
- Çalıştığınız herhangi bir işten emekli oldunuz mu? (0)H (1)E
  - Emeklilik yaşı: \_\_\_\_\_
- Halen ailenizin aylık ortalama geliri ne kadar? (lütfen tüm gelirleri dikkate alınız: kira, bağ-bahçe geliri, maaş vs...) (YTL olarak): (1)<500 (2)500-1000 (3)1000-2000 (4)≥2000
- Halen kendinizin ya da ailenizin sahip olduğu en az bir ev var mı? (0) yok (1) var
- Çocukluğunuzda ailenizin/size bakanların sahip olduğu en az bir ev var mıydı? (0) yok (1) var
- Halen sağlık sigortanız var mı? (0) yok (1) var
- Kaç çocuklu bir ailede büyüdünüz (kendiniz, özkardeşler ve varsa diğer çocuklar dahil)? \_\_\_\_\_
- Çocukluğunuzda ailenizin/size bakanların ekonomik durumu nasıldı? (1)kötü (2)orta (3)iyi (4)çok iyi
- Sizde şu anki ekonomik durumunuz nasıldı? (1) kötü (2)orta (3) iyi (4)çok iyi

**Menopoza girmiş olanlar için:**

- Menopoz öncesinde ekonomik durumunuz nasıldı?: (1) kötü (2)orta (3) iyi (4)çok iyi

<b>EĞİTİM DÜZEYİ :</b> (Sadece tamamlanan en yüksek eğitim seviyesi işaretlenir. Anne ve baba öz olmasa da anne/baba olarak bildiği kişiler olabilir.)	(0) Okur-yazar değil (1) Okur-yazar (2) İlk okul mezunu (3) Ortaokul mezunu (4) Lise mezunu (5) 2 yıllık yüksekokul mezunu (6) Üniversite mezunu
<b>KENDİNİZİN:</b> (0) (1) (2) (3) (4) (5) (6)	
<b>EŞİNİZİN:</b> (0) (1) (2) (3) (4) (5) (6)	
<b>BABANIZIN:</b> (0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) bilinmiyor	
<b>ANNENİZİN:</b> (0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) bilinmiyor	

**SİGARA:**

- Son 1 aydır sigara içiyor musunuz? (0) hayır (1) evet
- Hayatınızda toplam 100 sigara içtiniz mi? (0) hayır (1) evet

**100 sigaradan az içenler için aşağıdaki soruları atlayınız.**

- Sigara başlama yaşı: \_\_\_\_\_
- Toplam kaç yıl sigara kullandınız? \_\_\_\_\_
- Ortalama kaç adet sigara içtiniz? \_\_\_\_\_/gün, \_\_\_\_\_/hafta, \_\_\_\_\_/ay, \_\_\_\_\_/yıl

**Menopoza girmiş olanlar için**

- Menopoz yaşıncıza kadar toplam kaç yıl sigara kullandınız? \_\_\_\_\_
  - Menopoz yaşıncıza kadar ne sıklıkta sigara içtiniz? \_\_\_\_\_/gün, \_\_\_\_\_/hafta, \_\_\_\_\_/ay, \_\_\_\_\_/yıl
- Çocukluğunuzda öz anneniz sigara içiyor muydu? (0)H (1)evet, hafif (2)evet, yoğun (3) bilinmiyor
- Çocukluğunuzda öz babanız sigara içiyor muydu? (0)H (1)evet, hafif (2)evet, yoğun (3) bilinmiyor

**ALKOL:**

- Halen alkollü içecek içiyor musunuz? (0) hayır (1) evet
- Daha önce alkol kullandınız mı? (0) hayır (1) evet

**Hiç alkol kullanmayanlar için aşağıdaki soruları atlayınız.**

- Kaç yaşında alkol kullanmaya başladınız? \_\_\_\_\_
- Toplam kaç yıl kullandınız? \_\_\_\_\_
- Sıklığı nedir? \_\_\_\_\_/gün, \_\_\_\_\_/hafta, \_\_\_\_\_/ay, \_\_\_\_\_/yıl

**Menopoza girmiş olanlar için:**

- Menopoz yaşıncıza kadar alkol kaç yıl kullandınız? \_\_\_\_\_
- Menopoz yaşıncıza kadar alkol kullanma sıklığı: \_\_\_\_\_/gün, \_\_\_\_\_/hafta, \_\_\_\_\_/ay, \_\_\_\_\_/yıl

**AİLE SAĞLIĞI:**

- Tam kan bağı olan (hem anne-bir, hem baba-bir) kardeşiniz var mı? **(0)** hayır **(1)** evet  
Tam kan bağı olan kardeş kaç tane? \_\_\_\_\_, kız: \_\_\_\_\_, erkek: \_\_\_\_\_
- Sadece anne-bir ya da baba-bir kardeşiniz var mı? **(0)** hayır **(1)** evet  
Sadece anne-bir ya da baba-bir kardeşiniz kaç tane? \_\_\_\_\_, kız: \_\_\_\_\_, erkek: \_\_\_\_\_

Ailede kalp damar hastalığı (KDH)	
Annenizde <b>kalp damar hastalığı</b> var mı?	<b>(0)</b> yok <b>(1)</b> var <b>(2)</b> bilinmiyor
Annenizde <b>65 yaşından önce</b> KDH var mıydı?	<b>(0)</b> yok <b>(1)</b> var <b>(2)</b> bilinmiyor
Babanızda KDH var mı?	<b>(0)</b> yok <b>(1)</b> var <b>(2)</b> bilinmiyor
Babanızda <b>55 yaşından önce</b> KDH var mıydı?	<b>(0)</b> yok <b>(1)</b> var <b>(2)</b> bilinmiyor
Erkek kardeşlerinizden en az birinde KDH var mı?	<b>(0)</b> yok <b>(1)</b> var <b>(2)</b> bilinmiyor
Erkek kardeşlerinizde <b>55 yaşından önce</b> KDH var mıydı?	<b>(0)</b> yok <b>(1)</b> var <b>(2)</b> bilinmiyor
Kız kardeşlerinizden en az birinde kalp damar hastalığı var mı?	<b>(0)</b> yok <b>(1)</b> var <b>(2)</b> bilinmiyor
Kız kardeşlerinizde <b>65 yaşından önce</b> KDH var mıydı?	<b>(0)</b> yok <b>(1)</b> var <b>(2)</b> bilinmiyor

**ÜREME SİSTEMİ:**

- Bebeklik döneminde anne/süt-anneden hiç meme emmiş misiniz? **(0)**H **(1)** E **(2)**Bilmiyorum
  - Eğer meme emdiyseniz yaklaşık ne kadar süreyle emmişsiniz? \_\_\_\_\_AY
- 20-30 yaş döneminde ortalama adet kanama süreniz (**kirli** kaldığınız süre) kaç gündü? \_\_\_\_\_
- 20-30 yaş döneminde **temiz** kaldığınız ortalama süre kaç gündü? \_\_\_\_\_
- 20-30 yaş döneminde bir adet başlangıcından diğerinin başlangıcına kadar geçen süre (**kirli ve temiz kaldığınız günlerin toplamı**) ortalama kaç gündü? \_\_\_\_\_
- 20-30 yaş döneminde **adet düzensizliğiniz** var mıydı? **(0)**yok **(1)** var
- 20-30 yaş döneminde **adet düzensizliği nedeniyle doktora** gittiniz mi? **(0)**hayır **(1)**evet
- 20-30 yaş döneminde adetlerinizin çoğunda **sancı** var mıydı? **(0)**hiç yok **(1)**hafif **(2)**şiddetli
- Hiç rahim-içi araç kullandınız mı? **(0)** hayır **(1)** evet
  - Halen rahim-içi araç kullanıyor musunuz? **(0)** hayır **(1)** evet
  - Rahim-içi araç kullandıysanız kaç ay/yıl süreyle kullandınız? \_\_\_\_\_AY
- Doğum kontrol amacıyla tüplerinizi bağlattınız mı? **(0)** hayır **(1)** evet
- Hiç çocuk sahibi olmak için tedavi gördünüz mü? **(0)** hayır **(1)** evet
- Hiç doğum yaptınız mı? **(0)** hayır **(1)** evet

**(Hiç doğum yapmadıysanız doğum ve emzirme ile ilgili soruları atlayınız)**

- Toplam kaç defa gebe kaldınız? \_\_\_\_\_
- Toplam kaç doğum yaptınız? \_\_\_\_\_
- Toplam kaç defa küretaj oldunuz? \_\_\_\_\_
- Toplam kaç defa düşük yaptınız? \_\_\_\_\_
- Toplam kaç defa sezeryanla doğum yaptınız? \_\_\_\_\_
- İlk doğumda yaşıınız kaçtı? \_\_\_\_\_
- Son doğumda yaşıınız kaçtı? \_\_\_\_\_
- Toplam kaç ay emzirdiniz? (kendi çocuklarınız ve varsa süt çocuklarınız dahil **ay olarak** emzirme sürelerinin toplamı): \_\_\_\_\_ay
- Normal doğumda doğum gücünüzü nedeniyle iç ya da dış yırtık oldu mu? **(0)**H, **(1)**E
- Normal doğumda doktorunuz gerek gördüğü için epizyotomi kesisi yapıldı mı ya da dikiş atıldı mı? **(0)**H, **(1)**E

**BEDEN ÖLÇÜLERİ:**

- Çocukluğunuzda (7 yaş-ilk adet yaşı arası) yaşitlarınıza göre kilonuz nasıldı?  
(1) daha kilolu idim (2) aynı kilolarda idim (3) daha zayıftım
- Çocukluğunuzda (7 yaş-ilk adet yaşı arası) yaşitlarınıza göre boyunuz nasıldı?  
(1) daha kısa boylu idim (2) aynı boylarda idim (3) daha uzun boylu idim
- 25 yaşlarında kaç kiloydunuz (hamilelik yokken) ? \_\_\_\_\_

		<i>Süre:</i>	<i>Süre:</i>
	Son 1 yıldır	25 yaşından şu yaşınıza kadar	25 yaşından menopoza kadar
Kilonuz arttı mı, azaldı mı? (1) arttı (2) aynı kaldı (3) azaldı	(1) ↑ (2) aynı (3) ↓	(1) ↑ (2) aynı (3) ↓	(1) ↑ (2) aynı (3) ↓
Kilonuz arttı ya da azaldıysa, kaç kilo kadar?			
Bu kilo değişiminin büyük kısmı ne şekilde gerçekleşti? (0)istemeden (1)isteyerek	(0)istemeden (1)isteyerek	(0)istemeden (1)isteyerek	(0)istemeden (1)isteyerek
Doğumlarla ilgili kilo değişimi dışında <b>5 kilodan</b> fazla zayıfladınız mı?	(0) H (1) E	(0) H (1) E	(0) H (1) E
Doğumlarla ilgili kilo değişimi dışında <b>10 kilodan</b> fazla zayıfladınız mı?	(0) H (1) E	(0) H (1) E	(0) H (1) E
Bu kilo kaybının büyük kısmı ne şekilde gerçekleşti? (0)istemeden (1)isteyerek	(0)istemeden (1)isteyerek	(0)istemeden (1)isteyerek	(0)istemeden (1)isteyerek

**TEŞEKKÜRLER**