

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**METABOLİK OLARAK SAĞLIKLI OBEZLER İLE METABOLİK OLARAK
SAĞLIKLI OLMAYAN OBEZLERİN MİKROALBÜMİNÜRİ DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. PELİN GÜNEŞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi BÜLENT CAN

İSTANBUL

Mart,2019

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**METABOLİK OLARAK SAĞLIKLI OBEZLER İLE METABOLİK OLARAK
SAĞLIKLI OLMAYAN OBEZLERİN MİKROALBÜMİNÜRİ DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. PELİN GÜNEŞ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğretim Üyesi BÜLENT CAN

İSTANBUL
Mart, 2019

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Pelin Güneş'in hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "Metabolik olarak sağlıklı obezler ile Metabolik olarak sağlıklı olmayan obezlerin mikroalbüminüri düzeylerinin değerlendirilmesi" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

UNVAN, AD VE SOYAD

KURUMU

JÜRİ ÜYELERİ

Tez Danışmanı:

İMZA

Üyeler:

Prof. Dr. Mehmet SARGIN

Doç. Dr. M. Kemal BARAN

Dr. Öğr. Üy. Bülent Can

Prof. Dr. Mehmet SARGIN
T.C.S.B. İST. MEDENİYET ÜNİV. GÖZTEPE E.A.H.
Aile Hekimliği
İdari ve Eğitim Sorumlusu

Doç. Dr. M. Kemal BARAN
T.C. Sağlık Bakanlığı
SBU Hisseli Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Aile Hekimliği Kliniği
15110000000000000000

DR113171

Tez Savunma Tarihi

02/04/2019

Yazar Bildirimi

" OBEZİTE POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARDA "METABOLİK OLARAK SAĞLIKLI OBEZLER İLE METABOLİK OLARAK SAĞLIKLI OLMAYAN OBEZLERİN MİKROALBÜMİNÜRİ DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ isimli uzmanlık tezinde Dr. Pelin Güneş;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Şubat, 2019

Dr. Pelin GÜNEŞ

İmza:

Bilgilendirme

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Herhangi bir firma desteği veya sponsorluğu ile kongreye katılmadım.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar; Öğr. Üyesi Dr. Bülent CAN
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Pelin GÜNEŞ



Teşekkür

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda bulunduğum süre içinde eğitimime katkıda bulunan tüm değerleri hocalarıma;

Asistanlığa başladığım günden itibaren ve her çalışmamda desteğini esirgemeyen aynı zamanda tez danışmanım olan değerli hocam Öğr. Üyesi Dr. Bülent CAN'a;

Uzmanlık eğitimimin tüm aşamalarında bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, yardımlarını esirgemeyen İstanbul Medeniyet Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı Sayın Hocam Prof. Dr. Mehmet SARGIN'a;

Asistanlık sürecinde bana destek olan ve bu sürecin verimli ve keyifli geçmesini sağlayan başta Dr.Serkan ve Dr. Hacer olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca hep yanımda olan, karşılıksız destek ve sevgilerini veren tüm başarılarımın gerçek sahipleri sevgili annem ve babama;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Pelin GÜNEŞ

pelinguness@gmail.com

**METABOLİK OLARAK SAĞLIKLI OBEZLER İLE METABOLİK
OLARAK SAĞLIKLI OLMAYAN OBEZLERİN MİKROALBÜMİNÜRİ
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Amaç: Mikroalbüminürinin varlığı yüksek kardiyovasküler ve/veya renal riskin varlığına işaret eder. Bizim yaptığımız bu retrospektif çalışmada obezlerdeki metabolik değer farklılıklarının mikroalbüminüri riski üzerindeki etkilerini ortaya çıkarıp metabolik olarak sağlıklı olmayan obezler için hedef-organ hasarına daha erken evrelerde tanı koyabilmek ve bu sayede olabilecek renal patolojileri ve buna bağlı ölümleri olabildiğince engellemektir.

Yöntem: Çalışmamıza İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Obezite Polikliniği' ne Nisan 2018- Ocak 2019 tarihleri arasında başvuran 1600 kişi arasından diyabet veya böbrek yetmezliği olmayan, HDL, AST, ALT, eGFR, kreatinin, HOMA-IR, BKİ, trigliserid, açlık plazma glukoz değerleri bakılmış olan hastalar retrospektif olarak tarandı. Hastalar metabolik olarak sağlıklı obezler ile metabolik olarak sağlıklı olmayan obezler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grup arasında temel olarak spot idrarda mikroalbüminüri düzeyleri değerlendirildi. Metabolik olarak sağlıklı olmayan obezler aşağıdaki kriterlerden ≥ 2 olması olarak kabul edildi: 1) Anti-hipertansif kullanımı, 2) Trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dl, 3) HDL düzeyi < 40 mg/dl erkeklerde, kadınlarda HDL < 50 mg/dl, 4) Açlık glukoz düzeyinin ≥ 100 , 5) HOMA-IR düzeyinin $\geq 2,5$ olması.

Bulgular: Çalışmaya alınan 219 kişinin yaş ortalaması $45,07 \pm 13,31$ yıl olup % 89'u (n=195) kadındır. Çalışmamıza dahil edilen obez hastaların 90'ı (% 41.3) belirlenen kriterlere göre metabolik olarak sağlıklı iken, 129 (% 59.7) obez hasta ise metabolik olarak sağlıklı değildi. Metabolik olarak sağlıklı olmayan obez hasta grubunda boy, kilo ve BKİ değerleri istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Glukoz, HbA1c ve insülin direncini gösteren parametreler sağlıklı olmayan grupta daha fazla saptanmıştır. Bununla beraber eGFR değerleri ise bu grupta normal sınırlarda olmasına rağmen daha düşük saptanmıştır. Sağlıklı olmayan grupta spot idrarda mikroalbümin seviyeleri istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0,013). Yapılan korelasyon analizinde BKİ ile başvuru anındaki

Özet

mikroalbümin seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptanmasına rağmen, takiplerde bu korelasyonun olmadığı bulunmuştur. Bununla beraber; mikroalbümin düzeylerinin sağlıklı olmayan obez hastaları öngördürücü özelliğinin olmadığı saptanmıştır.

Sonuç: Metabolik olarak sağlıklı olmayan obez hasta grubunda mikroalbüminüri seviyeleri metabolik olarak sağlıklı olan obez hastalara göre daha yüksek bulundu. Mikroalbümin düzeylerinin sağlıklı olmayan obez hastaları öngördürücü özelliğinin olmadığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: mikroalbüminüri, obezite, metabolik durum.

THE EVALUATION OF MICROALBUMINURIA LEVELS OF METABOLIC UNHEALTHY OBESES WITH METABOLIC HEALTHY OBESES

Objective:The presence of microalbuminuria indicates the presence of high cardiovascular and / or renal risk. In this retrospective study, we present the effects of metabolic value differences on the risk of microalbuminuria in obese patients and to diagnose target-organ damage at an earlier stage for metabolically unhealthy obese patients and thus prevent possible renal pathologies and related deaths as much as possible.

Method:In our study, 1600 people who applied between April 2018 and January 2019 to Istanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital Internal Medicine Obesity Polyclinic without any diabetes or renal failure were screened. A total of 219 patients with AST, ALT, eGFR, creatinine, HOMA-IR, BMI, triglyceride, fasting plasma glucose were included in the retrospective study. Patients were divided into two groups: metabolically healthy obese and metabolically unhealthy obese. We planned to evaluate the levels of microalbuminuria in the spot urine between the two groups. Metabolically unhealthy obese were considered to be ≥ 2 of the following criteria: 1) Anti-hypertensive use, 2) Triglycerid level equal to 150 or greater than 150, 3) HDL level in women below 40 mg/dl or 50mg/dl in men, 4) Fasting glucose level should be over 100 or more, 5) HOMA-IR level 2.5 or above.

Results:The mean age of the subjects was 45.07 ± 13.31 years and 89% (n = 195) were women. While 90 (41.3%) of the obese patients included in our study were metabolically healthy according to the determined criteria, 129 (59.7%) obese patients were not metabolically healthy. The obesity, weight and BMI values were statistically higher in obese patients who were not metabolically healthy. Glucose, HbA1c and insulin resistance parameters were higher in the unhealthy group. However, eGFR values were found to be lower in this group although they were within normal limits. Microalbumin levels in spot urine were found to be statistically higher in the non-healthy group. In the correlation analysis, although there was a positive correlation between BMI and the microalbumin levels at the time of admission, this

Abstract

correlation was not found in follow-up. However; microalbumin levels were not predicted by obese patients who were metabolically unhealthy.

Conclusion: Although microalbuminuria levels were high in the metabolically unhealthy obese group, microalbumin levels were not predicted to this obese group.

Key Words: microalbuminuria, obesity, metabolic status.



İçindekiler

Şekil Listesi	iv
Tablo Listesi	v
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. OBEZİTE	3
2.1.1. Obezitenin tanımı.....	3
2.1.2. Obezitenin Epidemiyolojisi	3
2.1.3. Obezitenin Etyopatogenezi	5
2.1.4. Obezitenin Tanısı.....	5
2.1.5. Ölçüm Yöntemleri	6
2.1.5.1. Beden Kitle İndeksi (BKİ)	7
2.1.5.2. Bel Çevresi	8
2.1.5.3. Kalça Çevresi	8
2.1.5.4. Bel-kalça oranı	8
2.1.5.5. Vücut Ağırlığı	8
2.1.6. Komorbiditeleri ve Önemi	9
2.1.6.1. DM	9
2.1.6.2. İnsülin direnci sendromu	10
2.1.6.3. Hipertansiyon	10
2.1.6.4. Koroner kalp hastalıkları	11
2.1.6.5. Bazı Kanser Türleri	11
2.1.6.6. Osteoartrit.....	12
2.1.6.7. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	13
2.1.7. Obezitenin Tedavisi	13

2.1.7.1. Davranış Tedavisi.....	14
2.1.7.2. Diyet Tedavisi	14
2.1.7.3. Egzersiz.....	15
2.1.7.4. İlaç Tedavisi	16
2.2. METABOLİK SENDROM.....	17
2.2.1. Metabolik Sendrom Tanımı.....	18
2.2.2. Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi	22
2.2.3. Metabolik Sendrom Patogenezi	23
2.2.3.1. Obezite	23
2.2.3.2. İnsülin Direnci ve Hiperглиsemi	24
2.2.3.3. Dislipidemi.....	26
2.2.3.4. Hipertansiyon	27
2.2.3.5. Metabolik Sendrom Tedavisi	28
2.3. MİKROALBÜMİNÜRİYE GENEL BAKIŞ.....	29
2.3.1. Mikroalbuminüri Tanımı	30
2.3.2. Mikroalbuminüri Prevalansı	30
2.3.3. Albüminin Böbreklerden Tutulumuyla İlişkili Mekanizmalar	31
2.3.4. Böbrekten Albümin Atılımının Ölçümü ve Klinik Açıdan Mikroalbuminüri.....	32
2.3.5. Mikroalbuminüriye Klinik Bakış.....	33
GEREÇ ve YÖNTEM.....	36
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI, EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ.....	36
3.2. ÇALIŞMANIN AMACI	36
3.3. VERİ TOPLAMA ARACI, ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ	36
BULGULAR	38

TARTIŞMA ve SONUÇ	45
5.1. TARTIŞMA	45
5.2. SONUÇ	48
KAYNAKLAR	49



Şekil Listesi

Şekil 1. Obezite ve insülin direnci..... 26



Tablo Listesi

Tablo 1. Metabolik sendrom tanı kriterleri.....	21
Tablo 2. Hastaların genel özellikleri	38
Tablo 3. Başvuru anındaki demografik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	39
Tablo 4. 6. ay biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....	40
Tablo 5. Her iki gruptaki cinsiyet ve özgeçmişlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 6. BKİ ile mikroalbümin seviyelerinin korelasyon analiz.....	41
Tablo 7. Sağlıklı olmayan obezlerin öngördürücüleri.....	41
Tablo 8. Sağlıklı obez grubunun geliş ve 6. ay biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması	42
Tablo 9. Sağlıklı olmayan obez grubunun geliş ve 6. ay biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması	43

Kısaltmalar

ID	İnsülin Direnci
HOMA-IR	Homeostasis Model Assesment for Insulin Resistance
BKİ	Beden Kütle İndeksi
MS	Metabolik Sendrom
DM	Diabetes Mellitus
HT.....	Hipertansiyon
KAH.....	Koroner Arter Hastalığı
KVH.....	Kardiyovasküler Hastalık
AKŞ.....	Açlık Kan Şekeri
BGT	Bozulmuş glukoz toleransı
TG	Trigliserid
HDL.....	Serum Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LDL.....	Serum Düşük Dansiteli Lipoprotein
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
NCEP ATP III.....	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Paneli III
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
DSÖ/WHO.....	Dünya Sağlık Örgütü
AACE	Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği
AHA.....	Amerikan Kalp Cemiyeti
NHLBI.....	Ulusal Kalp-Akciğer-Kan Enstitüsü
TURDEP	Türk Diyabet Epidemiyoloj çalışması
METSAR	Metabolik Sendrom Araştırması
DEXA.....	Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri
BKI	Beden Kitle İndeksi
OA	Osteoartrit
OSA	Obstrüktif Uyku Apnesi
KVH.....	Kardiyovasküler Hastalık
CRP	C-reaktif Protein
eGFR	estimated Glomerul filtrasyon rate
LPL	Lipoprotien Lipaz

GİRİŞ ve AMAÇ

Obezite vücutta aşırı yağ depolanması ile ortaya çıkan ve çeşitli sorunlara neden olabilen bir enerji metabolizması bozukluğu olup, başta gelişmiş ülkeler olmak üzere tüm dünyada prevalansı giderek artan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Görülme sıklığı her yaş grubunda giderek artmaktadır (1,2).Yapılan çalışmalara göre obezite bir çok ülkede salgın haline gelmiştir

Vücuda, harcananın üzerinde enerji girişi, obezitenin başlıca sebebidir. Altta yatan başka rahatsızlığın bulunmadığı, vücuda harcananın üzerinde enerji girişi kaynaklı aşırı şişmanlık “eksojen aşırı şişmanlık” olarak nitelendirilmekte ve obezite hastalarının büyük bölümü bu gruba girmektedir. Aşırı şişmanlık enerji tüketimi ile harcanması arasındaki anormal farkın olması ile ortaya çıksa da eksojen aşırı şişmanlık etiolojisinde çeşitli faktörler etkili olmaktadır (3).

Obezitenin getirdiği sorunlar arasında böbrek üzerine olan olumsuz etki son dönemde daha çok dikkat çekmeye başlamıştır. Obeziteye bağlı fokal segmental glomeruloskleroz gelişebilir ve ilerleyici böbrek disfonksiyonuna yol açabilir (4). Erişkinlerdeki son 20 yılda obezite ilişkili glomerulopati insidansının 10 kat arttığı bilinmekte, obezitenin böbrek hastalıklarını başlattığı ve ilerlettiği yönünde bilgiler giderek artmaktadır (5)

Mikroalbuminürinin erken evrede saptanıp tedavi edilmesi, kardiyovasküler ve renal hastalığın ilerlemesini yavaşlatmakta veya durdurmakta olduğu ileri sürülmektedir. Bu yüzden diyabet, hipertansiyon veya nefropati gibi riskli hastaların mikroalbuminüri açısından belirli aralarla taranması gerektiği ileri sürülmektedir (6)

Çalışmamızda metabolik olarak sağlıklı obezler ile metabolik olarak sağlıklı olmayan obezler arasındaki mikroalbuminüri düzeyini değerlendirmeyi planladık. Metabolik olarak sağlıklı obezleri metabolik olarak sağlıklı olmayan obezlerden aşağıdaki kriterlere göre belirledik;

1-Anti-hipertansif kullanımı

2-Trigiserid düzeyi 150 ye eşit ve ya 150 den büyük olması

3-Hdl düzeyi erkeklerde 40 ın altında kadınlarda 50 nin altında olması

4-Açlık glukoz düzeyi 100 ve ya üzerinde olması

5-HOMA-IR düzeyi 2,5 ve ya üzerinde olması

Yukarıdaki kriterlerden iki ve ya daha fazlasının sağlanması hastayı metabolik olarak sağlıklı olarak nitelendirir.

Araştırmamızda İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Obezite Polikliniğine Nisan 2018 tarihine kadar başvuran bütün hastaların dosyaları retrospektif olarak taranıp diyabet veya kronik böbrek yetmezliği olmayan obez hastalar çalışmaya dahil edildi.Bu hastalardan metabolik olarak sağlıklı olan ve olmayan obez hastalarda mikroalbüminüri düzeyleri karşılaştırılacaktır.

GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE

2.1.1. Obezitenin tanımı

Obezite; vücutta aşırı miktarda yağ birikimidir. Ortalama ağırlığa sahip erişkin erkeklerde, vücut yağının oranı %15-20, kadınlarda da yaklaşık olarak %25-30 arasındadır (1,7).

Obezite; insan vücudunda kalp ve damar sistemi, solunum sistemi, hormonal sistem, sindirim sistemi gibi sistemleri etkileyen ve birçok rahatsızlığa zemin hazırlayan bir hastalıktır. Beraberinde getirdiği insülin direnci sendromu, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, hiperlipidemi, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, bazı kanser türleri, obstrüktif uyku apne sendromu ve osteoartrit gibi hastalıklarla artık bir toplum sorunu haline gelmiştir (1,7).

2.1.2. Obezitenin Epidemiyolojisi

Obezite erişkinleri ve çocukları etkileyen kronik bir hastalıktır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde obezite ve komplikasyonları sağlık problemlerinin başında gelmektedir. Halk arasında şişmanlık olarak bilinen obezite insan tarihi boyunca refah, sıhhat ve zenginlik belirtisi olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte günümüzde, yaşam standartlarının gittikçe yükselmesi, kişileri daha hareketsiz ve düzensiz bir yaşam tarzına yöneltmiş yeryüzündeki tüm toplumlar için gittikçe büyüyen bir sağlık tehdidi olmasına yol açmıştır. Risk faktörlerinin önlenmesi ve tıbbi bakımdaki gelişmeler sonucu bu problemler azaltılabilmektedir. Risk faktörleri bireyin ve toplumun beslenme durumunun, sağlığı bozan faktörlerin saptanması ile ortaya çıkmaktadır (8-12).

Günümüzde toplumun büyük bir bölümü o kadar sedanterdir ki fiziksel aktivite toplam günlük enerji tüketiminin yaklaşık %30' unu oluşturmaktadır. Bu durum şüphesiz son yıllarda, obezite insidansının

artmasında rol oynamıştır ve düşük düzeylerdeki fiziksel inaktivite kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından da ayrı bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle fiziksel aktivite düzeylerinde artış, sağlık açısından önemli olup, obezite gelişme şansını azaltmak için gereken yaşam tarzı stratejisinin bir parçasını oluşturmaktadır (7). En azından kısmen düşük fiziksel aktiviteye bağlı olan düşük 24 saatlik enerji tüketimi, ağırlık artışı ve obezite gelişimi için bir risk faktörüdür. Sabit ağırlığa sahip obezlerde enerji tüketimi düşük değildir, ancak fiziksel aktivite toplam enerjiye obez olmayan kişilerdekinden daha az katkıda bulunur (7).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, çocukluk çağı obezitesi prevalansının artmakta olduğu göstermiştir. Ancak bu konuda beklenenden daha az veri bulunmaktadır ve bunun birinci nedeni, çocuklarda vücut yağı düzeylerinin basit ve kesin olarak belirlenmesinin güç olmasıdır (13).

Obezite genetik ve çevresel bileşenleri olan multifaktöriyel bir hastalıktır. Günümüz dünyasında o kadar yaygınlaşmıştır ki sağlığının en önemli katılımcısı olarak kötü beslenme ve bulaşıcı hastalıkların yerini almaya başlamıştır ve önlenmesi ve tedavisi için etkin önlemlerin alınması gereken bir epidemi olarak kabul edilmelidir (1,7).

Türkiyede diyabet, BGT, hipertansiyon, obezite ve metabolik sendrom sıklığı ile ilgili yapılmış büyük epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur. Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışmasında (TURDEP) obezite sıklığı %22, Türkiye Metabolik Sendrom Araştırmasında (METSAR) ise santral obezite sıklığı %36,2 olarak bulunmuştur (1,2).

Görüldüğü gibi obezite hızla artan bir toplum sorunudur. Fiziksel inaktivite ve aşırı beslenme dışındaki obeziteyi etkileyen faktörler değişik çalışmalarla ortaya konulmuştur. Bununla birlikte sağlık çalışanlarında obezite ve etkileyen faktörler çalışılmamıştır. Sadece 1997'de yapılan bir çalışmada 1620 sağlık çalışanının koroner arter hastalığı risk faktörlerinin saptanması amaçlanmış ve bu risklerden olan obezite sıklığı %13,5 olarak bulunmuştur. Bulunan obezite sıklığının toplumdaki sıklıkla karşılaştırılması veya sağlık çalışanlarındaki obeziteyi etkileyen faktörler çalışmanın amacı olmadığından belirtilmemiştir (14).

2.1.3. Obezitenin Etyopatogenezi

Bireyin sağlığının iyi olabilmesi için vücut bileşiminin kabul edilebilir vücut sınırları içinde tutulması gerekir. Bunun için enerji alımıyla harcanan enerjinin dengede olması gerekir. Enerji alımı harcanan enerjiden fazla olur ya da harcama azalırsa vücut ağırlığı artar, obezite meydana gelir. Bunun tersine, enerji alımı harcamadan az olursa kilo kaybı meydana gelir (15-19). Enerji alımı enerji tüketimini ve tüketimde alımı etkilediğine göre, ikisinin sıkı bir koordinasyon içinde olması gerekir (7).

Obezitenin yalnızca, uzun süreli pozitif enerji dengesinin sonucu olarak gelişebileceği düşünülürse, enerji tüketimindeki azalma teorik olarak ağırlık artışına katkıda bulunur (7).

Obezite temelde fiziksel inaktivite ve aşırı beslenmenin bir sonucu olmakla birlikte, bu iki faktörün ortaya çıkışını, dolayısıyla obezite oluşumunu kolaylaştıran bireysel ya da toplumsal olmak üzere pek çok faktörün de katkıları vardır. Çok sayıda epidemiyolojik çalışmalar yaş, cinsiyet, etnik köken, sosyo kültürel faktörler (eğitim düzeyi, gelir, madeni durum), biyolojik faktörler, davranışsal faktörler (diyet, sigara, alkol tüketimi, fiziksel aktivite) gibi faktörlerin fazla kilo ve obezite gelişiminde rol oynadıkları gösterilmiştir (1,4-7,20).

2.1.4. Obezitenin Tanısı

Obeziteye tanı koyabilmek için ideal vücut ağırlığı bir başka tanı kriteridir. Erişkin bireyin ideal vücut ağırlığının %120' si değerine denk düşmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (A. B. D) kullanılan "Agriculture, Food ana Nutrition Center" erişkinler için düzenlediği tablolarda, BKİ değerinin 27 kg/m² ve üstü bulunmasını tıbbi risk artışı olarak kabul edilmektedir (21-23).

Vücutta yağ miktarı kadar dağılımı da önemlidir. Yağın santral ya da abdominal bölgede toplanması ateroskleroz için risk faktörüdür. Beden kitle indeksi ile vücuttaki toplam yağ tahmin edilirken, bel çevresi ile de bölgesel dağılım hakkında bilgi sahibi olunur. Erkeklerde 0. 95'lik, kadınlardaki 0. 80'lik bel/kalça oranı santral obeziteyi ve kardiyovasküler risk artışını gösterir. Kadınlarda 89 cm'yi, erkeklerde 102 cm'yi aşan bel çevresi

ölçümlerinin obeziteye karşı girişim uygulamasını gerektiren bireyleri tanımlaması önerilmiştir. Genel olarak bu temsili ölçümlerin değeri görüntüleme yöntemleri ile elde edilen visseral yağ ölçümleriyle ilişkili korelasyon katsayılarına dayanarak belirlenmiştir (7).

2.1.5. Ölçüm Yöntemleri

Obezite varlığı, başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere yukarıda da belirtilen birçok hastalığın oluşumu için bir risk faktörüdür. Belirtilen bu risk obezitenin şiddeti arttıkça artmaktadır. Bu nedenle obezite düzeyini yansıtan ölçümlere ihtiyaç vardır. Bugün için kullanılan obezite ölçüm yöntemleri; “dansitometri, hidrometri, dual enerji x-ray absorbsiyometri (DEXA), kimyasal yöntemlerle vücut kompartmanlarının belirlenmesi, biyoelektriksel empedans görüntüleme yöntemleri” gibi vücut yağını doğrudan ölçen yöntemler ile “beden kütle indeksi (BKİ), vücut çevresi ölçümleri ve deri altı yağ dokusu ölçümleri” gibi vücut yağ oranını dolaylı olarak ölçen yöntemlerdir (7)

Obeziteye bağlı ko-morbiditelerin oluşumunda, vücut yağı miktarı kadar, yağ dağılımı da sorumludur. Yağ dağılımının; karında daha belirgin olmak üzere vücudun üst yarısındaki fazlalığını ifade eden santral obezite (viseral obezite), insülin direnci ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle BKİ yanında, metabolik riskler için uyarıcı olan ve santral obeziteyi yansıtan antropometrik ölçümlere de başvurulmalıdır. Bu ölçümler; bel çevresi ölçümü, bel ve kalça çevresi oranı ile çeşitli bölgelerin cilt kıvrımlarının ölçümüdür (7).

Antropometrik analizler hasta değerlendirmesi için uygun bir yöntemdir, ancak özellikle bileşimdeki değişikliklerin ölçümü açısından klinik değerleri henüz belirsizdir. Vücut bileşimi ölçümleri obezite araştırmalarının hem laboratuarda hem de klinikte önemli bir parçasını oluşturmaktadır (7).

Obezite fazla kilo değil, hastalığın komorbiditesine katkıda bulunan vücut yağı fazlalığıdır. Yağ birikiminin yerleşimi bu açıdan önemli olabilir, ancak karmaşık etkileşimin bütünüyle anlaşılabilmesi için yağ dağılımının doğrudan ölçümlerinin toplam vücut yağının kesin ölçümleri ile kombine

edildiği ve sigara, alkol tüketimi, inaktivite gibi diğer faktörleri de göz önüne alan daha fazla veriye gereksinim vardır. Böylece risk grubundaki hastaların kesin olarak değerlendirilmesine ve sınırlı tedavi kaynaklarının daha efektif olarak kullanılmasına olanak sağlayacaktır (7).

Antropometrik ölçümler beslenme durumunun saptanmasında protein ve yağ deposunun göstergesi olması nedeniyle önem taşır. Büyüme ve vücut bileşiminin (vücut yağı ve yağsız vücut dokusunun) saptanması antropometrik ölçümlerle olabilmektedir. Antropometrik ölçümler ucuz ve ölçülmesi kolay, geçerli, yorumlanması basit ve taşınabilir araç-gereçlerle uygulanabilmektedir. Antropometrik ölçümler değerlendirmede rutin olarak uygulanmalıdır. Antropometrik ölçümler nütrisyonel tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de kullanılabilir. Antropometrik ölçümler sürekli ve düzenli olarak kullanıldıklarında bireyin beslenme durumu sağlıklı olarak değerlendirilebilir (8,24,25).

2.1.5.1. Beden Kitle İndeksi (BKİ)

Obezite vücut yağı fazlalığını ifade eder. Obezitenin tanımlanması, derecelendirilmesi ve tedavi ilkelerinin belirlenmesinde çoğunlukla beden kitle indeksi kullanılır. Beden kitle indeksi; vücut ağırlığının, boyun karesine oranı (kg/m^2) ile hesaplanmaktadır. Erişkin bireyde boy sabit kalacağından, vücut ağırlığındaki artış istisnalar dışında yağ artışı gösterir. Yirmibeş ile 29,9 arası fazla kilolu, 30 ile 39,9 arası obez yani şişman, 40'ın üzerinde morbid obez olarak tanımlanır (26). Beden kitle indeksi 24,9'un altında iken belirgin risk oluşturmazken, özellikle 29,9'un üzerinde kardiyovasküler mortalitede dört kat artış mevcuttur ve cinsiyetten bağımsız olarak bütün risklerde büyük artışlar gösterir (5,6).

BKİ uzmanlar tarafından vücut ağırlığının değerlendirilmesinde tercih edilmektedir. Çünkü epidemiyolojik geçerlilik, doğruluk, yeterlilik, güvenilirlik, fiyat açısından kabul ve elde edilebilirlik kriterlerine sahiptir. Beden yapısının tayini için kullanılan BKİ epidemiyolojik geçerliliği olan güvenli bir yöntem olarak sorunların gelişme şansını açıklamaktadır. BKİ boy ile ağırlık arasındaki ilişkiyi belirleyen bir ölçüttür ve obezitenin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (8-10,27,28).

BKİ düzeyini sigara, yaş, genetik, fiziksel aktivite, diyet, evlilik, eğitim, öğretim, gelir sağlık durumu etkileyen önemli faktörlerdir (10).

2.1.5.2. Bel Çevresi

Esnemeyen mezur ile ölçüm yapılır. En alt kaburga kemiği ile kristailiyak kemik arası orta noktadan ölçülür (9,27,28) Vücuttaki toplam yağ miktarı önemli olmakla beraber, yağın nerede biriktiğini bilmek daha önemlidir. Karın çevresinde yağ birikimi, kalça ve vücudun diğer bölgelerinde yağ birikiminden daha fazla sağlık risklerine neden olur. Bu risk için basit fakat doğru bir yöntem bel çevresi ölçümüdür. Bununla birlikte, bel çevresi ile ilişkili hastalık riskinin, farklı toplumlarda değişkenlik gösterdiği unutulmamalıdır (17).

2.1.5.3. Kalça Çevresi

Maksimum çevre, kabalardan geçen noktalardan esnemeyen mezur ile ölçüm alınmıştır (9,27-28).

2.1.5.4. Bel-kalça oranı

Bel-Kalça Oranı'na göre (BKO); erkeklerde 0.9'un, kadınlarda 0.85'in üzeri, bel çevresi ölçümüne göre; erkeklerde 102 cm'nin, kadınlarda 88 cm'nin üzeri ve santral obezite olarak kabul edilir. Bu değerlerde bütün risklerin artmış olduğu bildirilmiştir (1,7,24).

2.1.5.5. Vücut Ağırlığı

İdeal vücut ağırlığı (optimal body weight) ise, boy ve cinsiyete uygun standart vücut ağırlığıdır. Beslenme durumunu yansıtmada birçok sınırlayıcı özelliğe sahip olmasına karşın kolay uygulanması nedeniyle en yaygın olarak kullanılan antropometrik ölçümdür. Vücut ağırlığı, vücuttaki yağ, protein, su ve kemik mineralinin toplamını gösterir. Ödem ve asit vücutta sıvı birikimini arttırır. Böylece yağ ve doku kaybı olsa bile ağırlık kaybı saklanamaz ve gizli kalabilir (1,7,9,27,28).

2.1.6. Komorbiditeleri ve Önemi

BKİ'nin orta yaşlarda yüksek oluşu değişik tip morbidite ile ilişkilidir. Bunlar kardiyovasküler hastalıklar, yetişkinlikte başlayan diyabet ve bazı kanser tiplerini kapsamaktadır. Şişmanlıktan geriye dönmek zordur, bundan dolayı BKİ'nin belli sınırlar içinde tutulmasının önemi ortaya çıkmaktadır (1,7,10).

2.1.6.1. DM

Obezite yol açtığı insülin direnci aracılığı ile Tip 2 diyabete yatkınlık oluşturur. Genetik yatkınlık ile birlikte obezite tip 2 diyabet için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Tip 2 diyabet riski ile BKİ veya kilo artışı arasındaki güçlü ilişki hem erkekleri hem de kadınları kapsayan birçok çalışmada kanıtlanmıştır (1).

Yaşam boyunca düzenli beslenmeyi, insülin uygulanmasını, düzenli fiziksel aktiviteyi ve dengeli psikolojiyi gerektiren bu hastalığın tedavisinde en önemli rolü hastanın kendisi oynar (8,29-32).

Tedavi yöntemi ne olursa olsun obez bireylerde başarılı kilo kaybının tip 2 diyabetin hem insidansını hem de şiddetini azalttığı birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Obez diyabetik hastanın tedavisi fazla kilo azaltmayı, kronik hiperglisemiye düşürmeyi ve diğer risk faktörlerini düzeltmeyi hedefleyen stratejileri kombine etmelidir. Tüm tedavilerde olduğu gibi kilo kaybı hem yaşam kalitesini hem de yaşam süresini olumlu yönde etkilemektedir. Herhangi bir obez diyabetik hastaya verilecek ilk öneriler öğün planının optimize edilmesini ve fizik aktivitenin artırılmasını içermelidir. Aynı zamanda başarılı bir tedavi sonucu hastanın tedavi yöntemlerini anlamasını ve hasta ve sağlık personeli arasındaki iyi iş birliğine bağlıdır. Diyabetes mellitusda eğitim tedaviye yardım değil tedavinin kendisidir (9).

Bununla birlikte bütün obez bireylerde diyabet gelişmez ve hastalığın ortaya çıkması için insülin sekresyonunda bir defektin varlığının zorunlu olduğu iyi bilinmektedir (1).

Sonuç olarak, birçok hasta kan glukozunu normale indirebilen insülin ile tedavi edilir. Kilo kaybının glukozu düşürücü etkileri potansiyel

olarak, en azından oral hipoglisemik ilaçların etkisi kadar güçlü olduğu halde, günümüzde anti-obezite ilaçları birinci ve ikinci tedavileri olmaktan çok yardımcı tedavi olarak kabul edilmektedir (7).

2.1.6.2. İnsülin direnci sendromu

İnsülin direnci, hedef dokuların (kas, karaciğer, yağ dokusu) insüline olan cevabının azalmasıdır. Diyabetik olmayan bireylerde, insülin direncinin, ileride gelişebilecek tip 2 diyabetin önceden tahmin edilmesinde önemli bir rolü vardır. Buna ek olarak insülin direnci, artan kardiyovasküler risklere işaret olarak kabul edilen, metabolik bozukluklarla birliktelik göstermektedir.

“İnsülin Direnci Sendromu” veya “Sendrom X” olarak bilinen bu durum, hiperinsülinemi, hipertansiyon ve dislipidemi içermektedir. İnsülin direnci sendromuyla birlikte olan bu metabolik bozukluklarının ve hipertansiyon ile dislipidemi gibi makrovasküler durumların, aynı zamanda tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlar için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir.

Hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi, hipertansiyon ve glukoz intoleransını içeren insülin direnci sendromunun kardiyovasküler morbiditeyi artırdığı birçok kişi tarafından ileri sürülmüştür (1).

2.1.6.3. Hipertansiyon

Hipertansiyon kan basıncının erişkin bireylerde 140/90mmHg'nın üzerinde olmasıdır. Hipertansiyonun oluşumunda rol oynayan faktörler arasında yaş, cinsiyet ve bireyin beslenme alışkanlıkları gelmektedir (8,29-32).

Obez hastalarda ölümün en büyük iki “doğrudan” nedeni kanser ve kardiyovasküler hastalıktır. Özellikle diyabet ve hipertansiyon olmak üzere birçok komorbidite başlıca kardiyovasküler hastalık aracılığı ile olmak üzere prematür ölüm nedenidir. Obezite genel popülasyonda kardiyovasküler hastalık artışının major bir nedenidir (1,7).

Obezitede hipertansiyonun nedeni tam olarak bilinmemektedir fakat obezitenin birçok özelliği potansiyel olarak kan basıncını yükseltebilme potansiyeline sahiptir. Klasik boyutlardaki manşonlar obez bireyler için genellikle çok küçüktür ve kan basıncının olduğundan yüksek ölçülmesine neden olur. Obezitede artmış olan vücut kitle indeksi oksijen tüketimi ve kardiyak debide bir artışa neden olur. Obezitede kan hacmi vücut kitlesindeki artışla orantılı olarak artar (1,7).

Diyetle tuz alımında artış geçici olarak kan basıncını yükseltirken, lipit ve kolestorelden zengin gıdaların tüketilmesi de hipertansiyon oluşumunu kolaylaştırır (8,29-32). Ayrıca fiziksel aktivite yokluğu, psikososyal stres obezitede hipertansiyona neden olan epidemiyolojik faktörlerdir (1).

2.1.6.4. Koroner kalp hastalıkları

Koroner kalp hastalığı (KKH) toplumlarında önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak bilinmektedir (1). İskemik kalp hastalıklarının en sık olarak rastlanan nedeni arterosklerozdur. Ateroskleroz orta büyüklükteki arter duvarlarının kalınlaşarak elastikiyetini kaybetmesi ve sertleşmesidir (1). Ateroskleroz obez bireylerde sıktır ve postmortem incelemelerde sık görülebilmektedir. Obezitede kalp hastalığının diğer klinik görünüşleri için olduğu gibi diyabet, hipertansiyon ve noktürnal hipoventilasyon gibi altta yatan komorbiditelerin sık bulunması klinik tabloya katkıda bulunuyor olabilir. Ayrıca diyetdeki kolesterol düzeyinin aterosklerozla ilişkisi olduğu, fakat bunu genetik, yaş gibi durumlarında etkilediği ileri sürülmüştür (7,8,29-32).

Koroner kalp hastalığı için müdahale edilebilir risk faktörleri arasında; hiperlipidemi, hipertansiyon, DM, sigara kullanımı, obezite ve fiziksel inaktivite yer almaktadır.

2.1.6.5. Bazı Kanser Türleri

Obezite farklı kanser türlerinin gelişimi ile ilişkilidir. Çok sayıda çalışmada, vücut ağırlığı ile meme kanseri arasındaki ilişki incelenmiştir. Premenopozal vepostmenopozal kadınlar arasında önemli bir fark olduğu düşünülmektedir. Çalışmaların çoğunda, premenopozal meme kanseri

gelişme riskinin yüksek olduğu, postmenepozal kadınlarda da oluşan meme kanserinin obezite ile ilişkili olduğu görülmektedir. Ancak bu pozitif ilişki tüm çalışmalarda bulunmamıştır. Erişkinlik dönemindeki ağırlık artışı, meme kanseri riskini etkileyebilir ve postmenepozal kadınlarda elde edilen sonuçlardaki farklılığı açıklayabilir (7).

Obezite ile endometriyum kanseri kanseri insidansı arasında tutarlı ve pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Santral obeziteye karşı periferik obezitenin bir ölçümü olan subskapular/triseps deri kıvrımı kalınlığı ile endometriyum kanseri riski arasında pozitif bir ilişki saptamışlardır (7).

Vücut ağırlığının prostat hipertrofisi ve kanseri üzerindeki etkisi ile ilgili çok az bilgi bulunmaktadır. Demark-Wahnefield (1992), 60-70 yaşları arasındaki 28 erkek üzerinde yaptığı çalışmada, BKİ ya da BKO' dan çok, bel/ kalça oranının, prostat kanserli erkeklerde yüksek olduğunu öne sürmüşlerdir (7).

2.1.6.6. Osteoartrit

Osteoartrit (OA), eklemlerde kıkırdak yıkımından dolayı oluşan eklem ağrılarına ve tutulmasına yol açan bir hastalıktır. Ayrıca dejeneratif eklem hastalığı, osteartroz veya hipertrofik artrit gibi birçok değişik isimleri ile de bilinir. Osteartrite yol açan nedenler; aşırı kilolu olmak, bir eklemden yaralanma, kaslarda zayıflık, eklem bölgesini destekleyen sinirlerde hasar ve kalıttır. Osteartriti geliştirme eğilimi yaşla artar ve hem kadınları hem de erkekleri etkiler. Osteoartrit herhangi eklemi etkileyebilir fakat genellikle kalçada, dizlerde ve bel kemiğinde oluşur. Aynı zamanda parmak eklemlerinde de, özellikle ellerde tırnağa yakın eklemlerde ve ayakta baş parmak kökündeki eklemden oluşur.

Çalışmalar aşırı şişmanlığın dizde osteoartrit riskini arttırdığını gösterdi. Orta ve daha ileri yaşlarda, özellikle semptomlar ortaya çıkmadan önceki 8 ile 12 yıl boyunca OA gelişme riski üzerindeki etki artan vücut ağırlığıdır. Bu nedenle fazla kiloları vermek dizde osteoartrit oluşumunu engellemeye yardımcı olabilir.

2.1.6.7. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Boyun, üst solunum yolu, göğüs duvarı ve abdomende yağ depolanması solunum sisteminin mekanik işlevini bozmaktadır. Bu değişiklikler ayakta durma ve oturma pozisyonunda daha belirgin olabilirken, obezitenin pulmoner işlev üzerindeki etkisi, kitle tükünün etkisine bağlı olarak, supin pozisyonunda belirgindir. Basit obezite gözlenen kişiler, artmış hava yolu solunum sistemi direnci gösterirler ve BKİ' si daha yüksek olan kişilerde dirençlerde daha yüksektir. Obezitede artan akciğer ve solunum sistemi direncinin temel nedeni akciğer hacminin azalmasıdır (7).

Uykuda solunum bozukluğu basit horlamadan derin noktünel hipoventilasyon ve solunum yetersizliğine kadar uzanan bir bozukluklar aralığını tanımlar. Obstrüktif uyku apnesi (OSA) uyku sırasında üst hava yolunun tam veya kısmi kollapsına sekonder olarak hava akımında tekrarlayan azalma veya tamamen kesilme epizodları ile karakterizedir. Uykuda gelişen apne (solunumun durması) sırasında, gereksiz solunum eforu ortaya çıkar ve bunu şiddetli olabilen, uyanma ile apne sonlanana ve üst hava yolu açıklığı yeniden sağlanana kadar süren hipoksemi izler. Yineleyen uyanmalar sonucunda, uyku bölünür ve normal uyku yapısı ortadan kalkar. Bu durum dikkat kaybı ve hatta gün boyunca ciddi uykusuzluk ile sonuçlanır. Daralmış üst hava yolunun oluşturduğu solunum direnci, bu artmış solunum eforuna neden olur (7).

2.1.7. Obezitenin Tedavisi

Obezite tedavisinde amaçlanan, ideal vücut ağırlığına ulaşmaktan çok, kilo kaybı hedeflerinin bireyselleştirilerek obezitenin derecesinin azaltılması ve en önemlisi de ulaşılan vücut ağırlığının korunmasıdır. Başlangıç vücut ağırlığının %5'i kadar bir kilo kaybı ile kısmi düzelmeler bildirilmiştir. Ağırlıkta %10'luk bir kilo kaybı ile kan basıncı kontrolünde, dislipidemi ve diyabet regülasyonunda anlamlı azalmalar bildirilmiştir (13,33-35). Bu nedenle tedavinin primer hedefi başlangıç kilosunun %10'unu azaltmaktır. Ancak %5'in üzerindeki bir kilo kaybı da, risk faktörlerinde düzelme sağladığından başarılı tedavi olarak değerlendirilir.

Obezite tedavisi hastanın değerlendirilmesi ile başlar. Özellikle kilo artışının seyri, aile öyküsü ve hastanın klinik değerlendirmesi; obezite ile ilişkili genetik hastalıkların tanınmasında, hipotiroidi, cushing sendromu gibi hastalıkların ortaya çıkartılmasında önemlidir. Daha sonra hastanın, kardiyovasküler risk faktörleri başta olmak üzere ko-morbiditeler açısından değerlendirilmesi ve gerekiyorsa spesifik tedavilerinin başlanması gerekir. Sigara ve alkol kullanımı gibi modifiye edilebilir faktörler belirlenir. Bütün bu değerlendirmeler sonrasında; obezite ve tedavisinin önemi için bilinçlendirilen ve motivasyonu sağlanan hasta için, bireysel kilo kaybı hedefleri belirlenir. Uzun süreli bir dönem içinde %10'luk gibi bir kilo kaybı hedefi, hem ulaşılabilir olması, hem de sürdürülebilir olması nedeniyle önemlidir (7).

Obezite tedavisi; davranış terapisi, diyet, egzersiz ve gerekirse ilaç tedavilerini içerir.

2.1.7.1. Davranış Tedavisi

Davranış tedavisi; aşırı yeme eğilimine yol açan çevresel faktörlerin ve yaşam tarzının hasta tarafından tanınmasını ve değiştirilmesini teşvik eder ve obezite tedavisinin olmazsa olmaz ilk basamağıdır. Davranış tedavisiyle atıştırma, televizyon karşısında yeme gibi davranışların düzeltilmesi, bireyin kendi kendini takip yeteneğinin artırılması hedeflenir (1,7).

2.1.7.2. Diyet Tedavisi

Diyet tedavisi olarak sıklıkla; “Düşük Kalorili Diyet” ve “Çok Düşük Kalorili Diyet” uygulanır. Çok düşük kalorili diyet, günde toplam 800 kcal veya daha az kalori verilerek, kısa dönemde etkin bir kilo kaybı sağlanan bir diyet olmakla birlikte, uzun dönemde sürdürülmesi mümkün değildir ve sağlığı olumsuz etkileyebilir. O nedenle, bu uzman kontrolünde ve seçilmiş bireylerde yapılmalıdır. Morbid obez bir bireyde, bariatrik cerrahi öncesinde hızlı bir kilo kaybı sağlamak amacıyla hastanede çok düşük kalorili diyet uygulanması, bu diyet için seçici olmaya bir örnektir (7).

Birçok sağlık profesyoneli diyetsel tedavinin öneminin bilincinde olmasına rağmen genel beslenme mesajlarının hastaların uzun süreler boyunca uygulamaları için pratik ve gerçekçi olan spesifik gıda

değişikliklerine dönüştürülmesinde sıklıkla zorluklar ortaya çıktığını göstermektedir. Bu zorluk beslenme diyet konusunda yetersiz eğitime bağlı olabilir; bu tip bir eğitim özellikle tıp mesleğinde olmak üzere temel eğitim ve ileri eğitimde nadiren yeterli düzeyde önemsenen bir konudur. Sağlık çalışanları içinde bile çok az sayıda profesyonel spesifik olarak fazla kilo ve obezite tedavisi için gereken bilgi ve beceriyi hedef alan eğitim almıştır (7).

Beslenme öyküsü; 24 saatlik besin tüketiminin, besin tüketim sıklığının ve daha kapsamlı bilgilerin birlikte saptandığı bir yöntemdir. Bireylere yeme alışkanlıklarında kalıcı, sağlıklı değişiklikler yapmaları için yardım etmek fazla kilo ve obezitenin önlenmesi ve tedavisine multidisipliner yaklaşımın temel bir bileşenidir (1,7).

Sıklıkla kullanılan düşük kalorili diyet; bireyin boy, kilo, yaş ve cinsiyetine göre hesaplanmış bazal metabolizma hızına, günlük olağan aktiviteleri için gereken enerji de ilave edilerek hesaplanan “günlük total enerji ihtiyacından” 500-600 kcal daha düşük kalorili beslenmeyi amaçlar. Böylece, negatif enerji dengesi sağlanarak haftada 450-900 g arasında kilo kaybı sağlanır. Bu diyetle bireyin alması gereken günlük kalori; gıda dönüşüm listeleri kullanılarak sağlanır ve dengeli beslenme hedef alınır (7).

2.1.7.3. Egzersiz

Geleneksel olarak egzersiz obezitenin önlenmesi için önerilen önemli bir strateji ve obezite tedavisinde etkili bir yardımcı yöntemdir.

Egzersiz olarak, genellikle hafif-orta düzeyde bir fiziksel aktivitenin, haftanın en az beş gününde yapılması ve en az 30 dakika sürdürülmesi en sık önerilendir ve ayda 0. 5-1 kg'lık kilo kaybı sağlar. Ancak bu sekonder kazançtır. Çünkü düzenli bir egzersiz ile amaçlanan kilo kaybından çok; sedanter yaşamdan uzaklaşılması ve kardiyovasküler riskin azaltılmasıdır. Bisiklet, yüzme, ağırlık kaldırma gibi egzersizler yapılabileceği gibi, güvenli olması nedeniyle daha çok tercih edilen canlı yürüyüştür (1,7).

Yüksek yoğunluktaki aktivitenin, egzersiz yapılan kaslara sürekli karbonhidrat desteği gerektirdiği, buna karşılık düşük yoğunluktaki egzersizin, yağ asitlerinin oksidasyonu ile uzun süre devam ettirebildiği bilinmektedir. Buna bağlı olarak artmış fiziksel aktivite obezitenin

önlenmesi yada tedavisi amacı ile yaşam tarzı stratejisinin bir parçası olarak kullanılacaksa, yağ oksidasyon hızını en yüksek düzeye çıkararak, düşük yoğunluktaki aktivitelerin seçilmesi daha yararlıdır (7).

2.1.7.4. İlaç Tedavisi

Fentermin / topiramet :Fentermin yapısal olarak amfetamine benzeyen, norepinefrin salınımını arttırıp iştahı baskılayan santral etkili sempatomimetik amindir. Topiramet ise voltaj kapılı iyon kanallarını düzenleyen, GABA aktivitesini arttıran, glutamat reseptörlerinin AMPA/kainate subtipini ve karbonik anhidrazı inhibe eden bir fruktoz monosakkariddir.

Orlistat: Diyetel yağın emilimini doza bağı bir şekilde azaltan bir pankreatik intestinal lipaz inhibitörüdür. Günde 3 kere 120mg teröpatik dozda diyetel trigiliseridin yaklaşık %30'nu bloke ederek günde ortalam 2200kcal diyet alan ve kalorilerin %40'mı yağdan alan bir bireyde 200kcal enerji kaybına neden olur (7). Gastrointestinal sistem ile ilgili olarak, akışkan dışkılama, abdominal ağrı, gazla birlikte sızıntı ve ani dışkılama gereksinimi ya da dışkı kaçırmadan hastalar yakınabilir (1,7).

Naltrekson/bupropion:Hipotalamusun arkuat nükleusundaki proopiomelanokortin hücreleri (POMC), α -melanosit stimüle edici hormon (α -MSH) üretimini arttırarak enerji tüketiminin artmasına ve besin alımının ve vücut ağırlığının azalmasına yol açarlar. Bupropion ise dopamin ve norepinefrin transportarlarının seçici olmayan bir inhibitörüdür. Depresyon ve sigara bırakma tedavisinde (hem sigara bırakma hem sigara bırakılması sonucu ortaya çıkan kilo alımını engelleme amaçlı) kullanılmaktadır.

Liraglutid: Dipeptidil peptidaz (DPP)-IV enzimi tarafından metabolize edilmeye dayanıklı uzun etkili bir GLP-1 reseptör agonistidir. Glukoz bağımlı insülin salınımını uyarır, glukagon yanıtını azaltır ve gastrik boşalmayı yavaşlatarak iştahı azaltır. Tip 2 DM tedavisinde günde bir kez 1,2-1,8 mg dozlarında kullanılmaktadır.

Lorkaserin: İştah azalmasına neden olan selektif serotonin tip 2C reseptör agonistidir (serotonin reseptörleri 2A ve 2B'ye göre sırasıyla 15 ve 100 kat selektif). Lorkaserin, Amerika Birleşik devletlerinde 2013 yılından bu yana kullanılmaktadır. Günde iki doz halinde kullanılması önerilir. İlacın etkinliği ve güvenilirliği randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir.(127)

2.2. METABOLİK SENDROM

Dünya üzerindeki toplumların yaşama şekli değiştikçe, bazı hastalıklar eski önemini yitirirken, bazı yeni hastalıklar ve sendromlar tanımlanmaktadır. Özellikle son yirmi yılda sedanter yaşam tarzı ve yanlış beslenme alışkanlıklarının yaygınlaşarak, dünya nüfusunun artan oranda kilo alımı eğilimine girmesi, obezite ve insülin direnci gelişimi için predispozan rol oynamıştır. Sonuç olarak obezite ve tip 2 diyabetin prevalansları tüm dünyada hızla artarak, küresel pandemi nedenleri oldukları görülmüştür (33-35). Dünya üzerinde 2005 yılı itibarıyla 1,6 milyar fazla kilolu insan bulunmaktadır ve bunların 400 milyonunun aşikar obez olduğu düşünülmektedir (34).

Obezitenin, tip 2 diyabet gelişimi için bir risk faktörü olmasının yanı sıra, KVH görülme riskini de arttırdığı bilinmektedir (36). Tip 2 diyabet ve KVH gelişiminde abdominal obezite, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik risk faktörlerinin birlikte bulunması, altta yatan temel mekanizmanın insülin direnci olduğunun düşünülmesi ve 20. yy."da obezitenin küresel pandemisinin sonucu olarak, KVH"lerin mortalite ve morbidite nedenleri arasında ilk sıraya yerleşmesinden sonra koruyucu tıp uygulamaları açısından, KVH için riskli bireylerin tanımlanması ihtiyacı, metabolik sendrom kavramının ortaya atılmasına neden olmuştur.

Metabolik sendrom kavramı ilk olarak İsveçli araştırmacı Kylin tarafından ortaya atılmış ve hipertansiyon, hiperglisemi ve gut triadının bir kişide bulunması olarak tanımlamıştır. Sonrasında, 1947 yılında Vague erkek tipi obezitenin, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olan metabolik anormalliklerle görüldüğüne dikkat çekmiştir (37). İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülineminin KVH gelişmesindeki temel mekanizma olduğu hipotezini ilk olarak 1988 yılında Reaven ortaya atmıştır ve glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, hiperglisemi, hipertansiyon, düşük *high density lipoprotein* (HDL) kolesterol, yüksek *very low density lipoprotein* (VLDL) kolesterol ve yüksek trigliserid (TG) düzeylerinden oluşan metabolik anormallikler kümesini sendrom X olarak tarif etmiştir (38).

Kardiyovasküler risk faktörlerinden oluşan bu topluluğa o dönemde obezite dahil edilmese de, obezitenin insülin direnci ile direkt ilişkili olduğu düşünülmüş ve sendrom X tedavisinin ilk basamağının, kilo verilmesi ve fiziksel aktivite olduğu vurgulanmıştır. Bu tanımlamadan sonra sendrom, değişik çalışma grupları tarafından etyopatogenez, klinik önem ve bileşenlerin türüne göre farklı isimler almıştır. Örneğin, sendrom X bileşenlerine sonraları abdominal obezite de eklenerek yeni tabloya sendrom X plus adı verilmiştir. Altta yattığı düşünülen patogeneze göre insülin direnci sendromu (39); vücut üst yarısı şişmanlığı, hipertrigliseridemi, glukoz intoleransı ve hipertansiyon birlikteliği, kardiyovasküler riski arttırması nedeniyle ölümcül dördü olarak adlandırılırken (40); sendromun oluşum sürecinde, kronik inflamasyon ve protrombotik durumun da gözlenmesi nedeniyle atero-trombojenik sendrom isimlerini almıştır (41). Metabolik sendroma ayrıca, metabolik kardiyovasküler sendrom, dismetabolik sendrom, plurimetabolik sendrom, kardiyometabolik risk sendromu gibi çeşitli isimler de verilmiştir.

Tanımlanan bu tablolar içinde insülin direncinin, sendrom gelişiminde temel sorumlu olduğu düşünülmesi nedeniyle daha sonra yapılan çalışmalar, insülin direnci, obezite ve KVH gelişimi arasındaki ortak ilişkinin açığa çıkarılmasına yoğunlaşmıştır. Bu çalışmaların sonucunda insülin direncinin, bir bireyde KVH risk faktörlerinin kümelenmesini –bu anlamda metabolik sendromun gelişimini- açıklamakta tek etiyopatogenetik unsur olarak yetersiz kaldığı, ancak altta yatan başlıca mekanizma olduğu konusunda ortak kanaata varılmıştır (42-44). Yapılan çalışmalarda ortaya konan patogenez özetle, özellikle abdominal obezitenin, dokularda insülin direncine neden olarak periferik glukoz ve yağ asiti kullanımını bozduğu, insülin direncine eşlik eden hiperinsülinemi, hiperglisemi ve adiposit kaynaklı sitokinlerin, vasküler endotelyal disfonksiyona, anormal lipid profiline, hipertansiyona ve vasküler inflamasyona neden olduğu ve kardiyovasküler hastalık gelişimini başlattığı şeklindedir (38, 45, 46).

2.2.1. Metabolik Sendrom Tanımı

Klinik açıdan önemi ve sendrom gelişiminde rol oynadığı düşünülen patogenetik süreçler üzerindeki görüş birliği nedeniyle metabolik sendrom kavramının genel olarak kabul görmesine karşın, uluslararası çapta kabul

gören bir tanımın geliştirilmesi ancak 1998'de olmuştur. İlk resmi metabolik sendrom tanımı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilmiştir (47). Bu tanımda, insülin direncinin sendrom gelişiminin altında yatan başlıca neden olduğu vurgulanmış ve tanı için insülin direnci bulgusu gerekli görülmüştür. Her ne kadar insülin direncini klinik koşullarda doğrudan ölçmek zor olsa da, dolaylı kanıtlar sayesinde, bozulmuş glukoz toleransı (BGT), bozulmuş açlık glukozu (BAG), tip 2 diyabet ve hiperinsülinemik öglisemik koşullarda bozulmuş glukoz kullanımı insülin direnci bileşenleri olarak kabul edilmiş ve metabolik sendrom DSÖ tarafından, tip 2 diyabet, BAG, BGT veya insülin direnci ile birlikte hipertansiyon ($> 160/90$ mmHg), hiperlipidemi, santral obezite ve mikroalbuminüriden en az ikisinin olması olarak tanımlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü 1999 yılında, sendrom tanımında değişiklik yaparak hipertansiyon tanımı için sınırı $> 140/90$ mmHg'e indirip, mikroalbuminüri tanımı için idrar albumin/kreatinin oranını 20 mg/g'dan 30 mg/g'a yükseltmiştir.

European Group for Study of Insulin Resistance (EGIR) 1999'da, DSÖ'nün tanımında değişiklik yapmayı önermiş ve primer sorumlu faktörün insülin direnci olduğunu belirterek metabolik sendrom yerine insülin direnci sendromu adını vermiştir (48). Plazma insülin düzeyindeki yüksekliktir EGIR'in eklediği bir diğer kriterdir.

National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel (NCEP ATP III) 2001 raporunda, metabolik sendrom tanısı için abdominal obezite, hipertansiyon, bozulmuş açlık glukozu, düşük HDL düzeyi, yüksek trigliserid düzeyi kriterlerinden üçünün varlığının yeterli olduğu bildirilmiştir (49) (Tablo 1). Bu kriterlerden ayrı olarak proinflamatuvar ve protrombotik durum da, NCEP ATP III tarafından metabolik sendrom bileşenleri olarak tanımlanmış ancak bu iki bileşeni sendrom kriterleri arasına dahil etmemiştir.

American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) tarafından 2003 yılında NCEP ATP III kriterleri tekrar modifiye edilerek insülin rezistansı üzerine dikkat çekilmiş ve metabolik sendromun etyopatogenezinde primer sorumlu olduğunu öne sürülmüştür.

International Diabetes Foundation (IDF) 2005 yılında, NCEP ATP III raporunda tanımlanan kriterleri modifiye ederek yeni metabolik sendrom kriterlerini açıklamıştır (50). Bu yeni kriterlere göre, insülin rezistansının tanıya herhangi bir katkısı yoktur. Tanı için asıl önemli olan kriter abdominal obezitenin varlığıdır ve metabolik sendrom tanısı koymak için abdominal obezitenin varlığında NCEP ATP III'de yer alan diğer kriterlerden iki tanesinin olması yeterlidir. Abdominal obezite için verilen değerler NCEP ATP III'deki verilerden farklıdır. Bel çevresi ölçümleri IDF tarafından ırk ve etnik kökene bağlı olarak ayrı ayrı tanımlanmıştır. Avrupa kökenli kişiler için bel çevresi ölçümü erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm olarak belirlenmiştir. Asya kökenli kişiler için (Japonlar hariç) erkeklerde ≥ 90 cm, kadınlarda ≥ 80 cm olarak belirlenmiştir. Diğer önemli bir değişiklik, BAG düzeyinin 2003 American Diabetes Association (ADA) uzlaşısı raporunda belirtilen şekilde ≥ 100 mg/dl olarak kabul edilmiş olmasıdır.

IDF tanımı ile eş zamanlı olarak 2005'de American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI)'nin, 2001 NCEP ATP III tanımını güncelleyerek ortaya koydukları yeni tanıma göre açlık kan glukozu, güncellenmiş BAG tanımı baz alınarak ≥ 100 mg/dl'e indirilmiş, hipertansiyon ve dislipidemi için ilaç kullanımı kriterlere eklenmiş fakat bel çevresi kriterleri iki cins için de değiştirilmemiştir (51).

Tablo 1. Metabolik sendrom tanı kriterleri

Bileşen	DSÖ (modifiye) (1999)	EGIR (1999)	NCEP ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)	AHA/ NHLBI (2005)
IR	+ ^a	+ ^b				
BAG veya BGT (mg/dl)	AKŞ≥110 veya OGTT sonrası KŞ≥140 veya T2DM	AKŞ≥110	AKŞ≥110	AKŞ≥110 veya OGTT sonrası KŞ> 140	AKŞ ≥100 veya Rx	AKŞ ≥100 veya Rx
Bel Çevresi BKO	BKO>0.9 (<i>>0.85</i>)	≥94 (<i>≥80</i>)	>102 (<i>>88</i>)		≥94 (<i>≥80</i>)	>102 (<i>>88</i>)
VKI (kg/m ²)	>30			≥25		
KB (mmHg)	≥140/90	≥140/90 veya Rx	≥130/85	≥130/85	≥130/85 veya Rx	≥130/85 veya Rx
TG (mg/dl)	≥150	≥200 veya Rx	≥150	> 150	≥150 veya Rx	≥150 veya Rx
HDL-C (mg/dl)	<35 (<i><40</i>)	<40 veya Rx	<40 (<i><50</i>)	< 40 (<i><50</i>)	<40(<i><50</i>) veya Rx	<40(<i><50</i>) veya Rx
Tanı için gerek kriter sayısı	IR veya IFG veya IGT artı ≥2 kriter (BKO ve/veya VKI, Yüksek KB, yüksek TG ve/veya düşük HDL) veya idrar albumin/kreatin in 30mg/g	IR artı ≥2 kriter (bel çevresi, IFG, yüksek KB, dislipidemi)	≥3 kriter	Tanı risk faktörleri ve insulin direnci parametreleri ne göre klinik olarak konur	Santral obezite (bel çevresi) artı ≥2 kriter (bel çevresinin üst sınır farklı etnik gruplara göre değişken)	≥3 kriter

* Koyu ve italik yazı ile verilen rakamlar kadın bireyler içindir

^a Hiperinsülinemik öglisemik koşullarda glukoz uptake^aının, çalışma popülasyonunun alt %25^alik kesiminde olması

^b Diyabetik olmayan popülasyonda açlık serum insülin düzeyinin üst %25^blik kesiminde olması

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, EGIR: European Group for the study of Insulin Resistance, NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program Adult treatment Panel III, AACE: Association of American Clinical Endocrinologists, IDF: International Diabetes Federation, AHA/NLHB: American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute, BKO: Bel/ kalça oranı, Rx: tedavi alıyor, KB: kan basıncı, IR: İnsulin direnci, HDL-C: High density lipoprotein cholesterol, TG: Trigliserid, BKİ: Vücut kütle indeksi, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, AKŞ: Açlık kan şekeri, Tip 2 DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus

2.2.2. Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi

Metabolik sendrom ABD'de ortalama olarak popülasyonun %24'nü etkilemektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, NCEP ATP III kriterlerine göre 47 milyon bireyde metabolik sendrom mevcuttur. Metabolik sendromu olan bireylerin %44'ü, 50 ve üstü yaş grubundadır. Özellikle 60 ve üstü yaş grubunda prevalans %43,5'e kadar yükseldiği saptanmıştır (52). Dünya genelinde metabolik sendrom prevalansı, çalışmaya alınan hasta özelliklerinin ve uygulanan kriterlerin farklılık gösterebilmesiyle beraber, %7,9-44,8 arasında değişmektedir (53-55). Yine bu çalışmalarda, metabolik sendrom prevalansının yaşla arttığı, 60 ve üstü yaş grubunda %67'lere kadar yükseldiği gösterilmiştir (53). Beslenme alışkanlıklarının değişmesi, yüksek kalorili besin maddelerinin artan bir şekilde tüketilmesi, yaşam tarzı değişikliği ile fiziksel aktiviteye ayrılan zamanının azalması ve beklenen yaşam süresinin uzaması ile dünya genelinde yaşlı popülasyonun artması metabolik sendrom sıklığını arttırmaktadır. Ayrıca, Güneydoğu Asya halkları, Afrika asıllı Amerikalılar, Meksikalılar ve yerli Amerikalılar gibi bazı etnik gruplarda bu prevalansın daha da yüksek saptanması, bu prevalans yüksekliğinde genetik bazı faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir (56-58).

Onat ve arkadaşlarının yapmış olduğu TEKHARF çalışmasında yeni NCEP ATP III kılavuzunun önerdiği kriterler ile Türkiye'de metabolik sendromun, 30 yaş ve üstü nüfusun %37'sinde, yani 9.1 milyon yetişkinde bulunduğu tahmin edilmektedir. Aynı çalışmada metabolik sendromun Türkiye'deki koroner kalp hastası olgularının yarısından sorumlu olduğu; bu oranın erkeklerde %42, kadınlarda %64 olduğu da belirtilmiştir (59). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği hipertansiyon grubunun 2006'da yaptığı ve daha yaşlı bireyleri de dahil ettiği metabolik sendrom prevalansı çalışmasında, Türkiye genelinde metabolik sendrom prevalansı %34,9 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada da, diğer prevalans çalışma sonuçları ile paralel şekilde, metabolik sendrom prevalansının yaşla arttığı ve 60-69 yaş grubunda %48,3'le zirve yaptığı gösterilmiştir (60).

Metabolik sendrom belirgin bir şekilde koroner arter hastalığı riskini arttırmaktadır. Eğer tip 2 diyabet gelişmişse bu risk çok daha yüksek oranlarda artmaktadır. Third National Health and Nutrition Examination

Survey (NHANES III)"de, 50 ve üstü yaş grubundaki bireylerde yaşa göre düzeltilmiş koroner arter hastalığı prevalansı, en yüksek olarak tip 2 diyabeti ve metabolik sendromu olan grupta %19.2 ile gözlenmiştir (52). Bu grubu tip 2 diyabeti olmayan ancak metabolik sendromu bulunan grup %13.9 ile izlemektedir. The Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe (DECODE) çalışmasında ortalama 9 yıllık takip sonucunda, tip 2 diyabeti olmayan metabolik sendromlu Avrupalı bireylerde, metabolik sendromu olmayan bireylere göre KVVH'ye bağılıölüm riskinin ortalama 2,5 kat arttığı gösterilmiştir (61). Yine benzer şekilde, Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) çalışmasında, çalışmaya alınan popülasyon ortalama 11 yıl izlenmiş ve metabolik sendroma sahip bireylerde koroner arter hastalığı ortalama 2,5 kat, serebrovasküler olay ortalama 2 kat daha fazla gözlenmiştir (62).

2.2.3. Metabolik Sendrom Patogenezi

Metabolik sendromun, çevresel ve genetik bir çok faktörün karmaşık ilişkisinin sonucu olarak geliştiğı düşünülse de, en son verilerin de ışığında obezite ve insülin direncinin birbirleriyle bağlantılı olarak sendrom gelişim sürecinin merkezinde yer aldıkları ve sendroma eşlik eden kronik inflamatuvar ve protrombotik süreçlerin gelişiminde de anahtar rol oynadıkları düşünülmektedir.

2.2.3.1. Obezite

Vücut yağ dokusu oranının fazlalığı, tip 2 diyabet ve KVVH gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Obezite gelişiminde genetik yatkınlık, beslenme ve fiziksel aktivite ile metabolizmanın karşılıklı etkileşimi söz konusudur. Obez kişilerde vücuttaki yağ dağılımı ile obeziteye bağılı komplikasyonlar arasında ilişki vardır. Yağ dokusu, subkutan ve visseral olmak üzere iki farklı kompartmandan oluşur ve heterojen bir yapıya sahiptir. Yağ dokusunun sadece enerji kaynağı değil aynı zamanda aktif bir endokrin organ olduğu pek çok sitokin ve polipeptid salgıladığı gösterilmiştir (63). Yağ dokusundan salgılanan ve adipositokinler olarak adlandırılan, başlıcaları CRP, TNF α , IL-6, leptin, adiponektin, rezistin, visfatin ve anjiyotensinojen olan 50'den fazla molekülün insülin direnci, hipertansiyon ve ateroskleroz gelişiminde aktif rol aldıkları düşünülmektedir (64). Bu gelişimde

hiperinsülinemi, hiperkortizolemi, renal değişiklikler, damar yapısı ve fonksiyonundaki değişiklikler, sempatik sistem ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemindeki (RAS) aktivite artışları ve natriüretik peptid aktivitesinin cevapsızlığı da etkilidir. Yağ dokusunun endokrin fonksiyonu ve lipid depolama, tamponlama kapasitesi hem yağ dokusunun lokalizasyonuna hem de adiposit hücre morfolojisine bağlıdır. Özellikle visseral yağ dokusunun ana bileşenleri olan omental ve mezenterik adipositler, subkutan adipositlerden endokrinolojik olarak daha aktiftirler (65). Karın içi yağ kütlesi bilgisayarlı tomografi veya magnetik rezonans görüntüleme ile saptanır. Erkek ve kadınlarda 130 cm²'yi aşan visseral yağ dokusunun lipoprotein metabolizmasında ve insülin-glukoz homeostazında bozukluk yarattığı saptanmıştır (66). Bu nedenle visseral adipozite ile insülin direnci, metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve koroner mortalite arasında güçlü bir bağ saptanmıştır.

Adiposit stresi hipotezine göre, aşırı beslenmeye ikincil olarak özellikle visseral adipositlerde trigliserid birikimi kritik seviyenin üzerine çıkarak adipositler „şişmanlamakta“ ve artmış substrat yükü adiposit endoplazmik retikulumunun sentez kapasitesini aşmaktadır. İlerleyen süreçte, endoplazmik retikulum parçalanmakta ve hatalı katlanmış/katlanmamış proteinler açığa çıkmaktadır. Hatalı protein yükünü kompanse etmek için şaperon transkripsiyonu aktive olmakta, sonuç olarak da c-Jun N-terminal kinaz (JNK) aktivasyonu yoluyla TNF α , IL-6 ve Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1) üretimi artarak inflamatuvar süreç başlamaktadır (67). Dolaşıma salınan bu sitokinler, makrofajlar için kemoatraktan özellik göstererek adipoz dokuya makrofaj infiltrasyonunu gerçekleştirmekte ve adipoz doku inflamasyonu daha da artarak, kısır döngü gelişmektedir.

2.2.3.2. İnsülin Direnci ve Hiperglisemi

Metabolik sendromun anahtar metabolik bozukluklarından birisi de insülin direncidir. İnsülin direncinin obezite ve tip 2 diyabet arasındaki çok yakın ilişkide anahtar rol oynadığı açıktır. Obezite ile ilişkili insülin direncinin açıklanması için bazı hipotezler ileri sürülmüştür. Adipoz doku metabolizmasında başta LPL olmak üzere, yağ kompartmanları arası farklılıklar bulunmaktadır. Subkutan adipozitlerde düşük olan LPL

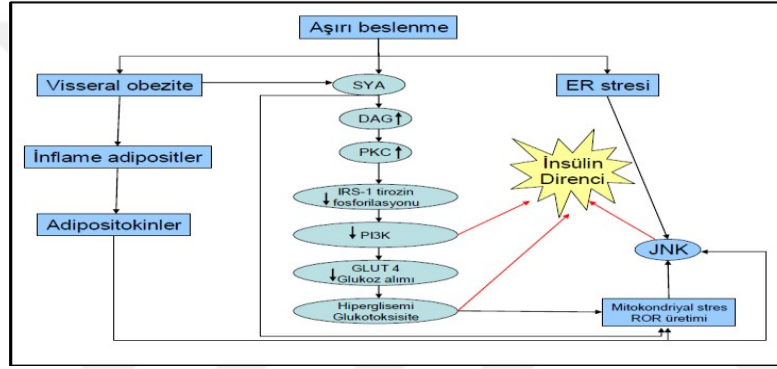
aktivitesi, visseral adipozitlerde yüksektir. Obeziteye paralel visseral adipoz doku hacim artışı sonucu trigliseridden zengin lipoproteinler hızla metabolize edilerek serbest yağ asitleri ortaya çıkmakta ve vena porta yoluyla karaciğere gelen fazla miktardaki serbest yağ asitleri insülin direnci gelişimini kolaylaştırmaktadır. İnsülin direncinin plazma SYA düzeyi artışı ile birlikte geliştiği fikrini ilk olarak 1963'de Randle ortaya atmıştır.

Shulman 2004 yılında, SYA artışına sekonder gelişen insülin direncinde hücre içi glukoz transportunun en önemli ve hız kısıtlayıcı basamak olduğunu göstermiştir (68). Normal insülin sinyal yolağında, insülin reseptör aktivasyonu sonucu IRS-1/2, tirozin rezidüsünden fosforile olarak fosfatidil inozitol 3-kinaz'ı (PI3K) aktive etmekte ve sonuç olarak glukoz taşıyıcısı-4 (GLUT-4) hücre membranına taşınmaktadır. Shulman'ın kabul gören hipotezine göre aşırı SYA maruziyeti sonucu hücre içinde fazla miktarda üretilen diaçilgliserol gibi yağ asiti metabolitleri, serin/treonin yolağını aktive ederek IRS-1/2'yi serin 307 ve serin 612 rezidülerinden fosforile etmekte ve beklenen PI3K aktivasyonu gerçekleşmemektedir. Sonuç olarak karaciğer, iskelet kası ve adipoz doku gibi insülin duyarlı dokularda GLUT-4 ekspresyonu azalmakta ve insülin direnci oluşmaktadır. İnsülin direnci gelişimi sonrasında hepatik glukoz çıkışı artmakta ve kronik hiperglisemi pankreas β hücre disfonksiyonuna neden olarak insülin direncini ağırlaştırmaktadır. İnsülinin feedback etkisinin azalması nedeniyle hormona duyarlı lipaz aktivitesinde artma ve lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma olmakta ve dolaşıma daha çok serbest yağ asiti katılarak insülin direncinin kısır döngüye girmesine neden olmaktadır.

Enerji üretimi için fazla miktarda substrat olmasına rağmen enerji ihtiyacının göreceli olarak azalarak, ATP üretim veriminin düştüğü insülin direnci gibi durumlarda, mitokondriyal oksidatif sistem enzim yoğunluğunda azalma olması nedeniyle, ATP üretimi sonrası kalan eşlenmemiş elektronlar oksijen molekülü ile birleşerek reaktif oksijen radikali (ROR) üretimini arttırırlar. Reaktif oksijen radikalleri mitokondriiler üzerinde enerji sensörleri olarak görev yapıp hücre içi enerji açığına işaret ederler. Aşırı ROR üretimi, daha fazla SYA ve glukoz molekülünün hatalı oksidasyona uğramasına ve ROR üretimini daha da arttırmasına neden olur (69). Sonuç olarak hücre mitokondri içeriğinin ve oksidatif fosforilasyonun yoğun olduğu iskelet kası gibi dokularda insülin direnci gelişimine ikincil

artan ROR üretimi, inflame adipositlerden salınan adipositokinlerle aynı yolağı kullanarak, JNK aktivasyonu yoluyla insülin direncini daha da ağırlaştırmaktadır.

İnsülin direncinin mitokondriyal oksidatif sistem enzim yoğunluğunu azaltmasının yanında, hücre içi mitokondri sayısını azalttığı ve mitokondri morfolojisinde anormalliklere de neden olduğu gösterilmiştir (70). İnsülin direnci sürecinde ayrıca, insülinin vazodilatör etkisinin bozularak, vasküler kompartmandan hedef hücrelere insülin diffüzyonunun sınırlanması sonucu iskelet kaslarındaki insülin duyarlılığının daha da azaldığı düşünülmektedir.



Şekil 1. Obezite ve insülin direnci

SYA: Serbest yağ asidi, DAG: Diçilgliserol, PKC: Fosfokinaz C, IRS: İnsülin reseptör substrat, PI3K: Fosfatidil inozitol 3-kinaz, GLUT 4: Glukoz taşıyıcısı 4, JNK: c-Jun N-terminal kinaz, ROS:Reaktif oksijen radikali, ER:Endoplazmik retikulum

2.2.3.3. Dislipidemi

İnsülin direnci durumunda lipoprotein seviyelerinin olumsuz yönde etkilenmesi bazı metabolik değişiklikler sonucunda oluşmaktadır. İnsülinin yağ hücrelerinde iki önemli etkisi vardır. Birincisi yağ asitlerinin alımı, esterifikasyonunu ve depolanmasını uyarmasıdır. İnsülin LPL ekspresyonunda ve sekresyonunda kritik rol oynar. İnsülin LPL'yi uyarırken, hormon sensitif lipazı inhibe eder. Yağ asitleri yağ hücresine kolaylaştırılmış transport ve diffüzyon ile girer. İnsülinin ikinci etkisi, glukozun yağ hücresine girişini uyarmaktır. Bu yolla diçilgliserol sentezi artar ve trigliserid sentezi uyarılır. İnsülin yokluğunda adipozite girmeyen SYA adipoz dokulardan başlıca karaciğer olmak üzere non-adipoz dokulara

yönelir. Artmış SYA akışı sonucunda yağ asitlerinin esterifiye olmaları sonucu TG sentezi artar. Bunun sonucunda karaciğerden artmış miktarda VLDL serbestleşir. Bu VLDL iki farklı metabolik olayda kullanılır. Bu metabolik olaylar HDL kolesterol seviyelerinin düşmesine ve küçük yoğun *low density lipoprotein* (LDL) partiküllerinin oluşmasına neden olur. Her iki metabolik yolda da önemli rol oynayan molekül kolesterol ester transfer proteindir. Kolesterol ester transfer protein ile HDL içindeki kolesterol esterleri VLDL'ye, VLDL içindeki TG'ler de HDL içine taşınır. Yapısındaki TG miktarı artan HDL, karaciğerde hepatik lipaz ile parçalanır ve ayrılan apo-A1 renal yolla atılır. Böylece HDL partiküllerinin katabolizması artar ve HDL kolesterol seviyeleri düşer. Spesifik olarak azalan HDL molekülü, HDL-2'dir.

Kolesterol ester transfer proteinin rol aldığı ikinci metabolik yol LDL ile ilgilidir. İnsülin direnci durumunda LDL kolesterol seviyeleri genellikle artmaz ancak yapısında değişiklik olur. Kolesterol ester transfer proteini ile LDL içindeki kolesterol esterleri VLDL'ye, VLDL içindeki TG'ler de LDL içine taşınır. Lipoprotein a ya da hepatik lipaz ile bu trigliseridler parçalanınca küçük yoğun LDL partikülleri oluşur. Küçük yoğun LDL partikülleri, boyutlarının daha küçük olması, yapısındaki apoB48 miktarının artması nedeniyle damar duvarındaki makrofajlar tarafından daha kolay fagosite edilmesi, daha kolay okside olabilmeleri nedeniyle daha aterojeniktir. Sonuç olarak metabolik sendromlu hastalarda visseral obezite ve insülin direnci nedeniyle gelişen dislipidemi, hipertrigliseridemi, düşük HDL, ve küçük-yoğun LDL partiküllerinin varlığı ile aterojenik lipoprotein profili olarak tanımlanır.

2.2.3.4. Hipertansiyon

Hipertansiyon sıklıkla dislipidemi, glukoz intoleransı ve abdominal obezite ile birlikte dir. Obez olmayan hipertansiyon hastalarında da insülin direnci gözlenmektedir (71). İnsülin direnci ve hiperinsülineminin etkisi ile renal sodyum atılımında azalma, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve vasküler fonksiyonlarda bozulma hipertansiyon gelişiminde etkili olur ve sürecinde, insülinin vazodilatör etkisinin ortaya çıktığı PI3K yolağının etkisiz hale geldiği için mevcut kan basıncı yükselmesini kompanze edemez. Serbest yağ asitlerinin de bağımsız bir mekanizmayla vazokonstriksiyona

neden oldukları bildirilmiştir (72). Metabolik sendrom sürecinde artmış sempatik aktivite; inflame adipositlerden salınan anjiyotensinojen nedeniyle artmış RAS aktivasyonu da bir diğer hipertansiyon gelişim mekanizmasıdır.

2.2.3.5. Metabolik Sendrom Tedavisi

Metabolik sendrom tedavisinin bireye özgü planlanması ve 10 yıllık KVH gelişim riskine göre tedavi planının yapılması önerilmektedir. Kardiyovasküler hastalık gelişme riski 10 yıllık dönemde < % 10 olan hastalarda kilo verilmesi, fiziksel aktivitenin arttırılması, diyet alışkanlığının değiştirilmesi ve sigara kullanımının kesilmesi gibi yaşam tarzı değişiklikleri tedavinin ana unsurları olmalıdır. Kilo verilmesinin ve düzenli egzersizin, metabolik sendromun tüm komponentlerinde iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir. Enerji alımının günlük 500-1000 kalori azaltılarak ilk dönemlerde haftada ortalama 0,5-1 kg olacak şekilde kilo kaybı ve her gün 30 dakikadan az olmayacak şekilde orta yoğunlukta fiziksel egzersiz programlarının uygulanması tavsiye edilmektedir. Hedef ilk 6-12 ay içinde vücut ağırlığının %7 - 10'u olacak şekilde kilo verilmesi ve ilerleyen dönemde düzenli fiziksel egzersiz ve diyet programına devam edilerek ideal vücut ağırlığına ulaşılması olmalıdır (73). Yağlardan elde edilen enerjinin günlük alınan enerjinin %25-35'ini geçmemesi, günlük kolesterol alımının 200 mg/dl'nin altında tutulması, doymuş yağlardan alınan enerjinin günlük alınan enerjinin %7'sinden az olması, meyva, sebze, tahıl porsiyonlarının günlük sayısı ve miktarlarının arttırılması tavsiye edilen diyet değişiklikleridir (74).

Bilinen KVH'si veya tip 2 diyabeti olan, 10 yıllık dönemde KVH gelişme riski > % 20 olan yüksek riskli hasta grubunda veya düşük-orta KVH gelişim riskine sahip olup da yaşam tarzı değişiklikleri ile hedeflenen değerlere ulaşamamış hastalarda yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak metabolik sendrom komponentlerine yönelik ilaç tedavileri planlanması önerilmektedir. Metabolik sendromda dislipidemisi olan yüksek riskli hastalarda statin ve fibrat grubu ilaçlar kullanılabilir. Statinler, Hidroksi Metil Gluteril Koenzim-A redüktaz inhibitörleri olup en güçlü LDL kolesterol düşürücü ilaçlardır. Karaciğerde kolesterol sentezini inhibe ederler. Statinlerin yüksek KVH riskine sahip metabolik sendromlu bireylerde majör KVH ile ilgili olayları azalttığı gösterilmiştir (75). Fibratlar ise trigliseridden

zengin partiküllerin katabolizmasını hızlandırır ve VLDL oluşmasını azaltırlar. Yine fibratlar PPAR α yı aktive ederek, apoA genlerinin up-regülasyonu ile, apoC III, PAI-1 ve fibrinojen gen serilerinin ekspresyonunu azaltarak, HDL kolesterolü yükseltir, trigliseridleri düşürürler. Fibratların da metabolik sendromlu hastalarda aterojenik dislipidemiye azaltarak KVH riskini azalttığı gösterilmiştir (76). Bazı durumlarda statinlerin fibratlarla beraber kullanılması yüksek düzeydeki aterojenik dislipideminin düşürülmesinde başarılı olur ancak bu iki ilaç grubunun beraber kullanımının miyopati riskini arttırabildiği bilinmektedir.

Hipertansiyon tedavisinin major KVH riskini azalttığı bilinmektedir. Özellikle tip 2 diyabeti bulunan metabolik sendromlu hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEİ) ve anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) tedavisi ile kan basıncının düşürülmesinin majör KVH riskini azaltmada daha etkili olduğu bilinse de, metabolik sendromu olan diğer hasta gruplarında hangi antihipertansif ilaç grubunun kullanılmasının gerekliliği tartışmalı bir konudur (77).

Yaşam tarzı değişikliğinin, BAG ve BGT'nin tip 2 diyabete dönüşümünü engelleyen en önemli faktör olduğu bilinmektedir. Bunun yanında metformin ve tiyazolidinedionların (TZD), BAG'si ve BGT'si olanlarda tip 2 diyabet gelişim riskini azalttığı bilinse de; bu ilaçların metabolik sendromlu bireylerde KVH riskini düşürdüğü konusunda kanıt yoktur. Bu nedenle bu grup ilaçların sadece tip 2 diyabet gelişimini engellemek amacıyla rutin kullanılması tavsiye edilmemektedir. Tip 2 diyabeti olan ve metabolik sendromun diğer komponentlerine sahip bir hastanın KVH riskini azaltmak için, dislipidemi ve hipertansiyonu tedavi edilmeli ve HbA1c'yi %7'nin altında tutularak mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişimini engelleme yoluna gidilmelidir. Metabolik sendromda tromboza olan eğilimi azaltabilmek için –primer profilaksi açısından etkinliği net olarak ortaya konulmasa da- yüksek risk grubundaki bireylerin düşük doz aspirin kullanımı önerilmektedir (78).

2.3. MİKROALBÜMİNÜRİYE GENEL BAKIŞ

Mikroalbuminüri başlıca kardiovasküler risk faktörüdür (79-81). Mikroalbuminüri, kardiovasküler ve böbrek hastalıklarına artmışyatkınlığı

gösterir. ABD de genel populasyonun %7-8 inde ve esansiyel HT olan hastaların %10-25 inde mikroalbuminüri olduğu tahmin edilmektedir (79,81). Hipertansif hastalarda mikroalbuminüri varlığı kronik böbrek hastalığının, sol ventrikül hipertrofinin, endotel işlev bozukluğunun, periferik vasküler hastalığın, serum lipid anormalliliklerinin ve hiperinsülineminin gelişimi ve ilerlemesiyle doğrudan ilişkilidir.

Mikroalbuminüri, diabetik böbrek hastalığının ve diabetik olmayan böbrek hastalığının gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynar. İleri yaş, obezite ve etnik farklılık göz önünde tutulursa, klinisyenlerin, mikroalbuminüriyi de içeren bir yada daha fazla kardiovasküler risk faktörü mevcut birçok hastayı tedavi etmeleri mümkündür.

2.3.1. Mikroalbuminüri Tanımı

Mikroalbuminüri, idrar albumin atılımının 30-300 mg/24 saat yada 20-200 mikrogram/dk arasındaki düzeyini ifade eder. Bu düzey normal populasyon için saptanmış %95 güven aralığını aşmaktadır (82). En az üç kez toplanmış idrar örneklerinde, bu düzeyde saptanmış albumin atılımı, mikroalbuminürinin kesin tanısını koydurur. İdrar örnekleri steril olmalıdır ve 6-12 haftalık bir dönem içinde elde edilmiş olmalıdır. Tekrarlayan ölçümler yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçları azaltır. Bu düzeylerde albumin atılımının devamlı bir şekilde varlığı, yüksek olasılıkla aşikar ve ilerleyici böbrek yetmezliği gelişeceğini öngörür (82).

2.3.2. Mikroalbuminüri Prevalansı

Üçüncü ulusal sağlık ve beslenme değerlendirme araştırması (NHANES-III) verileri, ABD genel popülasyonunda, erkeklerin %11'nde ve kadınların %12'sinde mikroalbuminüri olduğunu göstermektedir (81). Bu veriler, özellikle 60 yaşın üstündeki hastalarda olmak üzere, yaşlı hastalarda mikroalbuminüride belirgin artış olduğunu göstermektedir. NHANES-III verileri diyabetik hastaların yaklaşık %30'unda ve esansiyel hipertansiyonlu hastaların yaklaşık %16'sında kronik mikroalbuminüri olduğunu saptamıştır (81). NHANES-III verileri, daha önceki araştırmalarla karşılaştırıldığında, mikroalbuminüri prevalansı ve insidansının artmaya devam ettiğini göstermektedir. Mikroalbuminürisi olan hasta sayısındaki

artışı gelecekteki kardiovasküler hastalıklardan kaynaklanacak sorunların habercisi olabilir.

Mikroalbuminüri prevalansı, 6-19 yaş arasındaki çocuklarda, bilinmeyen nedenlerle, şaşırtıcı bir şekilde yüksek saptanmıştır. Mikroalbuminüri prevalansı, 20-39 yaş arasındaki kişilerde en düşük düzeydedir, 40 yaştan sonra prevalansı belirgin bir şekilde artış gösterir (81).

Klinik olarak belirgin mikroalbuminüri, Avrupa kökenli nüfusun yaklaşık % 6 sını ve ABD de yaşayan İspanyol kökenli nüfusun yaklaşık %5-6 sını etkileyebilir. Afrika kökenli Amerikalıların % 20 kadarında idrar albumin atılım oranı yüksek düzeyde olabilmektedir (83,84).

Endotelial nitrik oksit üretiminin ve etkinliğinin azalması, intraglomerüler kapiler basıncın artması, Afrika kökenli Amerikalılardaki yüksek mikroalbuminüri prevalansının kabul edilen mekanizmalarıdır. Etnik azınlıklarda, diyabet yada hipertansiyon tanısı sırasında mikroalbuminüri saptanma olasılığı daha fazladır (85-87). Yapılan çalışmalarda, Afrika kökenli Amerikalılarda metabolik sendrom ve mikroalbuminüri varlığı arasında bağlantıların olabileceğini göstermektedir. Mikroalbuminüri varlığı, diğer kardiovasküler hastalık risk faktörlerine eşlik eden yaygın bir risk faktörüdür (88).

2.3.3. Albüminin Böbreklerden Tutulumuyla İlişkili Mekanizmalar

Böbrek tarafından filtre edilen albumin ve diğer proteinler, idrarla atılmalarından önce nefron içinden geçişleri sırasında birçok küçük peptid parçalarına ayrılır. Bupeptid parçaları idrar albumin atılımı ölçümünde kullanılan güncel yöntemlerle kolay bir şekilde saptanamayabilir (89). Bu da idrar albumin atılımının düşük olarak tahmin edilmesine yol açar. Sağlıklı bireyler idrar ile günde yaklaşık olarak 25 mg albumin ve en fazla 1300 mg düzeyinde olan protein parçalarını atarlar (90).

Proteinlerin glomerüler filtrata geçişi çeşitli faktörlere bağlıdır. Bu faktörler arasında proteinlerin elektrik yükü, molekül büyüklüğü, molekül ağırlığı ve glomerüler bazal membranda bulunan porların büyüklüğü sayılabilir (89). Filtre edilen proteinler glomerüler epitelyal hücreler ve

tubulus hücreleri içindeki lizozimlere alınarak yıkıma uğratılır (90). Kubulin ve Megalin proksimal tubulde yüksek düzeyde eksprese edilen iki proteindir. Her iki proteinde filtre edilen albuminin hücre içine alınımında ve lizozoma yönlendirilmesinde görev alır, böylece albuminin nihai yıkımı gerçekleşir. Bu proteinlerdeki işlevsel ve yapısal kusurlar albuminin, nefronun distal kısımlarına daha büyük miktarda ulaşmasına yol açar. Bu miktardaki albumin nefronun distal kısımlarında lokal tubulointerstisyel hasarı tetikleyebilir(91).

2.3.4. Böbrekten Albümin Atılımının Ölçümü ve Klinik Açıdan Mikroalbuminüri

İdrardan albumin atılımının ölçümü çeşitli yöntemler (radioimmunoassay, immunoturbidometry, nephelometry, ELİSA) kullanılarak yapılabilir. Yoğun 1. basamak hizmetlerinde Micral – test dipstick kullanılması risk altındaki hastaların hızlı ve etkin bir şekilde taranmasının mükemmel bir yoludur ve masrafı azaltır (92,93).

Dehidratasyon, fiziksel egzersiz, diyetteki protein alımındaki büyük değişiklikler ve akut ateşli hastalıklar albumin atılımını etkileyebilir. Bir idrar örneği mikroalbuminüri için pozitif sonuç verirse, testi geçersiz kılacak yukarıda bahsedilen durumların veya başka sorunların hiçbirinin olmadığını temin etmek çok önemlidir. Araya giren hastalıkların geçmesini takiben testin tekrarlanması gerekir. 3-6 aylık dönem içinde 2 ayrı ölçümde mikroalbuminüri için pozitif sonuç alınması geçici proteinüri yapan hastalıkların yokluğunda kronik mikroalbuminüri için çok anlamlıdır.

Bu noktada daha ileri tetkik ve tedavi gereklidir. 24 saatlik idrar toplanması albuminüri ölçümünde altın standart özelliğini korumaktadır (82,93). Bununla birlikte hastaların kurallara uygun bir şekilde idrar toplayamamaları klinisyenleri daha basit alternatifleri değerlendirmeye yönlendirmiştir. Sabah ilk idrar örneğinin albumin/kreatinin oranı 24 saatlik idrar örneğinin güvenilir bir alternatifi olabilir (94,95). Hesaplanmış albumin/kreatinin oranının klinik olarak belirgin mikroalbuminüriyi saptamadaki duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %98 ve %89 olarak belirtilir (96). 3mg/mmol 'den büyük değer normal değildir (82). Son zamanlardaki tavsiyelerde, kadınlarda 4.4 mg/mmol' den ve erkeklerde 2.5 mg/mmol' den

büyük değerlerin tanısal olduğu bildirilmiştir (96,97). Bununla birlikte cinsiyete özgü standartlar dünya çapında kabul edilmemiştir ve daha fazla çalışma gerektirmektedir.

2.3.5. Mikroalbuminüriye Klinik Bakış

Mikroalbuminürik hipertansif hastalar hedef organ hastalıklarının gelişimi açısından yüksek risk altındadır. Albumin atılımını azaltmaya yönelik önleyici, tanısal ve terapötik yöntemleri sağlaması açısından mikroalbuminürünün altında yatan patofizyolojik mekanizmaların değerlendirilmesi klinisyenlere yardımcı olur. Esansiyel hipertansiyonda mikroalbuminürüyü açıklayan hipotez, birbiriyle etkileşimi olan hemodinamik olan ve olmayan faktörlerden söz etmektedir. Glomerüler kapillerlerde hemodinamik değişiklikler intraglomerüler hidrostatik basınçta artışla birlikte dir. Sistolik kan basıncındaki yükselmelerin preglomerüler arteriyolün miyojenik tonus yetersizliğinde glomerüle olan iletimleri iyi tanımlanmıştır. Normal hallerde glomerüler hidrostatik basınç afferent ve efferent arteriyollerin intrinsik miyojenik tonusu tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. Afferent arteriyolde gerçekleşen otokontrol mekanizması da yükselmiş sistemik kan basıncının glomerüle iletimini sınırlandırır. Böylece normal şartlarda olan düşük intraglomerüler hidrostatik basıncın idamesi günler içindeki küçük farklılıklarla birlikte sağlanmış olur (98).

Hipertansiyon ve diğer intrinsik böbrek hastalıklarının varlığında, efferent ve afferent arteriyolün vasküler tonusu birçok faktörden etkilenebilir. Anjiotensin II ve endotelin gibi dolaşımdaki ve intrarenal peptidler sempatik sinir iletimindeki değişiklikler, nitrik oksit azalmış üretimi ve etkinliği bu faktörler arasında sayılabilir (98,99). HT nedeni ile olan glomerüler hemodinamik değişiklik en sonunda kronik glomerüler hasara yol açabilir. Mezangial hücrelerde transforme edici büyüme faktörü(TGF) B1 gibi sitokinlerin salınımı böbrek hasarını artırabilir. Afrika kökenli Amerikalılarda yapılmış idrar TGF B1 çalışması sitokinlerin hipertansif böbrek hastalığı patogeneğinde oynadığı rolü kuvvetli bir şekilde göstermiştir (100). Dirençli sistemik hipertansiyonun ve glomerüler hidrostatik basınç artışının ilerleyici tubulointerstisyel hastalık ile ilişkisi dikkate değer bir konudur. Bu bulgular esansiyel hipertansiyonlu hastalarda artmış idrar albumin atılımının altta yatan böbrek hasarının bir

göstergesi ve kardiyovasküler riskin – prognozun önemli bir belirleyicisi olduğunu vurgulamaktadır (101).

Esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda mikroalbuminüri prevalansının % 6-40 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Buna ek olarak mikroalbuminüri diyabetik olmayan hipertansif hastalardaki erken dönemdeki hedef organ hasarıyla, sol ventrikül hipertrofiyle ve karotid arterin artmış duvar kalınlığı ile çok yakından ilişkilidir. Hipertansif hastalarda mikroalbuminürü ile ilişkili kardiyovasküler olaylar arasında: sol ventrikül hipertrofi, koroner arter hastalığı (%74), periferik damar hastalığı, (%44) ve ölümcül olan/olmayan koroner olaylar sayılabilir (102,103).Mikroalbuminürisi olan hipertansif hastalarda artmış kardiyovasküler riskin çok sayıda nedeni vardır. Bu hastalarda kan basıncı daha yüksek düzeylerde saptanmaktadır. Üstelik geceleri kan basıncında normale görülen düşme mikroalbuminürisi olan hipertansif hastalarda olmaz. Bu durumda erken dönemdeki hedef organ hasarı ihtimalini artırabilir (104).

Hipertansif hastalardaki lipid anormallikleri mikroalbuminüri ile ilişkilidir. İn vitro-invivo hayvan ve insan çalışmalarında hiperlipideminin doğrudan ve dolaylı yollarla mikrovasküler ve makrovasküler böbrek hasarı patofizyolojisine katkıda bulunduğunu göstermiştir (105). Okside olmuş lipidler ve yüksek düzeydeki yağ asitleri tarafından meydana gelen glomerül hasarı, mikroalbuminüriye yol açabilir ve olasılıkla aşırı miktarda protein kaybına neden olur. İdrarla albumin atılımındaki artma, serum trigliserid ve LDL kolesterol düzeyinde yükselmeye ve HDL kolesterol düzeyinde azalma ile ilişkilidir (105). Mikroalbuminüri ve proteinürili hastalardaki hiperlipideminin patogenezi halen iyi anlaşılamamış olmasına rağmen, artmış yağlılığı ve ayrıca idrarda yüksek miktarda protein kaybına cevap olarak karaciğerin lipoprotein ve lipid üretimini artırması patogeneizde önemli bir rol oynayabilir (106).

Obezite kardiyovasküler hastalıkların yaygınlığına ve olasılıkla böbrek hastalıklarının son zamanlardaki artışına katkıda bulunan en önemli faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (107,108).İdrarda albumin atılımındaki artışlar bazı toplumlarda vücut - kitle indeksindeki ve bel kalça oranındaki artışlarla ilişkilidir (109). Metabolik sendrom veya diğer adıyla insülin

direnci sendromu; hiperinsülinemi, insülin direnci, abdominal obezite, hiperlipidemi ve albuminüri ile karakterizedir (107). Elimizdeki kanıtlar hipertansif hastalarda insülin direnci sendromu ile mikroalbuminüri arasında doğrudan ilişki olduğunu göstermektedir. Mikroalbuminürisi olan, diyabetik olmayan hipertansif hastalarda vücudun glukoz kullanımını azalır ve bu da serum insülin konsantrasyonunda yükselmeye yol açabilir (83).İnsülin direnci sendromu olan hastalarda ayrıca esterleşmemiş yağ asitleri de artmıştır. Bu yağ asitleri vasküler yapılarda oksidatif stresi tetikler, anjiotensin II ile birlikte sinerjistik etki ederek vasküler işlev bozukluğuna katkıda bulunabilirler. Yapılan çalışmalar insülin direnci ile ilişkili durumların renin anjiotensin sistem aktivitesini ve hedef organ hasarı gelişim riskini artırdığını göstermektedir (107).

Elimizdeki kanıtlar esansiyel hipertansiyonlu diyabetik olan ve olmayan hasta topluluklarında sigara kullanımı ile proteinüri ve ilerleyici böbrek hastalığı gelişimi arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Aktif olarak sigara içenlerde glomerüler filtrasyon hızındaki azalma, her 10 paket/yıl sigara kullanımı için 3.2 ml/dk kadar olabilir (98).

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI, EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Çalışmamız İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Obezite Polikliniği'ne başvuran ve 2016 yılı Nisan ayı ile 2018 yılı Nisan ayları arasında takip edilmekte olan ve yaş aralığı 17 ile 79 arasında değişen,24 erkek ve 195 kadından oluşan 219 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma 01.04.2017- 01.04.2018 tarihleri arasında 12 ay sürede yapıldı.

3.2. ÇALIŞMANIN AMACI

Bu araştırma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Obezite Polikliniği'ne kilo vermek amacıyla başvuran metabolik açıdan sağlıklı obezler ile metabolik olarak sağlıklı olmayan obezler arasındaki mikroalbüminüri düzeylerini karşılaştırılması planlanmıştır.

3.3. VERİ TOPLAMA ARACI, ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamız tek merkezli olarak gerçekleştirilmiş olup obezite polikliniğinde ilk başvurusunda glukoz, HbA1c, lipid parametreleri, TSH, serum aminotransferaz, üre, kreatinin, serum HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance), serum insülin, C-peptid, ürik asit düzeylerine bakılmış olan ve stadiometre ile boy, biyoelektriksel impedans yöntemiyle kilo ve yağ ölçümleri yapılmış olan hastaların bilgileri arşiv dosya kayıtları kullanılarak retrospektif kaydedildi. Hastaların sosyodemografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, eşlik eden kronik hastalıkları, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ilaç kullanımı kaydedildi. Vücut kitle indeksi Quetelet indeksi kullanılarak hastaların kiloları boylarının karesine bölünerek [ağırlık(kg)/boy² (m²)] hesaplandı.

Metabolik olarak sağlıklı obezleri metabolik olarak sağlıklı olmayan obezlerden aşağıdaki kriterlere göre belirledik;

- 1)Anti-hipertansif kullanımı
- 2)Trigiserid düzeyi ≥ 150 mg/dl,
- 3) HDL düzeyi < 40 mg/dl erkeklerde, kadınlarda HDL < 50 mg/dl,
- 4) Açlık glukoz düzeyinin ≥ 100 ,
- 5) HOMA-IR düzeyinin $\geq 2,5$ olması.

Yukarıdaki kriterlerden iki ve ya daha fazlasının sağlanması hastayı metabolik olarak sağlıklı olarak nitelendirir. Hastalar metabolik olarak sağlıklı ve sağlıklı olarak gruplara ayrıldıktan sonra spot idrarda mikroalbüminüri değerlendirilmesi yapılmak için idrar örnekleri alındı. İdrarda mikroalbümin ölçümü, immünonefometrik yöntemle orginal kiti kullanılarak BN ProSpec cihazında (Dade Behring Marburg, Almanya) yapıldı. Spot idrarlarından tam idrar tahlili yapıldı ve enfeksiyonla uyumlu sonuçları olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Diabetes mellitus veya kronik böbrek yetersizliği olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Tüm bireylerin 6. Ay takiplerinde 12 saatlik açlık sonrası başvurusunda glukoz, HbA1c, lipid parametreleri, TSH, serum aminotarnsferaz, üre, kreatinin, serum HOMA-IR, serum insülin, C-peptid, ürik asit düzeyleri içinvenöz kan örnekleri alındı. Parametrelerin ölçümü Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuarında yapıldı.

İstatistiksel analizler için IBM SPSS 23,0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student's t test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Tekrarlayan ölçümlerin değerlendirilmesinde ise paired-t testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ düzeyi kabul edildi.

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan lokal Etik Kurul başkanlığından çalışmamız için onay alındı.

BÖLÜM 4

BULGULAR

Çalışmamız 01.04.2016 - 01.04.2018 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Obezite Polikliniğinde %89'u (n=195) kadın, %11'i (n=24) erkek toplam 219 birey ile yapılmıştır. Çalışmaya dahil olan bireylerin genel özellikleri tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastaların genel özellikleri

	n (219)	Min-Mak.
Yaş (yıl)	52.8±11.2	17-79
Cinsiyet		
Kadın (%)	195 (89)	
Erkek (%)	24 (11)	
Metabolik olarak sağlıklı obez (%)	90(41.3)	
Metabolik olarak sağlıklı olmayan obez (%)	129(59.7)	
Kardiyovasküler hastalık öyküsü (%)	28 (12.8)	
Hipotroidi(%)	61(27.9)	
Boy (cm)	160.0±7.1	145-181
Kilo (kg)	97.2±15.5	67-147
BKİ (kg/m ²)	37.2±5.7	30-59

Yaşları 17 ile 79 arasında değişen hastaların yaş ortalamaları 52.8±11.2 yıl olarak bulundu. Hastaların (% 89), 24'ü (% 11) erkekti.

Çalışmamıza dahil edilen obez hastaların 90'ı (% 41.3) belirlenen kriterlere göre metabolik olarak sağlıklı iken, 129 (% 59.7) obez hasta ise metabolik olarak sağlıklı değildi. Kardiyovasküler hastalık öyküsü %12. 8 hastada var iken, 61 hastada ise hipotroidi tanısı mevcuttu. Çalışma popülasyonumuzun BKİ'lerinin ortalaması 37.2±5.7 idi.

Tablo 3. Başvuru anındaki demografik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Sağlıklı obez n:90	Sağlıklı olmayan obez n:129	P değeri
Yaş	52.04±11.8	53.3±10.8	0,405
Boy	158.74±6.6	160.9±7.3	0,021
Kilo (kg)	91.19±13.2	99.08±16.3	0.001
BKİ(kg/m ²)	36.1±5.4	38.05±5.8	0.015
Glukoz (mg/dl)	92.5±7.9	106.9±18.4	0.001
HbA1c	5.67±0.63	5.87±0.4	0,005
HOMA(mmol/L)	1.88±1.0	3.60±2.2	0,001
İnsülin(IU/ml)	8.15±4.5	13.81±8.2	0,001
C-peptit	2.21±0.99	3.08±1.3	0,001
Kreatinin(mg/dl)	0.73±0.08	0.79±0.2	0,001
Üre (mg/dl)	29.41±7.6	30.42±9.9	0,398
Ürik asit (mg/dl)	4.94±2.2	5.58±1.5	0,092
HDL(mg/dl)	56.1±11.0	45.05±9.5	<0.001
Trigliserid(mg/dl)	100.1±33.8	106.9±18.4	0.001
AST(U/L)	18.09±4.4	18.88±5.6	0,343
ALT(U/L)	18.71±7.5	21.49±1.8	0,048
eGFR(ml/dk)	94.86±11.6	90.61±17.7	0,037
CRP (mg/L)	0.51±0.85	0.75±1.5	0,181
Mikroalbümin (mg/dl)	15.28±34.2	39.29±81.4	0,003

Başvuru anındaki demografik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılmasını gösteren Tablo 3 incelendiğinde sağlıklı olmayan obez grubunda boy, kilo ve BKİ değerleri istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Glukoz, HbA1c ve insülin direncini gösteren parametreler sağlıklı olmayan grupta daha fazla saptanmıştır. Bununla beraber eGFR değerleri ise bu grupta normal sınırlarda olmasına rağmen daha düşük saptanmıştır. Sağlıklı olmayan grupta HDL-K seviyeleri daha düşük iken, TG değerleri yüksek saptanmıştır. Sağlıklı olmayan grupta spot idrarda mikroalbümin seviyeleri istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 4. 6. ay biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Sağlıklı obez n:90	Sağlıklı olmayan obez n:129	P değeri
Kilo (kg)	85.46±12.4	93.15±16.2	0,001
BKI (kg/m ²)	33.95±4.9	35.99±6.0	0,009
HbA1c	5.6±0.4	5.89±0.4	0,001
Glukoz	93.10±9.2	102.77±17.1	0,001
HOMA(mmol/L)	1.90±0.92	3.43±3.8	0,001
İnsülin(IU/ml)	8.24±3.9	13.13±12.5	0,001
C-peptit	2.1±0.7	2.79±1.0	0,001
Kreatinin(mg/dl)	0.74±0.08	0.81±0.18	0,001
Üre (mg/dl)	29.91±8.0	31.57±10.2	0,202
Ürik asit (mg/dl)	4.73±1.1	5.54±1.5	0,001
AST(U/L)	17.2±4.9	18.40±5.7	0,137
ALT(U/L)	19.6±20.5	21.33±10.1	0,423
eGFR(ml/dk)	93.0±12.4	89.3±16.3	0,061
CRP (mg/L)	0.32±0.26	0.41±0.4	0,049
Mikroalbümin (mg/dl)	15.7±34.4	36.34±80.3	0,013

6. ay takiplerindeki değerlere baktığımızda ise glukoz, BKİ, HbA1c, insülin ve HOMA düzeyleri hala sağlıklı olmayan grupta yüksek olarak saptanmıştır. Bununla birlikte sağlıklı olan grupta mikroalbümin seviyeleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Tablo 5. Her iki gruptaki cinsiyet ve özgeçmişlerinin karşılaştırılması

	Sağlıklı obez n:90	Sağlıklı olmayan obez n:129	P değeri
Cinsiyet (erkek)	3 (3.3)	22 (16.4)	0.001
Hipotroidi (%)	26 (28.9)	34 (26.6)	0.75
Kardiyovasküler hastalık (%)	12.2	13.3	0.81
Hipertansiyon (%)	20 (22.2)	71 (54.7)	0.001

Hipotroidi ve kardiyovasküler hastalık sıklığı her iki grupta benzer oranda gözlenirken, erkeklerde sağlıklı olmayan obez oranı, kadınlarda ise sağlıklı obez oranı daha yüksek bulundu. Ayrıca sağlıklı olmayan obezlerde hipertansiyon varlığı anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Tablo 6. BKİ ile mikroalbümin seviyelerinin korelasyon analiz

	BKİ(kg/m ²)
Geliş mikroalbümin	r: 0.172 p: 0.01
3.ay mikroalbümin	r:0.08 p:0.36
6.ay mikroalbümin	r:0.06 p:0.38

Yapılan korelasyon analizinde BKİ ile başvuru anındaki mikroalbümin seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptanmasına rağmen, takiplerde bu korelasyonun olmadığı bulunmuştur.

Tablo 7. Sağlıklı olmayan obezlerin öngördürücüleri

	P değeri	Odds Ratio(OR)	%95 CI
Hipotiroidi	0.98	0.96	0.01-53.88
Kardiyovasküler hastalık	0.67	0.39	0.05-32.07
HbA1c	0.34	2.02	0.46-8.87
Üre	0.09	0.79	0.61-1.04
Ürik asit	0.77	0.93	0.56-1.53
AST	0.26	1.37	0.78-2.42
ALT	0.08	0.68	0.43-1.05
eGFR	0.60	1.03	0.91-1.16
Kreatinin	0.34	2.71	0.90-21.0
CRP	0.19	0.35	0.07-1.72
İnsülin	0.83	1.34	0.08-20.9
C-peptid	0.15	0.08	0.01-6.58
Mikroalbüminüri	0.26	1.02	0.98-1.07
BKİ	0.77	0.92	0.55-1.54
Cinsiyet	0.18	4.68	0.16-133
HDL	0.09	0.50	0.22-1.12
TG	0.09	1.10	0.98-1.24
Hipertansiyon	0.02	6.2	2.37-16.2
Glukoz	0.14	1.23	0.93-1.64
HOMA	0.37	3.48	0.01-15.0

Sağlıklı olmayan obezler ile sağlıklı obezlerin risk faktörlerini incelemek için düzeltilmiş etkileri (adjusted effects) tanı kriterleri de dikkate alınarak incelendi ve Tablo 7' te verilen sonuçlara ulaşıldı. Tablo 7 incelendiğinde, sadece hipertansiyon olanlarda sağlıklı olmayan obezite riskinin anlamlı düzeyde arttığı diğerlerinin sağlıklı olmayan obezite için bir risk teşkil etmediği gözlemlendi. Çalışmanın primer amacını oluşturan

mikroalbümin ile de anlamlı bir ilişki tespit edilemedi. Mikroalbümin düzeylerinin sağlıklı olan obezleri öngördürücü özelliğinin olmadığı saptanmıştır. Ancak bazı risk faktörlerine ilişkin katsayılar oldukça büyük çıktı. Bunun nedeni ise sağlıklı olmayan obez tanısında ayırıcı faktör olarak ele alınan tanı kriterlerinde modele alınmış olmasıdır.

Tablo 8. Sağlıklı obez grubunun geliş ve 6. ay biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Sağlıklı Obez	Ortalama ±SD	P değeri
Geliş Glukoz 6.ay Glukoz	93.1 ± 9.20 92.5 ± 7.97	0.58
Geliş HbA1c 6.ay HbA1c	5.66 ± 0.63 5.64 ± 0.49	0.79
Geliş eGFR 6. ay eGFR	94.8 ± 11.6 92.7 ± 12.2	0.001
Geliş kreatinin 6.ay kreatinin	0.72 ± 0.07 0.74 ± 0.07	0.004
Geliş HDL 6. ay HDL	56.1 ± 11.3 56.5 ± 11.3	0.62
Geliş TG 6. ay TG	100.0 ± 33.8 106.5 ± 61.8	0.24
Geliş AST 6.ay AST	18.1 ± 4.50 17.2 ± 4.98	0.16
Geliş ALT 6. ay ALT	18.7 ± 7.5 19.6 ± 7.6	0.65
Geliş BKİ 6. ay BKİ	36.1 ± 5.42 33.9 ± 4.90	0.001
Geliş Kilo 6. ay Kilo	91.1 ± 13.2 85.4 ± 12.4	0.001
Geliş C-peptid 6. ay C-peptid	2.21 ± 1.00 2.13 ± 0.74	0.41
Geliş insülin 6. ay insülin	8.16 ± 4.58 8.21 ± 3.96	0.87
Geliş mikroalbümin 6. ay mikroalbümin	10.81 ± 10.42 13.48 ± 29.81	0.63

Tablo 9. Sağlıklı olmayan obez grubunun geliş ve 6. ay biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Sağlıklı Olmayan Obez	Ortalama \pmSD	P değeri
Geliş Glukoz 6.ay Glukoz	106.9 \pm 18.4 102.7 \pm 17.1	0.01
Geliş HbA1c 6.ay HbA1c	5,87 \pm 0,41 5,88 \pm 0,45	0,8
Geliş eGFR 6. ay eGFR	90,57 \pm 17,82 88,99 \pm 16,41	0,12
Geliş kreatinin 6.ay kreatinin	0,79 \pm 0,19 0,80 \pm 0,17	0,06
Geliş HDL 6. ay HDL	45,11 \pm 9,58 46,44 \pm 9,86	0,02
Geliş TG 6. ay TG	100,09 \pm 33,83 145,45 \pm 68,92	0,17
Geliş AST 6.ay AST	18,86 \pm 5,66 18,41 \pm 5,75	0,3
Geliş ALT 6. ay ALT	21,52 \pm 10,89 21,36 \pm 10,22	0,84
Geliş BKİ 6. ay BKİ	38,10 \pm 5,93 35,98 \pm 6,01	0,001
Geliş Kilo 6. ay Kilo	99,20 \pm 16,41 93,23 \pm 16,33	0,001
Geliş C-peptid 6. ay C-peptid	3,05 \pm 1,3 2,82 \pm 1,09	0,01
Geliş insülin 6. ay insülin	13,85 \pm 8,22 13,03 \pm 12,53	0,49
Geliş mikroalbümin 6. ay mikroalbümin	53,41 \pm 104,62 49,69 \pm 102,03	0,73

Sağlıklı ve sağlıklı olmayan obezlerde ayrı ayrı ilk ve 6.ay ölçümleri karşılaştırıldığında Tablo 9' da verilen sonuçlara ulaşıldı. Tablo incelendiğinde,

- Sağlıklı olmayan obezlerde AKŞ düzeyinin 6.ayda anlamlı derecede düştüğü belirlendi.
- Sağlıklı olmayan obezlerde C-peptid düzeyinin 6.ayda anlamlı derecede düştüğü belirlendi.
- Sağlıklı ve sağlıklı olan obezlerde CRP düzeyinin 6.ayda anlamlı derecede düştüğü belirlendi.
- Sağlıklı obezlerde eGFR düzeyinin 6.ayda anlamlı derecede düştüğü belirlendi.

- Sağlıklı olmayan obezlerde HDL düzeyinin 6.ayda anlamlı derecede yükseldiği belirlendi.
- Sağlıklı obezlerde kreatinin düzeyinin 6.ayda anlamlı derecede yükseldiği belirlendi.
- Her iki grupta BKİ düzeyinin 6.ayda anlamlı derecede düştüğü belirlendi.
- Hem sağlıklı hem de sağlıklı olmayan obezlerde kilo düzeyinin 6.ayda anlamlı derecede düştüğü belirlendi.
- Mikroalbüminüri düzeyleri her iki grupta da anlamlı değişim göstermedi.



TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

Çalışmamız İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Obezite polikliniğine başvuran 219 metabolik olarak sağlıklı ve sağlıklı olmayan obez hastanın incelendiği çalışmamızda temel olarak şu iki ana sonuca ulaşılmıştır. Birincisi; metabolik olarak sağlıklı olmayan obez hasta grubunda spot idrarda mikroalbümin düzeyi metabolik olarak sağlıklı olan gruba göre daha yüksek saptanmıştır. İkincisi; metabolik olarak sağlıklı hastalarda mikroalbümin düzeyi daha yüksek olmasına rağmen, mikroalbümin seviyesinin yapılan logistik regresyon analizinde metabolik olarak sağlıklı obez hastaların öngördürücüsü olmadığı sonucuna varılmıştır.

Sağlığı olumsuz etkileyen kompleks ve multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilen obezite, günümüzde önlenemez ölümlerin sigaradan sonra gelen ikinci en önemli nedenidir. Obezite, başta tip 2 diyabet ve prediyabet olmak üzere kalp-damar hastalıkları, hipertansiyon, hiperlipidemi, serebrovasküler hastalık, çeşitli kanserler, obstrüktif uyku-apne sendromu, non-alkolik karaciğer yağlanması, gastroözofageyal reflü, safra yolları hastalığı, polikistik over sendromu, infertilite, osteoartroz ve depresyon gibi birçok sağlık sorununa neden olarak sağlık harcamalarını arttırmaktadır (1,2) .

DSÖ, 1998 yılında obezitenin 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunu olacağını bildirmiştir. Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktörleri İşbirliği (Non Communicable Diseases Risk Factor Collaboration: NCD-RisC) Grubu'nun yaptığı tahminlere göre dünya çapında yetişkin (18 yaş ve üzeri) nüfusta, yaşa göre standardize edilmiş obezite prevalansı, 1975 yılından 2014 yılına erkeklerde üç kat, kadınlarda ise iki kat artmıştır. DSÖ'ne göre, dünya genelinde 2016 yılında 1,9 milyar fazla kilolu ve 650 milyon obez yetişkin olduğu tahmin edilmektedir (3). Ülkemizde de obezite sıklığı hem yetişkin hem de çocuk ve adolesanlarda giderek artmaktadır

Son yıllardaki çalışmalar, metabolik sendromun bir komponenti olarak bilinen mikroalbüminürinin kardiyovasküler hastalık açısından belirgin bir risk oluşturduğunu ortaya koymuştur. Çin'de yapılan bir çalışmada Shangay bölgesindeki toplulukta özellikle hipertansiyon veya hiperglisemisi olan hasta grubunda mikroalbüminürinin kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riskini artırdığı saptanmıştır (12). Chen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma da ise metabolik sendromlu mikroalbüminürisi olan hasta grubunda metabolik sendromu olmayanlara göre artmış kronik böbrek yetersizliği riski mevcuttur (13). Abdul-Ghani ve arkadaşları ise Tip 2 diabetli metabolik sendromu olan hastalarda mikroalbüminüri ve masif proteinürinin, metabolik sendromu olmayanlara göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır (15). Bununla birlikte, obezite ve mikroalbüminüri ile ilgili yurtiçi veya yurtdışı sadece birkaç klinik çalışma, özellikle anormal obezitesi olanlarda mevcuttur. İlk olarak Weisinger ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında obezite ciddiyeti ile proteinüri arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir (16). Hsu ve arkadaşları 300.000 üzerindeki sağlıklı gönüllüleri içeren takip çalışmasında ise 1471 hastada son dönem böbrek yetersizliği geliştiğini saptadılar. Normal BKİ'li olan hasta grubu ile karşılaştırıldığında yüksek BKİ'li olanlarda artmış son dönem böbrek yetersizliği riski olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca kilo artışı ile birlikte son dönem böbrek yetersizliği riski artmıştır (17). Chagnac'ın yapmış olduğu çalışmada ise kilo verilmesiyle birlikte renal fonksiyonlarda düzelme olduğu gösterilmiştir (19). Bizim de çalışmamızda metabolik olarak sağlıklı olmayan obez hasta grubunun BKİ'leri sağlıklı olan obez hasta grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksekti. Bu grupta kreatinin seviyeleri normal sınırlarda olmasına rağmen, daha yüksek ve eGFR seviyeleri daha düşük olarak bulundu. Bu nedenle BKİ'leri daha yüksek olan obez hastalar böbrek fonksiyonları açısından takibe alınmalıdır.

Ancak yukarıda bahsedilen çalışmalar obezite ile mikroalbüminüri arasında bir ilişki göstermemişlerdir. Ayrıca çalışmaların çoğu renal yetersizlikli hasta grubunda yapılmıştır ve mikroalbüminüriyi fazlaca tartışmamışlardır. Hamer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada obez olmayanlarla karşılaştırıldığında metabolik olarak sağlıklı obezlerde kardiyovasküler hastalık veya ölüm riskinin artmadığını saptamışlardır (20). Tersine Hinnouho ise çalışmasında metabolik durumdan bağımsız

olarak obezlerde artmış kardiyovaküler olay ve ölüm riskinin olduğu sonucuna varmışlardır (21,22). Kore'deki bir 10 yıllık takip çalışmasında ise 60 yaş üstü metabolik olarak sağlıklı obez hasta grubunda metabolik olarak sağlıklı obezlere göre artmış ölüm riski olduğu saptanmıştır (23).

2011- 2014 yılları arasında 15,268 hastanın dahil edildiği metabolik durum, obezite ve mikroalbüminüri ilişkisi ve prevalansını değerlendirilen bir kesitsel çalışma yapılmıştır. Aşağıdaki kriterlerden iki veya daha fazlası olması durumunda metabolik olarak sağlıklı hasta olarak değerlendirilmiştir: sistolik ve diastolik kan basıncı $\geq 130/85$ mm Hg veya antihipertansif ilaç kullanımı; TG ≥ 150 mg/dL; HDL $< 40/50$ mg/dL (erkek ve kadında); ve AKŞ ≥ 100 mg/dL veya oral antidiabetik ilaç kullanımı. Obezite; ≥ 25 kg/m² olması olarak kabul edilmiştir. Katılımcılar 4 sub-gruba ayrılmışlardır: 1) metabolik sağlıklı non-obez, 2) metabolik sağlıklı obez, 3) metabolik sağlıklı non-obez, ve 4) metabolik sağlıklı obez. Sonuç olarak; dört grup arasında mikroalbümin oranlarında belirgin fark saptanmıştır. Metabolik sağlıklı non-obez hasta grubu referans alındığında metabolik sağlıklı obez, metabolik sağlıklı non-obez ve metabolik sağlıklı obez hastalarda artmış mikroalbüminüri düzeyleri saptanmıştır (1.42, 2.2 ve 3.4 kat, sırasıyla). Değişik obezite sub-gruplarında farklı seviyede mikroalbüminüri gözlenmiştir (24). Çalışmamız da ise metabolik olarak sağlıklı ve sağlıklı obez hastalarda spot idrarda mikroalbümin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Benzer şekilde metabolik olarak sağlıklı obez hasta grubunda mikroalbümin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca yapılan korelasyon analizinde zayıfta olsa obezite ciddiyeti ile mikroalbümin seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptandı. 3. ay ve 6. ay takip mikroalbümin seviyelerinde ise korelasyon saptanmadı. Takiplerde kilo ve BKİ'lerinde azalma olmasına rağmen, mikroalbüminüri düzeylerinde değişiklik saptanmadı. Bununla beraber; metabolik olarak sağlıklı obez hastaların öngördürücülerini belirlemek için yapmış olduğumuz logistik regresyon analizinde mikroalbümin düzeylerinin öngördürücü özelliğinin olmadığı saptanmıştır.

5.2. SONUÇ

Sonuç olarak;

Metabolik olarak sağlıklı ve sağlıklı olmayan obezleri karşılaştırdığımız çalışmamızda,

- 1) Metabolik olarak sağlıklı olmayan obezlerin BKİ'leri daha fazla idi
- 2) Yine bu grupta AKŞ, HbA1c, insülin, HOMA-IR seviyeleri daha yüksek saptandı. Normal sınırlarda olmasına rağmen bu grupta kreatinin seviyeleri daha yüksek, eGFR değerleri daha düşük idi. Erkek cinsiyet ve HT oranları metabolik sağlıklı olmayan grupta istatistiksel olarak daha yüksekti.
- 3) Çalışmamızın temel amacı olan spot idrarda mikroalbümin seviyeleri metabolik sağlıklı olmayan obez hast grubunda istatistiksel anlamı düzeyde metabolik sağlıklı gruba göre daha yüksek saptandı. Ayrıca başlangıç BKİ'leri ile mikroalbüminüri seviyeleri arasında zayıfta olsa pozitif bir korelasyon vardı. Bununla beraber; mikroalbümin seviyeleri metabolik sağlıklı olmayan obez hastalarda öngördürücü özelliğinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Dunitz M. (2001) Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi. 1. Baskı, İstanbul, AND Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti.
2. Ogden CL, Fryar CD, Carroll MD, Flegal KM.(2004) Mean body weight, height, and body mass index, United States 1960-2002. 27;(347): 1-17.
3. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. Prevalence of Owerweight and Obesity Among Adults: United States, 1999- 2000
4. Soriguer F, Rojo-Martinez G, Esteva de Antonio I., et al.(2004) Prevalence of obesity in south-east Spain and its relation with social and health factors. Eur J Epidemiol. 19(1): 33-40.
5. Aranceta J, Perez-Rodrigo C, Serra-Majem L., et al.(2001) Influence of sociodemographic factors in the prevalence of obesity in Spain. The SEEDO'97Study. Eur J Clin Nutr. 55(6): 430-5.
6. Rosmond R, Lapidus L, Bjorntorp P.(1996) The influence of occupational andsocial factors on obesity and body fat distribution in middle-aged men. Int J ObesRelat Metab Disord. 20(7): 599-607.
7. George A. Bray, Peter S.W. Davies, Jean-Pierre Despres, et al.(1998) KlinikObezite. 1. Baskı. Blackwell Scianse Limited, Oxford.
8. Baysal A. , Bozkurt N. , Gülden P. (eds), (1999), Diyet El Kitabı, HatipoğluYayınları, Ankara 14.
9. Saruhan S. , (1996), Yaşlılarda Beslenme Durumunun DeğerlendirilmesindeKullanılan Antropometrik Ölçümlerin Geçerliliğinin Saptanması Üzerine BirÇalışma, (Bilim Uzmanlığı Tezi), Hacettepe Üniversitesi Sağlık BilimleriEnstitüsü, Ankara.
10. Yücecan S. ,(1993), Beden Kitle İndeksi İle Hematolojik Parametreler Arasındakiİlişki Üzerine Bir Araştırma, Beslenme ve Diyetetik Programı, Bilim UzmanlığıTezi, Ankara.

11. Akpınar R., (1998), Hastanede Yatan Hastaların Yeme İçme İle İlgili Sorunlarının

ve Önerilerinin Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, Erzurum.

12. Bjorntorp P.,(2002), The Fat Cell and Human Adipose Tissue, In Brodoff N., M. D. , Bleicher J., (eds) Diabetes Mellitus and Obesity, U. S. A. , 29: 261-267.

13. Takahashi E, Eiko Takahashi, Katsumi Yoshida, Hiroki Sugimori, Michiko Miyakawa, Takashi Izuno, Takashi Yamagami, and Sadanobu Kagamimori.(1999) Influence Factors on the Development of Obesity in 3-Year-Old Children Based on the Toyama Study Preventive Medicine 28, 293-296.

14. Fanghanel-Salmon G, Padilla-Retana J, Sanchez-Reyes L, Torres-Acosta EM, Cortinas-Lopez L, Espinosa-Campos J.(1997) Prevalence of coronary artery disease risk factors in workers at the general hospital of Mexico of the ministry of health. Endocr Pract. 3(5): 313-9

15. Beers H. M. , (1998), Berkow Rr. , et al. The Merc Manuel Of Diadnosis And Therapy. Tanı ve Tedavi El Kitabı, 3.

16. John P. , M. D. ,(eds), (1998), The Problem Of Obesity and Weigt Control, Nutritional and Clinical Care, Vol 24, p. 534-535

17. Yıldıray K., (1999) Santral Periferik Obesite Vakalarında Lipit Profili Özelliği ve

Diğer Antropometrik ve Metabolik Paremetreler İle İlişkisi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı, (Doktora Tezi), İstanbul.

18. Per B. , (1981), The Fat Cell and Human Adipose Tissue, Diabetes Mellitus and Obesity, 30, 269-273.

19. Yanovski J. , (2003), Rapid Weigt Gain During İnfancy as a Predictor Of Adult Obesity In American Society for Nutritional Sciences, 3428.

20. Han TS, Bijnen FCH, Lean MEJ and Seidell JC.,(1998) Seperate associations of waist and hip circumference with lifestyle factors,27: 422-430).

21. Akpınar R. (1998).Hastanede Yatan Hastaların Yeme İçme İle İlgili Sorunlarının ve Önerilerinin Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, Erzurum, 1-58.
22. Zhengling L., James D., Stefania L-F., et al., (2003). Human Nutrition and Metabolism, American Society for Nutritional Sciences, 3428.
23. Bertan M., Güler Ç., (2000). Kronik ve Dejeneratif Hastalıklarda Beslenme, In Halk Sağlığı Temel Bilgiler, Köksal O. , 290-293.
24. Soyak İ., Koca E., (2000), Total Parenteral Nutrisyon, Hacettepe Tıp Dergisi, Cilt 31, Sayı 3, Ankara 207.
25. Yolsal N., Kıyan A., Özden Y., (1997). Beslenme Durumunu Değerlendirmede Vücut Kitle İndeksinin Kullanımı In, Ünser E. , Öztürk M., Beslenme Sorunları ve Yasal Durum, Bildiri Özet Kitabı, Süleyman Demirel Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Isparta.
26. World Health Organisation, Obesity:Preventing and Managing the Global Epidemic (WHO: Geneva 1997)
27. Metin N.,(2000) Şişman Kadın Hastalarda Vücut Yağ Miktarının Belirlenmesinde Üst Kol Antropometrik Parametrilerin Değeri, (Yüksek Lisans Tezi), İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı , İstanbul, 2.
28. Taner Z., (1996) Kistik Fibrozisli Hastaların İzlenmesinde Nutrisyon ve İnflamasyon Durumunun Değerlendirilmesinin Önemi, (Uzmanlık Tezi), İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.
29. Baysal A., (1987), Genel Beslenme Bilgisi, (3. Baskı), Hatipoğlu Yayınevi, 1- 176.
30. Erge A.,(2000).Diyet Tedavisi İle Uygulanan Davranış Değişikliği Tedavisinin Şişman Kadınların Ağırlık Kaybı ve Korunması Üzerine Etkileri, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
31. Kavas A., (1999). Sağlıklı Yaşam İçin Önerilen Besin Öğeleri In, Sağlıklı Yaşam İçin Doğru Beslenme Kitabı, Winston-Salem, Kuzey Karolina, 147.
32. DSÖ Çalışma Grubu,(1990). Diyet ve Beslenme, Kronik Hastalıkların Önlenmesi, DSÖ Çalışma Grubu, Geneva, 73-95.

33. Cossrow N, Falkner B. Race/ethnic issues in obesity and obesity-related comorbidities. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(6): 2590-4.
34. Low S, Chin MC, Deurenberg-Yap M. Review on epidemic of obesity. *Ann Acad Med Singapore*, 2009. 38(1): 57-9.
35. Zimmet P. Epidemiology of diabetes mellitus and associated cardiovascular risk factors: focus on human immunodeficiency virus and psychiatric disorders. *Am J Med*, 2005. 118 Suppl 2: S3-8.
36. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*, 2004. 109(4): 551-6.
37. Vague J. [Not Available.]. *Presse Med*, 1947. 55(30): 339.
38. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988. 37(12): 1595-607.
39. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*, 1992. 41(6): 715-22.
40. Kaplan, NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*, 1989. 149(7): 1514-20. 50
41. Hjermmann I. The metabolic cardiovascular syndrome: syndrome X, Reaven's syndrome, insulin resistance syndrome, atherothrombogenic syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992. 20 Suppl 8: S5-10.
42. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*, 1991. 34(6): 416-22.
43. Gray RS, Fabsitz RR, Cowan LD, Lee ET, Howard BV, Savage PJ. Risk factor clustering in the insulin resistance syndrome. The Strong Heart Study. *Am J Epidemiol*, 1998. 148(9): 869-78.
44. Lempiäinen P, Mykkänen L, Pyörälä K, Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly nondiabetic men. *Circulation*, 1999. 100(2): 123-8.

45. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 1991. 14(3): 173-94.
46. Lindsay RS, Howard BV. Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*, 2004. 4(1): 63-8.
47. WHO, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation, 1991.
48. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*, 1999. 16(5): 442-3.
49. 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. 285(19): 2486-97.
50. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*, 2005. 366(9491): 1059-62.
51. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005. 112(17): 2735-52.
52. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*, 2003. 52(5): 1210-4.
53. Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Pract*, 2003. 61(1): 29-37.
54. Gupta R, Deedwania PC, Gupta A, Rastogi S, Panwar RB, Kothari K. Prevalence of metabolic syndrome in an Indian urban population. *Int J Cardiol*, 2004. 97(2): 257-61.

55. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama*, 2002. 288(21): 2709-16.
56. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002. 51(10): 3120-7.
57. Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Williams K, Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes*, 2003. 52(8): 2160-7.
58. Resnick HE. Metabolic syndrome in American Indians. *Diabetes Care*, 2002. 25(7): 1246-7.
59. Onat A, Ceyhan K, Başar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels--a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis*, 2002. 165(2): 285-92.
60. Bayram F. Prevalance of Metbolic Syndorme in Turkey. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2006. 3(2): 18-24.
61. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and 52 cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*, 2004. 164(10): 1066-76.
62. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, Ballantyne CM, Heiss G. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care*, 2005. 28(2): 385-90.
63. Kobayashi K. Adipokines: therapeutic targets for metabolic syndrome. *Curr Drug Targets*, 2005. 6(4): 525-9.
64. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*, 2000. 102(1): 42-7.

65. Sharma AM, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and adipose tissue--understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(2): 386-95.
66. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol*, 1994. 73(7): 460-8.
67. Gregor MF, Hotamisligil GS. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res*, 2007. 48(9): 1905-14.
68. Shulman GI. Unraveling the cellular mechanism of insulin resistance in humans: new insights from magnetic resonance spectroscopy. *Physiology (Bethesda)*, 2004. 19: 183-90.
69. Eriksson JW. Metabolic stress in insulin's target cells leads to ROS accumulation - a hypothetical common pathway causing insulin resistance. *FEBS Lett*, 2007. 581(19): 3734-42.
70. Ritov VB, Menshikova EV, He J, Ferrell RE, Goodpaster BH, Kelley DE. Deficiency of subsarcolemmal mitochondria in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*, 2005. 54(1): 8-14.
71. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens*, 2000. 13(6 Pt 2): 112S-122S.
72. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, Syed T, Ghanim H, Aljada A, Dandona P. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes*, 2003. 52(12): 2882-7. 55
73. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*, 2003. 107(24): 3109-16.

74. Grundy SM, Abate N, Chandalia M. Diet composition and the metabolic syndrome: what is the optimal fat intake? *Am J Med*, 2002. 113 Suppl 9B: 25S-29S.
75. Pyörälä K, Ballantyne CM, Gumbiner B, Lee MW, Shah A, Davies MJ, Mitchel YB, Pedersen TR, Kjekjús. Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome: subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care*, 2004. 27(7): 1735-40.
76. Rubins HB. Triglycerides and coronary heart disease: implications of recent clinical trials. *J Cardiovasc Risk*, 2000. 7(5): 339-45.
77. Julius S, Majahalme S, Palatini P. Antihypertensive treatment of patients with diabetes and hypertension. *Am J Hypertens*, 2001. 14(11 Pt 2): 310S-316S.
78. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, Franklin BA, Goldstein LB, Greenland P, Grundy SM, Hong Y, Miller NH, Lauer RM, Ockene IS, Sacco RL, Sallis JF Jr, Smith SC Jr, Stone NJ, Taubert KA. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation*, 2002. 10-21
79. Mimran A, Ribstein J, DuCalier G: Microalbuminuria in essential hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999, 8:359-363
80. Lydakis C, LipGYH: Microalbuminuria and cardiovascular risk. 1998, 91:381- 391
81. Jones CA, Francis ME, Eberhart MA et al: Microalbuminuria in the US population: Third national health and Nutrition Examination survey *Am J Kidney Dis* 2002, 39:445-45
82. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM: Microalbuminuria in essential hypertension *Am J Kidney Dis* 1999, 34:973-995
83. Kohler KA, McClellan WM, Ziener DC et al: Risk factors for microalbuminuria in black Americans with newly diagnosed type 2 diabetes *Am J Kidney Dis* 2000, 36:903-913

84. Earle KA, Mehrotra S Dalton RN, et al: Defective NO production and functional renal reserve in patients with type 2 diabetes who have microalbuminuria of African and Asian compared with white origin. *J Am Soc Nephrol* 2001, 12:2125-2130
85. Kiang X, Srinivasan SR Radhakrishnamurthy B et al: Microalbuminuria in young adults related to blood pressure in a biracial population *Am J Hypertens* 1993, 7:794-800
86. Summerson JH, Bell RA, Konen JC: Racial difference in the prevalence of microalbuminuria hypertension. *Am J Kidney Dis* 1995, 26:577-579 43
87. Chelilah R, Sagnella GA, Markandu N, Mac Gregor GA : Urinary protein and essential hypertension in black and white people. *Hypertension* 2002;39:1064- 1070
88. Srinivasan SR Myers L Berenson GS. Risk variables of insulin resistance syndrome in African and American and caucasian young adults with microalbuminuria. *Am J Hypertens* 2000, 13:1274-1279
89. Rusu LM, Bakris GL Comper WD: Renal handling of albumin: a critical review of basic concepts and perspective. *Am J Kidney Dis* 2002, 39:899-919
90. Grieve KA Balazs NDH Comper WD: Protein fragments have been considerably underestimated by various protein assays. *Clin Chem* 2001, 47: 1717-1719
91. Christensen EL, Birn H, Megalin and cubulin: synergistic and endocytic receptors in the proximal tubule. *Am J Physiol* 2001, 280:562-573
92. Davidson MB, Smiley JF, Relationship between dipstick positive proteinuria and albumin: creatinine ratios. *J Diabet Complications*. 1999, 13:52-55
93. Gerber LM, Johnston K, Alderman MH, : Assessment of a dipstick test in screening of microalbuminuria in patients with hypertension. *Am J Hypertens*. 1998, 11:1321-1327
94. Approach to diabetic nephropathy.: A position paper of the American diabetes association on the clinical practice recommendations for 2003. *Diabetes care*. 2003;26:94-98

95. Bennet PH, Haffner S, Kasiske BL, et al: Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 1995, 25:107-112
96. Connel SJ, Hollis S, Ties Zen KL, et al: Gender and clinical usefulness of albumin – creatinin ratio. *Diabetic Med.* 1994, 11:32-36
97. Mattix HJ, Hsu CY, Shaykevich Curhan G, Use of albumin-creatinin ratio to detect microalbuminuria: implications of sex and race. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13:10034-1039
98. Neal N, Greene EL: Pathophysiology of chronic progressive renal disease in the african-american patient with hypertension: *Am J Med Sci* 2002, 323: 72-77
99. Williams IL, Wheatcroft SB, Kearney MT: Obesity, atherosclerosis and the vascular endothelium: *Internat J Obesity* 2002, 26:754-764
100. Suthantiran M, Li B, Song JO et al: Transforming growth factor –beta 1 hyperexpression in african-american hypertensives: *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97:3479-3484
101. Ruso LM, Osicka TM, Bonnet F et al: Albuminuria in hypertension is linked altered lysosomal activity and TGF beta1 expression. *Hypertension* 2002, 39:281- 286
102. Agodoa LY, et al: Effect of ramipril vsamlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomised controlled trial. *JAMA* 2001, 285: 2719-2728
103. Pedrinelli R, Dell Omo G, Di Bello V, et al: microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994, 7:23-29
104. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G et al: Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994, 7: 23-29
105. Sahadevan M, Kasiske BL: Hyperlipidemia in kidney disease: causes and consequences, *Cur opin nephrol hypertens* 2002, 11:323-329
106. Shearer GC, Stevenson FT, Atkinson DN et al: Hypoalbuminuria and proteinuria contribute separately to reduced lipoprotein catabolism in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2001, 59:179-189

107. Egan BM, Greene EL, Goodfriend TL: Insulin resistance cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2001, 14: 116-125
108. Briganty EM, Branley P, Chadban SJ, et al: Smoking is associated with renal impairment and proteinuria in the normal population: The AusDiab kidney study. *Am J Kidney Dis* 2002, 40:704-712.
109. Clinical Management of hypertension. Ed. Marvin Moser. Professional Communications, Inc. USA, 2002
110. World Health Organization. WHO fact sheet on overweight and obesity. Updated October 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Erişim tarihi: 8 Aralık 2017.
111. World Health Organization. Obesity Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation on Obesity. WHO/NUT/NCD/1998. The World Health Organization, Geneva, 1998.
112. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016;387:1377-96.
113. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25(9):1551-56.
114. Li Q, Jia WP, Lu JQ, Chen L, Wu YM. Relationship between the prevalence of microalbuminuria and components of metabolic syndrome in Shanghai. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2004; 25: 65-68.
115. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004; 140: 167-174.
116. Isomaa B, Henricsson M, Almgren P, Tuomi T, Taskinen MR. The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 1148-1154.
117. Abdul-Ghani M, Nawaf G, Nawaf F, Itzhak B, Minuchin O, Vardi P. Increased prevalence of microvascular complications in type 2 diabetes patients with the metabolic syndrome. *Isr Med Assoc J* 2006; 8: 378-382.

118. Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge FL, Swenson RS. The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 1974; 81: 440-447.
119. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144: 21-28.
120. Kramer H, Luke A, Bidani A, Cao G, Cooper R. Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 587-594.
121. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: 817-822.
122. Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2482-8.
123. Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Nabi H, Brunner EJ, Kivimaki M, et al. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study. *Eur Heart J* 2015;36:551-9.
124. Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Batty GD, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter? *Diabetes Care* 2013;36: 2294-300.
125. Choi KM, Cho HJ, Choi HY, Yang SJ, Yoo HJ, Seo JA, et al. Higher mortality in metabolically obese normal-weight people than in metabolically healthy obese subjects in elderly Koreans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79:364-70.
126. Choi I, Moon H, Kang SY, Ko H, Shin J, Lee J. The Risk of Microalbuminuria by Obesity Phenotypes according to Metabolic Health and Obesity: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2014. *Korean J Fam Med*. 2018 May;39(3):168-173.
127. Shukla AP, Buniak WI, Aronne LJ. Treatment of obesity in 2015. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2015;35(2):81-92.

Etik kurul onay formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 02.01.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Metabolik Olarak Sağlıklı Olan Obezler İle Metabolik Olarak Sağlıklı Olmayan Obezlerin Mikroalbüminüri Düzeylerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm. Dr. Bülent Can							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi							
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI								
	DESTEKLEYİCİ								
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)								
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ								
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>						
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>						
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	FAZ 3	<input type="checkbox"/>						
FAZ 4		<input type="checkbox"/>							
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>							
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>							
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>							
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>							
Retrospektif		<input checked="" type="checkbox"/>							
TEK MERKEZ		<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	ULUSAL	<input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER		Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili				
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe	<input type="checkbox"/>	İngilizce	<input type="checkbox"/>	Diğer	<input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe	<input type="checkbox"/>	İngilizce	<input type="checkbox"/>	Diğer	<input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe	<input type="checkbox"/>	İngilizce	<input type="checkbox"/>	Diğer	<input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe	<input type="checkbox"/>	İngilizce	<input type="checkbox"/>	Diğer	<input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama							
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>							
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>							
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>							
	İLAN	<input type="checkbox"/>							
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>							
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>							
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>							
DİĞER:	<input type="checkbox"/>								
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018/0472	Tarih: 02.01.2019							
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacı/çalışmanın gerekeç, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacı/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.								

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:

Etik kurul onay formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 02.01.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Metabolik Olarak Sağlıklı Olan Obezler İle Metabolik Olarak Sağlıklı Olmayan Obezlerin Mikroalbüminüri Düzeylerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

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

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Salih Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza: