



T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NORMAL KİLOLU, KİLOLU VE OBEZ BİREYLERDE İNFLAMASYON VE
İNSÜLİN DİRENCİNİN GÖSTERGELERİ OLAN NÖTROFİL LENFOSİT,
PLATELET LENFOSİT ORANLARININ TRİGLİSERİT GLUKOZ
İNDEKSİNİN VE FİBROZİS-4 SKORUNUN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hakan GÜDÜCÜ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2023



T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NORMAL KİLOLU, KİLOLU VE OBEZ BİREYLERDE İNFLAMASYON VE
İNSÜLİN DİRENCİNİN GÖSTERGELERİ OLAN NÖTROFİL LENFOSİT,
PLATELET LENFOSİT ORANLARININ TRİGLİSERİT GLUKOZ
İNDEKSİNİN VE FİBROZİS-4 SKORUNUN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hakan GÜDÜCÜ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Canan ERSOY

BURSA-2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
TABLolar LİSTESİ	v
ÖZET	vi
SUMMARY	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
1. Obezite	2
1.1. Tanım	2
1.2. Epidemiyoloji	3
1.3. Patogenez	3
2. Obezite İlişkili Hastalıklar	5
2.1. Koroner Arter Hastalığı.....	5
2.2. Diabetes Mellitus	6
2.3. Solunum İlişkili Uyku Hastalıkları.....	7
2.4. Gastro Özefajiyal Reflü Hastalığı	8
2.5. Hipertansiyon.....	9
2.6. PolikistikOverSendromu.....	10
2.7. Kanser.....	11
2.8 Hiperlipidemi.....	12
3. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	13
3.1. Epidemiyoloji.....	13
3.2. Patofizyoloji.....	14
3.3. NAYKH Laboratuvar ve Klinik Bulguları.....	18
3.4. FİB-4 Skoru.....	19
4. Nötrofil Lenfosit Oranı ve Platelet Lenfosit Oranı.....	19
5. Trigliserit Glukoz İndeksi.....	21
GEREÇ VE YÖNTEM	22

1. Örneklem Seçimi	22
2. İstatistiksel Yöntem	22
BULGULAR	24
1. Tanımlayıcı Bulgular	24
1.1 Demografik Veriler	24
1.2 Çalışma Grubundaki Hastaların Komorbiditeleri	24
2. Kilo Gruplarına Göre Bulgular.....	25
2.1 Kilo Gruplarına Göre Bireylerin Dağılımı	25
2.2 Kilo Gruplarına Göre Laboratuvar Parametreleri.....	27
2.3 Kilo Gruplarına Göre Skorlama Sistemleri.....	28
2.4 Kilo Gruplarına Göre Poliklinik Ölçümleri.....	29
3. BKİ ile Laboratuvar ve Poliklinik Ölçümü Arasındaki İlişki	30
4. Kilo Gruplarında Eşlik Eden Hastalık ve Sigara Kullanımına Göre Skorlama Değerleri Karşılaştırılması.....	31
TARTIŞMA VE SONUÇ	37
KAYNAKLAR	44
TEŞEKKÜR	56
ÖZGEÇMİŞ	57

KISALTMALAR

- ALT:** Alanin aminotransferaz
AST: Aspartat Aminotransferaz
BKİ: Beden Kitle İndeksi
CRP:C reaktif protein
DAG: Diaçil glisererol
DAMP: Hasar ilişkili molekül
DM: Diabetes Mellitus
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
FFA: Serbest yağ asidi
FİB-4 Skor: Fibrozis-4 skor
GİS: Gastrointestinal sistem
GÖRH: Gastro özefajiyal reflü hastalığı
HCC: Hepatosellüler karsinom
HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HT: Hipertansiyon
İGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL-6: İnterlökin-6
IL-1: İnterlökin-1
IRS-1: İnsülin reseptör substrat-1
JAK: Janus kinaz
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KB: Kan Basıncı
KVH: Kardiyovasküler Hastalık
LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LH: Luteinizan hormon
LPS: Lipopolisakkarit
MAPK: Mitojen-aktive protein kinaz

MCH: Melanin concentrating hormon
NASH: Non alkolik steatohepatit
NAYKH: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NCI: Ulusal kanser enstitüsü
NEFA: Non esterifiye yağ asiti
NHANES: Ulusal sağlık ve beslenme inceleme anketi
NK Hücresi: Doğal öldürücü hücre
NLO: Nötrofil lenfosit oranı
OSA: Obstruktif uyku apnesi
OHS: Obezite hiperventilasyon sendromu
PAMP: Patojen ilişkili molekül
PI3K: Fosfatidilinozitol-3 kinaz
PKOS: Polikistik over sendromu
PLO: Platelet lenfosit oranı
POMC: Proopiomelanokortin
PPAR: Peroksisom proliferatör-aktive edici reseptör
SVD: Sistemik vasküler direnç
TBSA: Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması
TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TGİ: Trigliserit glukoz indeksi
TLR-4: Toll benzeri reseptör 4
TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α
TURDEP: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: Obezite ile ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki

Şekil-2: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişimi

Şekil-3: Cinsiyet dağılımı

Şekil-4: Eşlik eden hastalıkların dağılımı

TABLolar LİSTESİ

Tablo -1: Obezite sınıflaması

Tablo-2: Kilo gruplarına göre yaş ve cinsiyet bakımından homojenitenin karşılaştırılması

Tablo-3: Kilo gruplarına göre laboratuvar parametreleri karşılaştırılması

Tablo-4: Kilo gruplarına göre skrolama sistemlerinin karşılaştırılması

Tablo-5: Kilo gruplarına göre kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

Tablo-6: BKİ ile laboratuvar ve poliklinik değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

Tablo-7: Diyabet varlığına göre skrolama sistemlerinin karşılaştırılması

Tablo-8: Hiperlipidemi varlığına göre skrolama sistemlerinin değerlendirilmesi

Tablo-9: Hipertansiyon varlığına göre skrolama sistemleri karşılaştırılması

Tablo-10: NAYKH varlığına göre skrolama sistemleri karşılaştırılması

Tablo-11: KAH varlığına göre skrolama sistemlerinin karşılaştırılması

Tablo-12: Sigara kullanımına göre skrolama sistemlerinin değerlendirilmesi

ÖZET

Obezite ve fazla kilo ülkemizde ve dünyada sıklığı giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Normalden fazla kiloya sahip olmanın insülin direnci ve inflamasyonla ilişkisi bilinmektedir. Vücuttaki inflamasyonun göstergesi olarak nötrofil lenfosit oranı (NLO), tromboza eğilimin göstergesi olarak platelet lenfosit oranı (PLO) ve insülin direncinin göstergesi olarak trigliserit glukoz indeksi (TGI) son yıllarda daha fazla kullanılmaya başlanan, kolay hesaplanan ve klinik pratikte yararlı hesaplama yöntemleridir. Fibrozis skor-4 (FİB-4) ise non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) olgularında inflamasyon ve insülin direnci ile ilişkili fibrozis düzeyinin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir.

Çalışmamızda normal kilolu, kilolu ve obez bireylerde inflamasyon ve insülin direncinin göstergeleri olan nötrofil lenfosit, platelet lenfosit oranlarının, trigliserit glukoz indeksinin ve fibrozis (FİB)-4 skorunun retrospektif olarak değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniklerinde 01/01/2019-20/03/2023 arasında takip edilen normal kilolu, kilolu ve obez kişiler çalışmaya alınmıştır. Toplam çalışma grubu 300 kişidir.

Çalışmamızda obez grupta yalnızca trigliserit glukoz indeksi diğer gruplara göre anlamlı yüksek olduğu saptandı. Eşlik eden hastalık varlığına göre alt grup analizleri yapıldığında diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, NAYKH, koroner arter hastalığı (KAH) ve sigara içiciliğinin varlığının beden kitle indeksinden bağımsız olarak özellikle trigliserit glukoz indeksi ve FİB-4 skorunu artırdığı görüldü. Platelet lenfosit oranı sadece sigara kullanımı olan obez bireylerde daha düşük olarak görüldü.

Anahtar kelimeler: Obezite, Nötrofil lenfosit oranı, Platelet lenfosit oranı, FİB-4 Skoru, Trigliserit glukoz indeksi

SUMMARY

Retrospective Evaluation of Neutrophil Lymphocyte, Platelet Lymphocyte Ratios, Triglyceride Glucose Index, and Fibrosis-4 Score as Indicators of Inflammation and Insulin Resistance in Normal Weight, Overweight, and Obese Individuals

Obesity and overweight are significant public health issues that are increasingly prevalent in our country and worldwide. The relationship between having excess weight and insulin resistance and inflammation is well-established. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) serves as an indicator of inflammation in the body, platelet lymphocyte ratio (PLR) indicates a tendency towards thrombosis, and the triglyceride glucose index is an indicator of insulin resistance. These calculation methods have gained more usage in recent years due to their easy calculation and practical clinical utility. Additionally, Fibrosis-4 score (FIB-4) is a commonly used method to determine the level of fibrosis associated with inflammation and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) cases.

In our study, the retrospective evaluation and comparison of indicators of inflammation and insulin resistance, such as neutrophil lymphocyte and platelet lymphocyte ratios, triglyceride/glucose index, and fibrosis (FIB)-4 score, were aimed to be conducted in normal weight, overweight, and obese individuals. Individuals who were followed at the Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Hospital, Department of Endocrinology and Metabolism outpatient clinics between 01/01/2019 and 20/03/2023, and classified as normal weight, overweight, and obese were included in the study. The total study group consisted of 300 individuals.

In our study, it was found that only the triglyceride glucose index was significantly higher in the obese group compared to other groups. Subgroup analyses based on the presence of comorbidities showed that the presence

of diabetes, hyperlipidemia, hypertension, NAFLD, CAD and cigarette smoking independently increased the triglyceride glucose index and fibrosis (FIB)-4 score, especially regardless of body mass index. Platelet lymphocyte ratio was observed to be lower only in obese individuals who were smokers.

Keywords: Obesity, Neutrophil Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio, FIB-4 Score, Triglyceride Glucose Index

GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obeziteyi sağlığı bozacak miktarda fazla yağ dokusunun birikimi olarak tanımlamış ve obeziteyi kronik bir hastalık olarak tanımıştır. Ülkemizde ve dünyada obezite sıklığı oldukça fazladır. Adipoz dokudan salınan sitokin ve hormonların obeziteye bağlı inflamasyon sürecinde rol oynadığı ve insülin direncine sebep olduğu düşünülmektedir (1). Fazla kilolu ya da obez olmak sıklıkla diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ile birliktelik gösterir. Metabolik sendrom olarak da adlandırılan bu birlikteliğin temelini inflamasyon ve insülin direnci oluşturur. Fazla kilo ve obezite başta olmak üzere farklı komponentlerin bir arada olduğu metabolik sendrom kardiyovasküler hastalıklara yol açan önemli bir problemdir. Çalışmamızda normal kilolu, kilolu ve obez bireylerde inflamasyon ve insülin direncinin göstergeleri olan nötrofil lenfosit (NLO), platelet lenfosit (PLO) oranlarının, trigliserit glukoz indeksinin (TGI) ve fibrozis-4 (FİB-4) skorunun retrospektif olarak değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. Obezite

1.1 Obezite Tanımı ve Sınıflaması

Obezite ve fazla kilo ülkemizde ve dünyada sıklığı giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obeziteyi kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diabetes mellitus ve bazı kanser türleri ile yakın ilişkili olduğu için önde gelen ölüm sebeplerinden biri olarak sınıflamıştır.(2)

Tablo-1: Obezite sınıflaması

GRUPLAR	BKİ (kg/m ²)
ZAYIF	<18,5
NORMAL	18,5-24,9
KİLOLU	25-29,9
OBEZ SINIF 1	30-34,9
OBEZ SINIF 2	35-39,9
OBEZ SINIF 3	≥ 40

Obezite gelişimi gereksiz ve fazla enerji alımı yanında, çevresel ve genetik etkenler kaynaklı olmaktadır. Vücutta fazla enerji karbonhidrat ve yağ olarak depolanır. Enerji alımı ve harcanma oranı bozulduğunda öncelikli olarak kilolu olma, kontrol sağlanamaması halinde obezite gelişmektedir.

Obezite kilogram cinsinden ağırlığın metrekare cinsinden boya bölünmesi ile hesaplanan beden kitle indeksi (BKİ) ile sınıflandırılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütüne göre BKİ 25 kg/m² ve üstü olanlar kilolu 30 kg/m² ve üstü olan ise obez olarak kabul edilmektedir (3) (Tablo-1).

1.1 Epidemiyoloji

Aşırı kilo ve obezitenin varlığı 1980 yılından bu yana yaklaşık 2 katına çıkmıştır. Dünya nüfusunun yaklaşık 1/3'ü aşırı kilolu ve obez olarak sınıflandırılmaktadır. 2015 yılında kabaca dünyada 609 milyon obez insan olduğu hesaplanmıştır (4). Amerika' da 2017-2018 yıllarında yapılan Ulusal Sağlık Beslenme ve İnceleme Anketi (NHANES)-III çalışmasında obezite sıklığı %42,4 olarak görülmüştür. Yaş grupları arasında obezite dağılımında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aynı çalışmada morbid obezite sıklığı %9,2 olarak görülmüştür (5).

Obezite her yaş grubunda görülebilir. Düşük gelir grubundaki ülkelerde orta yaş yetişkinleri ve özellikle kadınları etkilerken yüksek gelir grubuna sahip ülkelerde her iki cinsiyeti ve her yaşı etkiler (6). Ülkemizde farklı çalışmalarda obezite sıklığı ile ilgili veriler bulunmaktadır .2010 yılında 540 merkezde 24.499 kişi dahil edilerek yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans (TURDEP)-II çalışmasında obezite sıklığı %36 (erkek: %27,3; kadın: %44,2) santral obezite %53 olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada obezite kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmüştür. 12 yıl önce yapılan TURDEP-I çalışması ile kıyaslandığında TURDEP-II'de TURDEP-I'e göre obezitenin %40, santral obezitenin %35 oranında arttığı görülmüştür (7). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA, 2010 yılı) verilerine göre 19 ve üzeri yaş grubunda obezite görülme sıklığı %30,3 (Erkek: %20,5; Kadın: %41,0) ve fazla kiloluluk (BKİ: 25,0-29,9 kg/m²) görülme sıklığı ise %34,6'dır (Erkek: %39,1; Kadın: %29,7). Aynı çalışmada morbid obezite sıklığı %2,9 (kadın %5,3, erkek %0,7) olarak bulunmuştur. (8).

1.2 Patogenez

Obezitenin patogenezinde fazla kalori alımı fiziksel aktivite azlığı etkili olduğu gibi çevresel ve genetik faktörler de rol oynamaktadır. Çevresel ve genetik nedenlerin araştırıldığı birçok çalışmada obezitenin %30- %40 genetik nedenlere, %60 çevresel nedenlere bağlı olduğu görülmüştür.

Obeziteye genetik olarak yatkınlık oluşturabilecek 140 farklı genetik kromozomal bölüm bulunmuştur (9). Fakat bu genlerden az bir kısmı BKİ üzerine geniş etki oluşturabilir. Özellikle leptin ve melanokortin sinyal yolları üzerine etkili olan genler ile paternal olarak kalıtım sağlanan Prader-Willi sendromu monogenetik olarak obeziteye neden olur (10). Bu tip monogenetik sebepler obezitenin nadir bir kısmını oluşturur. Farklı genetik etkenlerin küçük etkileri ile obezitenin oluşması daha sık görülür.

Leptin, yağ hücreleri, plasenta ve gastrointestinal sistem (GİS) üzerinden salınımı olan hormondur. Eksikliğinde insülin direnci, hiperinsülinemi, hiperfaji ve infertilite görülür. Fakat çoğu obez bireyde yağ dokusu fazla olduğu için leptin eksikliği değil aksine fazlalığı görülür. Melanokortin ilişkili gen bozuklukları erken dönem obezite ile ilişkili bulunmuştur (11). Proopiomelanokortin (POMC) mutasyonu obezitenin monogenik formu olup ağır hiperfaji oluşturarak erken dönem obezite sebebidir.

Beynimizde iştah merkezi hipotalamustadır. Bazomedial hipotalamus beslenme alışkanlıklarının oluşmasında rol oynar. Burada farklılaşmış nöronlar leptin, ghrelin ve insülin duyarlıdır (12). Aynı zamanda hipotalamustaki bu farklılaşmış nöronlar bağırsak beyin aksı aracılığı ile bağırsaktan salınan hormonları da algılar. Hipotalamus beyinde korteks ve limbik sistem ile yakın olarak bağlantılıdır. Beyinde bilişsel ve duygusal kontrol dış dünyadan gelen uyaranların yorumlanması ödül bazlı karar verme mekanizması bu merkezler tarafından kontrol edilir. Besinlerin koku ve görsel özellikleri bu merkezler tarafından değerlendirilir. Görsel olarak çekici, lezzetli ve yüksek enerji içeren yiyeceklere iştah ve arzu duyan obez ve kilolu bireylerde frontal korteks, ön ve arka striatum, amigdala daha fazla aktiftir (13). Bariyatrik cerrahi sonrası yüksek miktarda kilo veren bilişsel kontrolü yüksek bireylerde iştah inhibitör merkezinin yer aldığı dorsolateral prefrontal

korteks aktivitesi fazla görülmüştür (14). Beyinde hipotalamus ve bununla ilişkili olan frontal korteks ve limbik sistem aktiviteleri obez ve normal bireylerde farklılık göstermektedir.

GİS mikrobiyomunun insan vücudunda yağlanma ile ilişkili olabileceğine ilişkin hipotezler mevcuttur. Bağırsak florasında düşük *Prevotella/Bacteroides* bakteri oranlarına sahip bireylerin kalori kısıtlaması ve yüksek fiber diyeti ile yüksek bakteri oranı olan bireylerden daha çok kilo verebildiği belirtilmiştir (15).

GİS kaynaklı hormonlar iştahı artırıp azaltarak gıda alımına etki ederler. Ghrelin, neuropeptit y, orexin-A ve orexin-B, melanin-concentrating hormon (MCH) iştah artırıcı etkiye sahip hormonlardır. GLP-1, CCK, pankreatik polipeptit, peptit YY iştahı azaltıcı etki gösteren hormonlardır.

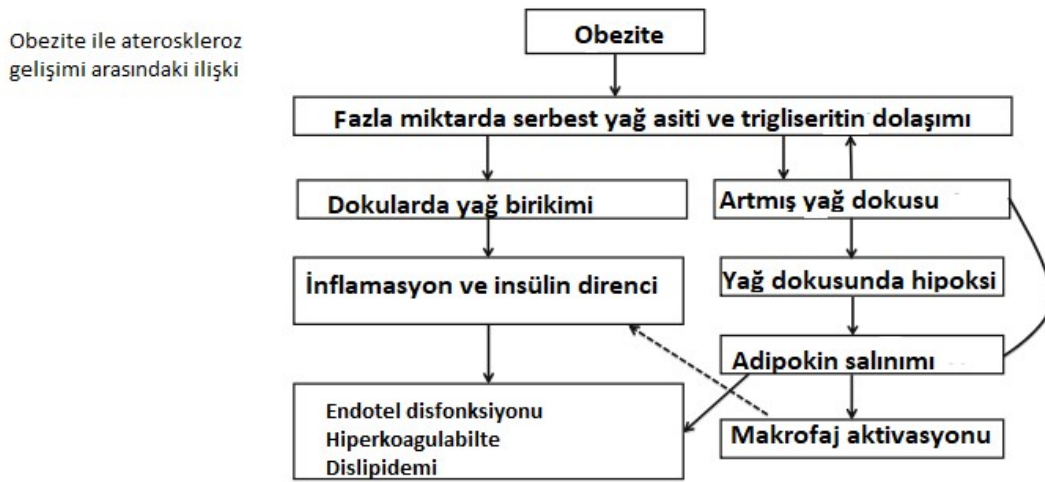
2. Obezite ile İlişkili Hastalıklar

2.1 Koroner Arter Hastalığı

Obezite birçok hastalıkta olduğu gibi kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişiminde ve mortalitesinde bağımsız risk faktörüdür. Diğer metabolik ve inflamatuvar süreçlere benzer şekilde ateroskleroza yatkınlık oluşturur (16). Birçok geniş epidemiyolojik çalışmada obezite ile KVH arasında ilişki olduğu saptanmıştır. ABD'de 10. 000 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada BKİ>32 kg/m² olan kadınlarda BKİ<19 kg/m² kadınlara göre 4 kat daha fazla KVH hastalığına bağlı ölüm olduğu gösterilmiştir (17). ABD 'de NHANES çalışmasında 14 yıl boyunca takip edilen 1 milyon kişide BKİ' nin KVH üzerinde prediktif değeri olduğu belirtilmiştir (18). Yağlanmanın bölgesel dağılımı özellikle bel-kalça oranı ile tayin edilen abdominal obezitenin erken dönem ateroskleroza yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir (19). Fazla miktarda abdominal viseral yağ dokusu insülin direnci, trigliserit ve apoprotein B yüksekliği, düşük yüksek dansiteli lipoprotein (high density lipoprotein=HDL)

kolesterol, yüksek düşük dansiteli lipoprotein (low dansity lipoprotein=LDL) kolesterol gibi protromboza yatkınlık oluşturarak ateroskleroza öncülük eder .

Vücutta adipoz doku endokrin organ görevi görür. Genel olarak adipoz dokudan salgılanan adipokinler yararlı (adiponektin ve omentin) ve toksik (TNF- α , IL-6, plasminojen aktivatör inhibitör -1, lipokalin-2, leptin, visfatin, vaspin ve resistin) olarak 2 gruba ayrılarak sınıflandırılabilir. Toksik adipokinler özellikle abdominal obezitede seviyelerini artarak inflamasyonu tetikler (20) (Şekil-1).



Şekil-1: Obezite ile ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki (21)

Epikardiyal yağ dokusu kalbi çevreler ve koroner arterler ile yakın ilişkilidir. Bu yağ dokusu koroner arter hastalığı olan bireylerde makrofaj infiltrasyonu, aterojenik ve inflamatuvar adipokinlerin salınımına neden olur (22). Artmış epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve hacmi; koroner arter hastalığı ve koroner arter kalsifikasyonun düzeyinin ileri olması ile ilişkilidir (23). Aynı zamanda epikardiyal adipoz doku miktarı semptomu olmayan koroner arter hastalıklı bireylerde nekrotik doku plağı yüzdesi ve kalbin mikrovasküler disfonksiyonu ile ilişkilidir (24).

2.2 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) kanda glukoz yüksekliği ile seyreden bir hastalıktır. Birkaç farklı diyabet türü bulunmaktadır. Tip 1 DM, tip 2 DM,

gestasyonel DM ve diğler spesifik diyabet tipleri olarak sınıflandırmak mümkündür (25). Tüm diyabet türleri içinde tip 2 DM sıklığı yaklaşık %85 tip 1 DM sıklığı %10 ve diğler DM türleri %5 i oluşturmaktadır. 20 ile 79 yaş grubu arasında DM sıklığı tüm dünyada yaklaşık %10,5 olarak görölmektedir (25).

Tip 2 DM' un en bilinen risk faktörü kilolu veya obez olmaktır. Tip 2 DM hastalığı ile takip edilen hastaların %90'ı kilolu veya obez bireylerdir (26). Özellikle abdominal bölgede depolanan adipoz doku tip 2 DM' ye ve ateroskleroza en çok sebep olmaktadır. Abdominal bölgedeki adipoz dokudan salgılanan TNF- α , Leptin gibi proinflamator sitokinler ve kanda artmış non esterifiye yağ asitleri DM gelişimine neden olmaktadır. Adipoz dokudan salgılanan hormonlar vücutta insülin direncine de neden olmaktadır.

Vücutta 3 tip yağ hücresi mevcuttur. Beyaz, kahverengi ve bej olarak isimlendirilmişlerdir. Beyaz yağ hücrelerinden salınan hormonlar leptin, resistin, retinol bağlayıcı protein-4 ayrıca sitokin olarak salınan TNF- α ve IL-6 insülin sinyal yollarını düşük dereceli inflamasyona sebep olarak etkilemektedir (27-28). Yağ hücrelerinden salgılanan serbest yağ asitleri hücre içinde nükleer Kappa-B aktivasyonu sağlayarak sitokin salınımına neden olur (29). Düşük dereceli inflamasyon sonucu insülin fosforilasyon yolları etkilenecek DM'ye neden olur (30).

2.3 Solunum İlişkili Uyku Hastalıkları

Obezite sonucu gelişebilen obstrüktif uyku apnesi (OSA) ve obezite hipoventilasyon sendromu (OHS) tekrarlayan hava yolu darlığı sonucu gelişir (31). Bu hastalıkların gelişmesindeki temel sebep obez bireylerdeki uyku halinde gelişen hipoventilasyondur. Obez bireylerde farenks ve göğüste biriken fazla yağ dokusu mekanik yük oluşturarak üst solunum yolunda daralma ve obstrüksiyona neden olur. Obstrüktif uyku apnesinde (OSA) geçici fakat aralıklı apne veya tidal volümde azalma gelişir. Bu hastalar gün içinde uykululuk, konsantrasyon güçlüğü, horlama, kötü uyku kalitesi gibi şikayetlerle başvururlar (31). BKİ 40 kg/m² ve üzeri olan hastaların %50'sinde

OSA görülmüştür (32). OSA erkeklerde daha yaygındır. Bu durum üst solunum yolunun anatomik farklılığı ve kraniofasyal morfolojideki farklılıklara bağlı olduğu düşünülmektedir (33). Obezite hipoventilasyon sendromu (OHS) daha önceden bilinen adı ile Pickwickian Sendromu obezite, gün içinde hiperkapni (parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO_2) >45 mmHg ve hipoksi (parsiyel oksijen basıncı (PaO_2) <70 mmHg ile seyreden diğer hipoventilasyona sebep olan durumların dışlanması ile tanı konulan hastalıktır (34). OHS tanılı hastaların yaklaşık %90'ı OSA'ya da sahiptir (35). OHS de görülen gün içindeki hipoventilasyon ile ilgili farklı hipotezler mevcuttur. Obezite nedenli bozulmuş solunum gücü, leptin direncinin santral hipoventilasyona sebep olması ve akut hiperkapniye karşı gelişen kompasatuvar mekanizmanın bozulması ön planda düşünülen hipotezlerdir (36).

2.4 Gastro Özefajiyal Reflü Hastalığı

Gastro özefajiyal reflü hastalığı (GÖRH) gastrik içeriğin özefagusa geçmesi sonucu gelişen mukozal yaralanma ve inflamasyon ile seyreden hastalıktır. Obezite, GÖRH ve onunla bağlantılı olan Barret özefagus ve özefajitin sebebi olarak kabul edilir. Yapılan çalışmalarda obez bireylerde yanma ve rejurjitasyonun 2-2,5 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (37). Alt özefajial sfinkter anti-reflü mekanizması için önemli rol oynar. Normal bir insanda özefagus ile mide arasındaki basınç farkı 10 mmHg dir (5 mmHg intratorasik basınç ve 5 mmHg intragastrik basınç). Bu basınç farkı insprium sırasında artar. Diyafram inspiryum sırasında alt özefajial sfinktere dıştan bası yaparak basınç farkını artırır ve eksternal sfinkter görevi görür. Alt özefagus sfinkterinin geçici gevşemesi normal kilolu bireylerde görülebileceği gibi kilolu ve obez bireylerde özellikle yemek sonrası postprandiyal dönemde daha sık gözlemlenen bir durumdur (38). Alt özefagus sfinkterinin geçici gevşemesi sıklığı BKİ ve bel çevresi ile orantılıdır (38). Obez bireylerde alt özefagus sfinkterindeki gevşeme sonucunda distal özefagusa asit maruziyeti ve reflü sıklığı artar.

Diğer bir patofizyolojik sebep ise obez bireylerde artmış intraabdominal basınçtır (39). Bu durum gastro- özefajiyal basınç farkının azalmasına sebep olarak GÖRH oluşumunu kolaylaştırır. Artmış intraabdominal basınç hiatal herni oluşumunu da artırır (40).

Obez bireylerdeki yüksek kalorili besin tüketimi mide boşalmasını geciktirir ve alt özefagus sfinkteri dinlenme basıncı için gerekli tonusu bozar. Ayrıca obezite meydana gelen hormonal değişiklikler; anti- inflamatuvar özeliği olan adiponektin azalması veya pro-inflamatuvar özeliği olan leptinin ve diğer sitokinlerin artması eroziv özefajit ve Barret özefagus gelişimi ile de ilişkili olabilmektedir (41).

2.5 Hipertansiyon

Artmış adiposite, yani daha yüksek BKİ, yüksek kan basıncı ile güçlü bir ilişki gösterir ve hipertansiyon gelişimine yol açar (42). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1992 yılında 82.473 kadın hemşire arasında yapılan kohort çalışmasında kilo alımı artmış riskle ilişkilendirildi; 5.0 ila 9.9 kg arası kilo alan kadınlarda hipertansiyonun rölatif riski 1,7 ve $\geq 25,0$ kg kilo alanlarda 5,2 olarak bulunmuştur (42).

Obezitenin neden olduğu kan basıncındaki yükselme, başlangıçta kalp debisinde artış ve nispeten artmış sistemik vasküler direnç (SVD) ile ilişkilidir (43). Ayrıca obez bireylerde renin antiyotensin aldosteron sistem aktivitesinin artmış olduğu görülmüştür (44). Obez bireylerde kan basıncının artmasına neden olan birkaç farklı etiyolojik neden bulunmaktadır.

***Renal hasar sonucu hipertansiyon gelişimi:** Böbrek tübüllerden sodyum reabsorbsiyonu artması basınç natriürezini bozar ve obezite ile ilişkili hipertansiyonun başlamasında önemli bir rol oynar (45). Anormal böbrek fonksiyonunun sebepleri arasında böbreklerin etrafında ve içindeki yağlar tarafından mekanik olarak sıkıştırılma, renin-angiotensin-aldosteron sisteminin aktive edilmesi ve artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonu bulunabilir. Sistemik kan basıncının artması ve glomerüler hiperfiltrasyon sonrasında böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalığı meydana gelir.

***Hiperinsülinemi ve insülin direnci:** Obezite ile ilişkili hipertansiyonun gelişiminde insülin direncinin merkezi bir rolü olduğu düşünülmektedir. Hiperinsülinemi ve obezite sonucu endotel fonksiyon bozukluğu (46), angiotensin II reseptörlerinin yukarı regülasyonu ve azalmış kalp natriüretik peptit (47) yoluyla kan basıncını artırabilir.

***Uyku apne sendromu ilişkili hipertansiyon:** Uyku apnesi sendromunun (UAS) normal uyku sırasında kan basıncının azalma paterninin eksikliğiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir (48).

***Leptin ilişkili hipertansiyon:** Leptinin özellikle artmış sempatik aktivite yoluyla obeziteyle ilişkili hipertansiyonda rol oynayabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (49).

2.6 Polikistik Over Sendromu

Polikistik Over Sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda genellikle obezite ile ilişkilendirilen bir durumdur (50). PKOS, üreme çağındaki kadınları etkileyen en yaygın endokrin durumdur. Yaygınlığı çalışmalara göre değişmekle birlikte, premenapozal kadınlarda %6-10'u olarak tahmin edilmiştir (51). PKOS tanısı için Rotterdam kriterleri belirlenmiştir. Rotterdam kriterlerine göre oligoanovulasyon, hiperandrojenizm, polikistik over görünümünden en az ikisinin olması PKOS tanısı için yeterlidir.

PKOS'ta klinik olarak oligomenore ve hiperandrojenizm ile karakterize edilir; aynı zamanda obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi, yağlı karaciğer ve obstrüktif uyku apnesi gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin sıklıkla eşlik ettiği bir durumdur (52). Kiloya alma ve obezite, genetik yatkınlığı olan çoğu kadında PKOS'un ortaya çıkması için önemli önkoşullardır. PKOS, insülin direnci ile ilişkilidir (52). İnsülin direnci hiperinsülinemiye yol açar. İnsülin, overin teka hücrelerinde kognadotropik etkilere sahiptir ve luteinizan hormon (LH) ile sinerjistik etkileşim içindedir (53). İnsülin ve LH birlikte artması ovaryen androjen biyosentezini artırır (54). Artmış insülin aynı zamanda preantral foliküllerin de gelişmesine neden olur (55). İlaç tedavisi

veya kilo kaybı ile PKOS'ta insülin duyarlılığının iyileştirilmesi (buna bağlı olarak serum insülin seviyelerinin düşmesi), metabolik profilin, ovulasyon fonksiyonunun, menstrüel döngünün ve fertilitenin iyileşmesine neden olur.

2.7 Kanser

Obezite hepatoselülerkarsinom (HCC), özofagus adenokarsinomu, endometrial, safra kesesi ve böbrek kanseri dahil olmak üzere çeşitli kanser türleri için önemli bir risk faktörüdür (56). Artmış BKİ'nin ayrıca kolorektal, meme, pankreas ve tiroid kanseri riskini arttırdığı belirlenmiştir (56). Ulusal Kanser Enstitüsüne göre, ABD'de kadınların yaklaşık %7'sinde ve erkeklerin %4'ünde obeziteye bağlı olarak kanser vakalarının meydana geldiği tahmin edilmektedir, bu oran endometrial kanseri ve özofagus adenokarsinomu için %40'a yükseldiği bildirilmiştir (57). Ayrıca obez bireylerde tedaviye yanıtın ve prognozun kötü olduğu görülmüştür. Obezite ile kanser arasındaki bağlantının temelindeki moleküler mekanizmalar karmaşıktır. Artmış lipid birikimi, inflamatuvar süreçler, insülin direnci ve adipokinlerin, obeziteye bağlı kansere katkıda bulunabileceği kabul edilmiştir (58). Obezitede mevcut olan kronik düşük düzey inflamasyon kanser başlangıcı ve ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir. Makrofajlar, özellikle yağ dokusu makrofajları, bu inflamatuvar süreçte önemli rol oynar (58). Kronik olarak aktive olan makrofajlar; TNF- α ve IL-6 gibi sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri üretir, bu da hücre proliferasyonunun artmasına ve tümör büyümesinin hızlanmasına neden olur (58).

Çoğu obez bireyde insülin direnci ve bununla ilişkili hiperinsülinemi ile birlikte insüline benzer büyüme faktörü 1 (IGF-1) üretimi artmaktadır. Bu durum kanserin gelişiminde önemli bir rol oynar. Obezitedeki hiperinsülinemi, IGF-1 üretiminin yukarı regülasyonuna ve insülin reseptörü substrat-1'in (IRS-1) aktivasyonuna yol açar. Bu molekül ve sinyal yolları arasında mitojen-aktive protein kinaz (MAPK) ve fosfatidilinozitol-3 kinaz (PI3K)/ Akt yer alır. Bu yollar, hücre proliferasyonunun indüksiyonu ve hücre apoptozunun inhibisyonu yoluyla kanser gelişiminde önemli bir rol oynar (59).

Obez bireylerde, artmış leptin ve azalmış adiponektin düzeylerinin ve artmış leptin-adiponektin oranının tümör ilerlemesi ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir (59). Leptin, insülin reseptörü substrat (IRS) fosforilasyonunu ve fosfatidilinozitol-3 kinaz (PI3K/Akt) aktivasyonunu indükleyebilir, böylelikle kanser oluşumuna neden olabilir (58). Leptinin tersine adiponektin, kolon, prostat, endometrium ve meme kanserlerinde apoptozu indükleyerek ve G1 hücre döngüsünü durdurarak tümör oluşumunu engelleyebilir (58).

2.8 Hiperlipidemi

Lipit metabolizması ile ilgili anormallikler obez insanlarda sıklıkla görülmektedir. Genelde obez insanlardaki lipit anormallikleri yüksek serum trigliserit, VLDL, apoprotein B (APO B) ve düşük HDL-C kolesterol olarak görülmektedir (60). LDL kolesterol seviyesi normal ya da hafif yükselmiş olarak görülür (60). BKİ arttıkça lipit düzeyindeki anormallikler artmaktadır. Obez insanların yaklaşık %60-70 kilolu insanların yaklaşık %50-60'ında lipit profilinde anormallikler görülmektedir (60). Obezite ile ilişkili artmış kardiyovasküler hastalıkların görülmesinde lipit profilindeki anormallikler sebep olmaktadır. Obezitede gelişen insülin direnci bağı olarak insülin aktivitesi bozular. Yağ dokusunda insülin yeterince etki gösteremediği için trigliserit yıkımı sonucunda artan miktarda serbest yağ asidinin karaciğere taşınması gerçekleşir (60). Karaciğerdeki ikinci yağ asidi kaynağı yeni sentezlenen (de novo) yağ asitleridir. Birçok çalışma, obez hastalarda karaciğerde yağ asidi sentezinin arttığını göstermiştir (61). Karaciğer, karbonhidrat metabolizmasındaki insülin etkilerine dirençli olabilirken, lipid sentezini uyarıcı insülin etkilerine karşı duyarlı kalmaktadır. Üçüncü yağ asidi kaynağı, karaciğer tarafından trigliserit açısından zengin lipoproteinlerin alınmasıdır. Çalışmalar, obezitede bağırsakta yağ asidi sentezinin arttığını ve şilomikronların artmış salgılanmasını göstermiştir (62). Bu üç yoldan gelen karaciğerdeki yağ asidi artışı, karaciğerde trigliserit sentezinin artmasına yol açarak VLDL'nin oluşumunun artmasına ve salgılanmasına neden olur. Aynı zamanda insülin direnci sonucu lipoprotein lipaz aktivitesi bozular trigliserit zengin lipoproteinlerin artışına sebep olur.

Adipoz dokudan salınan adiponektin lipid metabolizmasını düzenler. Adiponektinin dolaşımdaki seviyeleri obez olan bireylerde düşer (63). Azalmış adiponektin düzeyleri, serum TG düzeylerinin yükselmesi ve HDL-C düzeylerinin düşmesi ile ilişkilidir (63). Obezitede yağ dokudan salınımı artan IL-1 ve TNF- α lipolizi uyararak dolaşımdaki serbest yağ asitini artırır ve trigliserit düzeyinin artmasına neden olur. Aynı zamanda IL-1 ve TNF- α HDL sentezinde yer alan APO A-1 sentezini azaltarak HDL sentezinin azalmasına neden olur (64).

3. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ve Fibrozis-4 Skoru

NAYKH karaciğerde fazla miktarda (minimum hepatositlerin %5'inde) alkol tüketimi ve yağlanmaya sebep olabilecek ilaç kullanımı olmadan yağ birikimi olmasıdır. NAYKH 2 alt gruba ayrılır. NAYK ve non alkolik steatohepatit (NASH). NAYK' da karaciğer yağlanması görülür fakat hepatoselüler hasar yoktur. NASH' de ise karaciğer yağlanması yanı sıra hepatosit hasarına neden olan inflamasyon ve bazen eşlik eden fibrozis görülür (65). NAYKH' da hastalık çok yavaş progresyon gösterirken NASH 'de ise siroza kadar ilerleyen histopatolojik değişiklikler görülür (65). NASH ile takip edilen hastaların yaşam süreleri kısa ve genellikle kardiyovasküler veya karaciğer ilişkili hastalıklar sonucu ölürlere (65). NAYKH genellikle metabolik sendrom ile ilişkilidir. Metabolik sendrom birbiri ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörü olabilecek birkaç hastalığın bir arada görülmesidir. Bu hastalıklar obezite, insülin direnci, tip 2 DM dislipidemi ve arteriyel hipertansiyondur. Obezite ve tip 2 DM NAYKH hastalarında ileri düzeyde karaciğer fibroz ve sirozu öngören faktörlerdir (66).

3.1 Epidemiyoloji

Dünyada non alkolik yağlı karaciğer hastalığının sıklığı %6 ile %35 arasında değişmektedir (medyan %20). ABD' de ise farklı çalışmalarda hastalık sıklığı %10 ile %46 arasında değişmektedir (67). NHANES

çalışmalarında NAYKH'nın sıklığının arttığı gösterilmiştir: 1988-1994 yılları arasında yapılan çalışmada sıklık %5,5 ;1999-2004 yılları arasında yapılan çalışmada sıklık %9,8 ve 2005-2008 yılları arasında yapılan çalışmada sıklık %11 olarak artma eğilimindedir (67).

Ülkemizde NAYKH sıklığına ilişkin geniş çaplı epidemiyolojik çalışma bulunmamaktadır. Belirli gruplarla yapılan çalışmalara göre prevalans erişkinlerde %19,8-%42 genç erişkinlerde %10,6-%23,2 bulunmuştur. Tüm toplum için tahmin prevalansın en az %20 düzeyinde olduğu düşünülmektedir (68).

3.2 Patofizyoloji

NAYKH patogenezi tam olarak bilinmemektedir. En çok kabul edilen teoriye göre insülin direnci karaciğerde yağlanmaya sebep olan en önemli faktördür (69). Birkaç metabolik yolak NAYKH gelişimine neden olabilir (70):

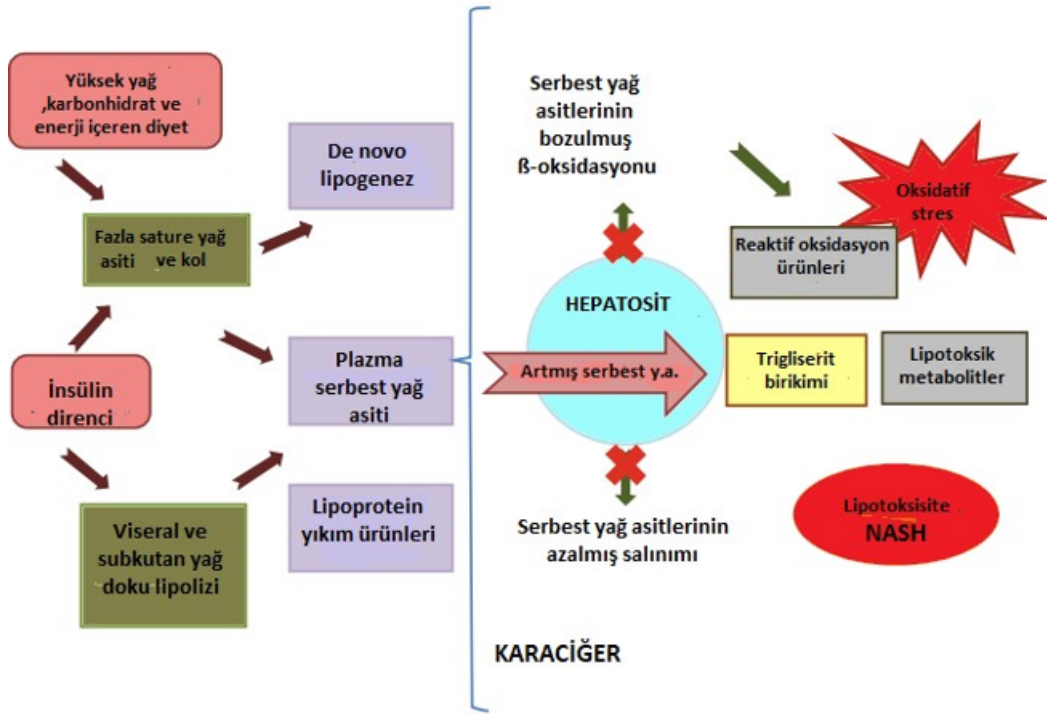
*Artmış lipolize bağlı olarak karaciğere fazla miktarda serbest yağ asidi taşınması

*Fazla yağlı diyet ile alınan serbest yağ asitlerinin karaciğere taşınması

*Karaciğerde serbest yağ asitlerinin β - oksidasyonun bozulması

*Karaciğerde artmış de-novo lipogenez

*Çok düşük dansiteli lipoprotein (very low density lipoprotein =VLDL) sentezi veya azlığından dolayı karaciğerden serbest yağ asitlerinin salınımının azalması



Şekil-2: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişimi (71)

Obez bireylerde fazla hepatik yağ depolanması mitokondrial β -oksidasyonunu tetikler. Bu durum mitokondriyal enerji yakımı bozulana kadar devam eder (72). Artmış β -oksidasyon sonucu elektron transport zincirine fazla miktarda elektron akışı olur bu da reaktif oksijen radikallerinin artmasına neden olarak mitokondride disfonksiyona sebep olur (73). Reaktif oksijen radikallerinin artması oksidatif stresi oluşturur ayrıca mitokondriyal disfonksiyon gelişmesi nedenli ATP, NAD yetersizliği gelişir sonucunda hücre ölümü meydana gelir. Oksidatif stres sonucunda inflamatuvar sitokin salınımı, polimorfonükleer lökositlerin göçü, hiyalin cisimciklerin oluşumu, karaciğer parenkiminde kollojen sentezi ve fibrosis gelişimi tetiklenir (Şekil-2). Bu değişiklikler, NASH'ı karakterize eden karaciğer hasarının artmasına yol açar, bu siroza ve aynı zamanda HCC'ye ilerleyebilir. Artan proinflamatuvar sitokinlerin üretimi, özellikle TNF- α ve IL-1 ve IL-6, periferik ve hepatik insülin direncinin başlangıcına katkıda bulunur. Bu, karaciğer parankiminde yağ infiltrasyonunun artmasına neden olur ve daha fazla doku hasarına neden olan bir kısır döngü oluşturur (74).

Adipoz dokuda ve iskelet kasında insülin direnci, adipöz dokuda lipid oksidasyonunu artırır ve bu nedenle non esterifiye yağ asidi (NEFA)'ların karaciğere girişini artırır. Hepatositlerde diaçilgliserol (DAG) arttığında, insülin reseptör substratı 2 (IRS-2) nin tirozin fosforilasyonu azalır. Hem IRS-2'nin hem de fosfatidilinositol 3-kinazın (PI3K) bozulmuş aktivitesi, karaciğerde artmış glukoz sentezine yol açar (75).

İnsülin direnci, insülin reseptörlerinin uygun şekilde fosforile edilmediği veya sinyal iletiminin bozulduğu durumlarda meydana gelir. Bazı proinflamatuvar sitokinler, TNF- α gibi, Janus kinaz (JAK) yollarının inhibisyonuna neden olur, bu da insülinin glukoz taşıyıcılarının (GLUT) sentezi ve hücre zarından içeri glukoz taşınması için aktive olmasına izin vermez (75).

Leptin, adipositler tarafından başlıca sentezlenen bir peptid hormondur ve besin alımı, enerji durumu, hormonlar ve genel inflamatuvar durum tarafından salınımı düzenlenir (76). Leptin, iştahı azaltmak için hipotalamus üzerinde etki eder; yağ asidi oksidasyonunu artıran yolları uyarır, lipogenezi azaltır ve karaciğerde kaslarda yağın ektopik birikimini azaltır. Leptin, insülin ve glukagon salınımını düzenleyerek glukoz homeostazına katkıda bulunur ve obezite gibi yüksek enerji durumlarında hiperleptinemi gözlenir. Leptin seviyesi proinflamatuvar sitokinler (örn. IL-1, TNF- α) ve enfeksiyonlara yol açan uyarılar (lipopolisakkarit [LPS]) tarafından artırılır (77). İnsülin direnci, plazmadaki yüksek leptin konsantrasyonlarıyla ilişkili gibi görünmektedir; bunun, yağ dokusundaki düzeylerinden bağımsız olarak geliştiği görülmüştür. (78). Dolayısıyla, leptin, insülin direncine, steatozun gelişimine ve aynı zamanda proinflamatuvar rolünden dolayı hepatik stellat hücreler üzerindeki etkisiyle NASH gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunabilir.

Leptin ve adiponektin, peroksisom proliferatör-aktive edici reseptör (PPAR) adı verilen nükleer reseptör süper ailesini aktive ederek karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu artırabilir (79). PPAR'lar, yağ dokusu ve yağ dokusu olmayan dokularda lipogenez ve lipoliz süreçlerinde önemli rol oynar. Üç tip PPAR tanımlanmıştır: PPAR- α (karaciğer, böbrek, kalp, kas ve yağ

dokusunda bulunur), PPAR- γ (özellikle yağ dokusunda bulunur) ve PPAR- β/δ (beyin, yağ dokusu ve deride bulunur) (80). PPAR- α ve PPAR- γ , yağ asitlerinin oksidasyonu ve sentezi arasındaki dengeyi korumak için birlikte hareket ederler. PPAR- α , karaciğer ve iskelet kasında peroksizomal ve mitokondriyal β -oksidasyonda rol alan genlerin ekspresyonunu düzenler. PPAR- γ , adipogenezin önemli bir düzenleyicisidir, fazla kalorilerin yağ hücrelerinde birikimini belirler ve aynı zamanda yağ dokusunda antiinflamatuvar etkilerde rol alır. Adiponektin, yağ dokusunda PPAR- γ 'ı arttırarak, yağ dokusundaki anti-inflamatuvar etkilerini ve insülin duyarlılığını artırır (81).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, NAYKH ile ilişkili obezitede PPAR- α 'nın düzeyinin azaldığını (79) ve PPAR- γ 'nın arttığını, buna bağlı olarak da yağ asitlerinin oksidasyonundan ziyade lipogenezin arttığını öne sürmüştür. PPAR- α düzeyinin azalması, karaciğerdeki proinflamatuvar sitokinlerin aktivitesini kolaylaştırabilir ve steatozdan NASH'e ilerlemeyi hızlandırabilir (81). Rosiglitazon ve pioglitazon gibi belirli antidiyabetik ilaçlar, yağ dokusunda PPAR- γ agonisti olarak işlev görerek NEFA'ların (non-esterifiye yağ asitleri) salınımını azaltır ve hepatik insülin duyarlılığını düzeltebilir (82).

Yağ dokusundan salınan inflamatuvar sitokinlerden TNF- α hormon duyarlı lipazı uyarak karaciğerde serbest yağ asidi (FFA) girişini artırır. Karaciğerdeki lipid birikimi, nükleer faktör kappa-B Kinaz ve nükleer faktör-kappaB (NF- κ B) gibi transkripsiyon faktörlerini içeren birkaç yolağı aktive eder. Bu yolaklar proinflamatuvar sitokinlerin, örneğin TNF- α ve IL-6'nın gen ekspresyonunu arttırır (83).

Karaciğer sürekli olarak bağırsak mikrobiyotasından türeyen ürünlere maruz kalır ve bu ürünler, karaciğerde toll benzeri reseptör 4 (TLR-4)'ü aktive eder. Bu durum, karaciğer inflamasyonu, fibrozis ve HCC ile ilişkilendirilmiştir (84). Mikrobiyota ile artan karaciğer yağ depolaması arasındaki ilişkiyi açıklamak için farklı teoriler mevcuttur. Karaciğer, mikroorganizmalara ve endotoksinlere karşı ilk savunma hattını oluşturan makrofajlar, dendritik

hücreler ve doğal öldürücü (NK) T hücreleri içerir. Toll benzeri reseptörler (TLR), karaciğer hücrelerinde bulunan patojen ilişkili moleküler (PAMP'lar) ve endojen ligandlarda bulunan hasar ilişkili molekülleri (DAMP'lar) tanır ve adaptif bağışıklık yanıtı kaskadını başlatır. Bu süreç, proinflamatuvar genlerin (örneğin TNF- α , IL-6 vb.) aktive edilmesiyle sonuçlanır (85). En bilinen patojen ilişkili molekül (PAMP), gram-negatif bakteri hücre zarında bulunan lipopolisakkarit (LPS)'dir. Bir deneysel çalışmada, yüksek yağ içeren diyetin 4 hafta boyunca uygulanmasının ardından lipopolisakkarit (LPS) konsantrasyonları yükselmiş ve sonrasında, açlık glisemisi, insülinemi, inflamasyon belirteçleri, karaciğer triaçilgliserol (TAG) içeriği ve karaciğer insülin direncinin artışı ile takip edilmiştir (85).

3.3 Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Laboratuvar ve Klinik Bulguları

NAYKH tanısında görüntüleme yöntemleri ve histopatolojik örnekleme ön planda yer alır. NAYKH hastalarının en yaygın laboratuvar bulgusu, serum aminotransferaz konsantrasyonlarında hafif veya orta derecede yükselmedir. Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) oranı (AST/ALT) genellikle 1'den düşüktür, ancak bu oran karaciğer fibrozisi ilerledikçe artar.

NAYKH teşhis etmek için altın standart karaciğer biyopsisidir. Fakat maliyetli ve invaziv bir işlemdir. Bu nedenle, teşhis, tedavi veya prognoz açısından fayda sağlayacak hastalarda yapılmalıdır. Ayrıca karaciğerin sadece küçük bir bölümü biyopsi ile değerlendirilebilir ve bu durum biyopside yeterli karaciğer dokusunun değerlendirilememesi ve biyopsiyi inceleyen kişilere göre farklılık göstermesine neden olabilir. Bu sorunlar, mevcut karaciğer fibrozisinin miktarını tahmin etmek için invazif olmayan yöntemlerin geliştirilmesine yol açmıştır.

Fibrozis için invazif olmayan testlerin genel olarak iki kategorisi bulunmaktadır: Serolojik test panelleri ve görüntüleme incelemeleridir. Görüntüleme yöntemleri arasında en çok kullanılanları: FibroScan ve FibroTesttir. FibroScan, yüksek teşhis doğruluğu sağlamasına rağmen

yüksek maliyeti nedeniyle uygulama alanı sınırlı kalan invazif olmayan bir tanı yöntemidir. FibroTest, kronik karaciğer hastalıklarında fibrozisi öngörme için yaygın olarak kullanılan bir biyobelirteçtir; ancak akut hepatit, akut hemoliz, inflamasyon veya ekstrahepatik kolestaz gibi durumlar tarafından etkilenebilir. Alternatif olarak, rutin laboratuvar parametrelerine dayalı olup hepatik fibrozis 4 (FİB-4) skoru, NAYKH fibrozis skoru (NFS) ve BARD skoru gibi invazif olmayan fibrozis skorlama sistemleri, NAYKH'de ileri düzey fibrozis öngörmek için potansiyel olarak ideal araçlar olarak kabul edilir (86). FİB-4 skoru başlangıçta hepatit C virüsü ve insan bağışıklık yetmezliği virusü (HIV) ile birlikte etkilenen hastalarda test edilmiş olsa da, daha sonra diğer kronik karaciğer hastalıklarında ileri düzey fibrozis değerlendirmesinde kullanılmıştır (87).

3.4 Fibrozis-4 Skoru

FİB-4 skoru karaciğerdeki fibrozisi göstermede güvenilir ve noninvaziv bir yöntem olarak kullanılmaktadır. NAYKH, hepatitler ve kronik karaciğer hastalıklarında FİB-4 skoru yükselmektedir (88). Bu skorun düşük olması (<1,3) fibrozis riskini %90 dışlamakta 1,3-2,67 olması orta, >2,67 olması ise yüksek derecede fibrozis riskine işaret etmektedir. FİB-4 skoru yaş ile AST çarpımının; platelet ile ALT çarpımının kareköküne bölünmesi ile elde edilir (88).

4- Nötrofil Lenfosit Oranı ve Platelet Lenfosit Oranı

Tam kan sayımı sistemik inflamasyon ile seyreden birçok hastalığın tanı ve takip sürecinde hızlı ve ucuz bir laboratuvar parametresidir. Son zamanlarda, NLO ve PLO, sistemik inflamasyonu öngörmek için kullanışlı biyobelirteçler olarak ortaya çıkmıştır (89). Bu belirteçlerin inflamasyon, birçok kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabetik nefropati ile takipli hastalarda anlamlı olarak yükseldiği görülmüştür (90). Bağışıklık sistemi unsurları olan nötrofiller, lenfositler ve trombositler, inflamasyonun

kontrolünde rol oynarken, aynı zamanda inflamasyona bağlı değişikliklere uğrarlar.

Patolojik koşullar altında, nötrofiller belirgin fenotipik ve fonksiyonel profillere sahip farklı alt gruplara farklılaşabilirler. Birçok çalışma, nötrofillerin hem innate hem de adaptif immunregülatuar cevaplara etki eden faktörler olarak hareket ettiğini göstermiştir. Nötrofiller, inflamasyon ve immün cevap sırasında görev aldıkları gibi enfeksiyon, otoimmünite ve kanser gibi çeşitli iltihabi bozuklukların patogenezi içinde de rol oynarlar. Nötrofiller, trombositler gibi immün olmayan hücre tipleriyle etkileşimin yanı sıra monositler, makrofajlar ve doğal öldürücü (NK) hücreleri gibi innate immün sistem hücreleriyle; T ve B hücreleriyle veya ilgili alt gruplar gibi adaptif bağışıklık hücreleriyle, in vitro ve in vivo olarak etkileşimler kurabilmektedir (91).

Kanser hastaları üzerine yapılan çalışmalarda tümör çevresindeki birçok hücre, nötrofil kemotaktik maddeler salgılama yeteneğine sahiptir ve tümör bölgesine çekilen nötrofiller kanser hücresi göçünü ve invazyonunu destekleyebilir gibi görünmektedir. Artan kanıtlar, tümör dokusundaki nötrofiller varlığının kötü prognozla ilişkilendirilebileceğini göstermektedir (92).

Yapılan çalışmalarda ciddi travma ve sepsis durumlarında immün fonksiyonlarda bozulma görüldüğü bildirilmiştir (93). Vücutta tetiklenen apoptoz mekanizması ile lenfosit kaybı olduğu görülmüştür (94). Aynı şekilde apoptoz sonucu nötropeni de geliştiği fakat bunun geçici ve kısa sürdüğü daha sonrasında nötrofil geliştiği bildirilmiştir (95). Artan NLO'nun sepsis ve inflamasyon göstergesi olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Trombositler, arteriyel ve venöz trombozlar ile aterosklerotik komplikasyonlarda önemli bir rol oynarlar. PLO ile ilgili malignite hastaları üzerinde yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Tedavi öncesi yüksek PLO' su olan maligniteli hastaların stereotaktik radyasyon tedavisinden sonra daha kısa bir genel sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir (96).

Morbid obez hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada 6 ay boyunca takip edilen bireylerde kilo kaybının trombosit sayısında ve PLO önemli azalmalarla ilişkilendirildiği belirlenmiştir. (97). PLO oranı hakkında bazı çalışmalarda 90-210 normal değer aralığı olarak belirtilmiştir (98). Birçok çalışmada ise daha ağır geçen hastalık süreci ve artan inflamasyon ile birlikte değerinin yükseldiği belirtilmiştir (99-101)

NLO aralığı 1 ile 2 arasındadır, yetişkinlerde 3.0'dan yüksek ve 0.7'nin altındaki değerler patolojik olarak kabul edilir (102).

5 -Trigliserit Glukoz İndeksi

İnsülin direncinin belirlenmesi için tanıda altın standart hiperinsülinemik-öglisemik glukoz klemp tekniğidir (103). Fakat bu testin maliyetli olması, uygulanabilirliğini zor ve zaman alıcı olması nedeni rutin kullanımı tercih edilmez (104). İnsülin direnci, plazma glukozu ve trigliseritlerdeki kronik yükseklik ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda hiperinsülinemik öglisemik klemp yöntemiyle ölçülen insülin direncinin TGİ ile korelasyon sağladığı gösterilmiştir (105). Obez bireylerde mevcut olan insülin direnci diyabete yatkınlık ve trigliserit yüksekliğinin normal kilolu bireylere göre farklılık gösterebileceği düşünülmektedir.

TGİ: $\text{Ln (Açlık Trigliserit düzeyi (mg/dL) x Açlık Glukozu (mg/dL) /2}$ formülü ile hesaplanır. TGİ için farklı çalışmalarda farklı eşik değerler bildirilmekle birlikte 4.69 üstü değerler insülin direnci açısından anlamlı olarak kabul edilmiştir (106)

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Örneklem Seçimi

Çalışma için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 11.04.2023 tarih ve 2023-7/33 no'lu kararı ile onay alınmıştır. Çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olup Dünya Tıp Birliği Helsinki bildirgesi kararlarına, hasta hakları yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak yapılmıştır.

Çalışmamıza 01/01/2019-20/03/2023 arasında takip edilen normal kilolu, kilolu ve obez kişiler alındı. Toplam çalışma grubu 300 kişi olarak belirlendi. Hastaların verileri retrospektif olarak Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) aracılığıyla araştırılarak kaydedildi. Çalışmaya 18 yaş ve üstü bireyler BKİ 30 kg/m² ve üstü olan obez, 25-29.9 kg/m² arası olan kilolu ve 18.5-24.9 kg/m² arası olan normal kilolu kişiler dahil edildi. Steroid kullanımı olanlar, nonsteroid antiinflamatuvar kullanımı olanlar, akut enfeksiyon veya obezite dışında enfeksiyonu olanlar, endojen obezitesi (Cushing, akromegali vb) olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan hastaların dosyalarından demografik özellikleri, boy, kilo, beden kitle indeksleri, kan basınçları, sigara kullanım durumları, yandaş hastalıkları, glukoz ve lipid profili, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hs C reaktif protein, nötrofil, lenfosit ve platelet sayıları retrospektif olarak kayıt edildi. NLO, PLO, TGİ ve FİB-4 skoru hesaplandı ve obez, kilolu ve normal kilolu kişilerde karşılaştırıldı.

4. İstatistiksel Yöntem

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile test edildi. Verilerin normal dağılıma uygun olmamasından dolayı iki grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile yapıldı. İki'den fazla grup karşılaştırmaları ise Kruskal Wallis testi ile yapıldı ve anlamlı farklılık

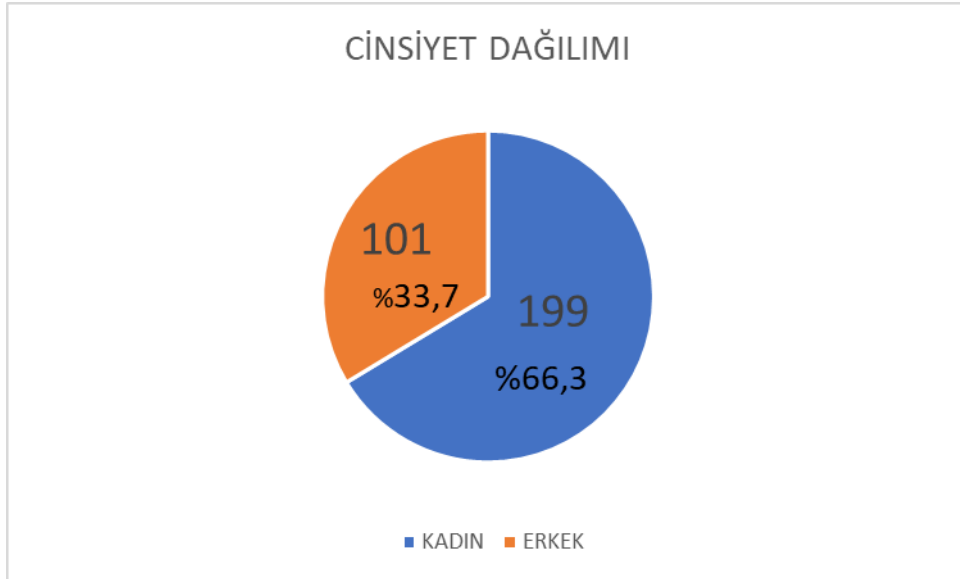
bulunması durumunda Dunn-Bonferroni testi ile ikili karşılaştırmalar için kullanıldı. Non-parametrik test kullanılmasından dolayı Betimleyici değerler medyan(min-max) değer olarak verildi. Kategorik verilerin karşılaştırmasında ki-kare testi, Fisher's exact test ve Fisher-Freeman-Halton testleri kullanıldı. Kategorik veriler frekans ve yüzde olarak betimlendi. Verilerin normal dağılmamasından dolayı değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman sıra korelasyon katsayısı ile incelendi. İstatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi olarak $\alpha=0,05$ alındı. Verilerin analizi SPSS v25 paket programı ile yapıldı.

BULGULAR

1.Tanımlayıcı Bulgular

1.1. Demografik veriler

Tez çalışmasında 101 (%33,7) erkek ve 199 (%66,3) kadın olmak üzere toplam n=300 olgu yer almaktaydı (Şekil-3). Olguların yaşları 22 ile 83 yıl arasında değişmekte ve medyan değeri 51 yıldı.



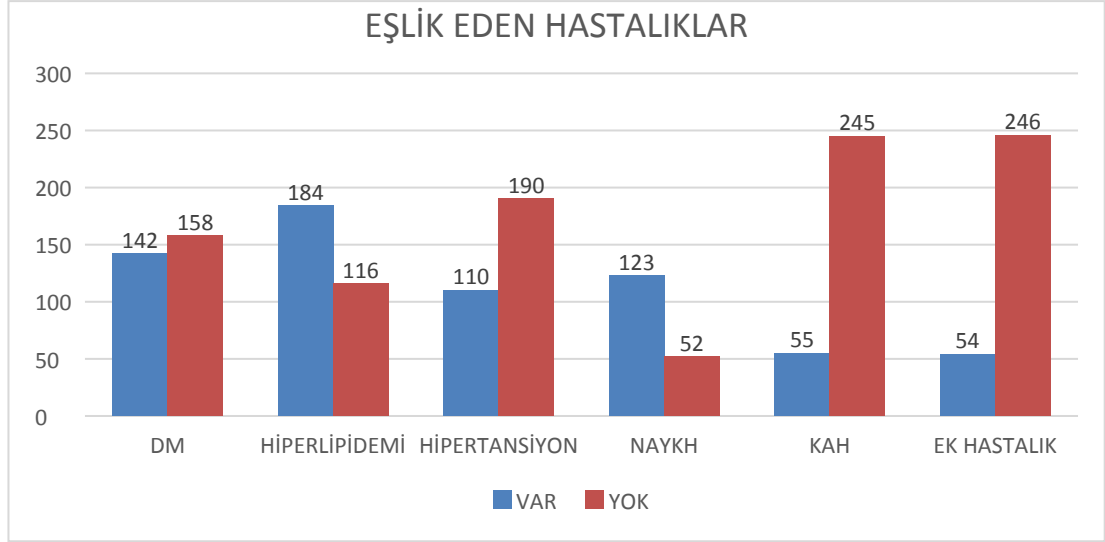
Şekil-3: Cinsiyet dağılımı

1.2 Çalışma Grubundaki Hastaların Komorbiditeleri

Tüm çalışma grubunda en sık eşlik eden komorbid hastalık hiperlipidemi (%61,3) olarak görüldü. Hastaların 142'sinde (%47,3) diabetes mellitus (DM), 110'unda (%36,7) hipertansiyon, 55'inde (%18,3) koroner arter hastalığı (KAH) mevcuttu.

300 kişilik örneklem grubunda görüntüleme yöntemleri ile NAYKH açısından tetkik edilen hasta sayısı 175'ti. Bu kişilerden 123'ünde (%70,3) NAYKH tespit edildi.

Çalışma grubunda eşlik eden diğer ek hastalıklar astım, koah, hipertiroidi, hipotiroidi vb hastalıklardı. Bu hastalıklara sahip kişi sayısı 54 idi ve çalışma grubundaki kişilerin %18'ini oluşturuyordu (Şekil-4).



Şekil-4: Eşlik eden hastalıkların dağılımı

2.Kilo Gruplarına Göre Bulgular

2.1 Kilo Gruplarına Göre Bireylerin Dağılımı

Hastaların BKİ'ne göre çalışma grubu 3 kategoriye ayrıldı. Kilo grupları olarak isimlendirildi.

BKİ 18,5-24,9 kg/m² arası olanlar normal kilolu bireylerdi. Çalışma grubu 60 kişiydi.

BKİ 25-29,9 kg/m² arası olanlar kilolu bireylerdi. Çalışma grubu 74 kişiydi.

BKİ 30 kg/m² ve üstü olanlar obez bireylerdi. Çalışma grubu 166 kişiydi.

Tablo-2: Kilo gruplarına göre yaş ve cinsiyet bakımından homojenitenin karşılaştırılması

		Kilo Grupları			P değeri
		Normal (n=60)	Kilolu (n=74)	Obez (n=166)	
Yaş(yıl)	Medyan(min-maks)	47(22-74)	54(23-72)	51(28-83)	0,074
Cinsiyet	Erkek n (%)	20 (33,3)	31 (41,9)	50 (30,1)	0,204
	Kadın n (%)	40 (66,7)	43 (58,1)	116 (69,9)	

Yaş ve cinsiyet bakımından kilo grupları homojendi.

Normal kilolu grupta cinsiyet dağılımı: 20 kişi erkek (%33,3), 40 kişi kadın (%66,7) dı. Normal kilolu grubun medyan yaşı 47yıldı. Kilolu grupta cinsiyet dağılımı: 31 kişi erkek (%41,9), 43 kişi kadın (%58,1) dı. Kilolu grubun medyan yaşı 54 yıldı. Obez grupta cinsiyet dağılımı: 50 kişi erkek (%30,1), 116 kişi kadın(%69,9) dı. Obez grubun medyan yaşı 51 yıldı (Tablo-2).

2.2 Kilo Gruplarına Göre Laboratuvar Parametreleri

Tablo-3: Kilo gruplarına göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

KİLO GRUPLANDIRMASI							P değeri	İkili karşılaştırma p değeri
	n	Medyan (min-max)	n	Medyan (min-max)	n	Medyan (min-max)		
		Normal 22,83 (18,5-24,9)		Kilolu 27,68 (25,09-29,9)		Obez 37,53 (30,63-63,68)		
Açlık Glukoz (mg/dl)	60	95,5 (55-285)	74	102 (70-293)	166	104 (71-301)	0,032	n-k:0,26 n-o:0,01 k-o:0,07
AST(U/l)	60	17,5(12-31)	74	17,5(10-58)	166	18,0(9-58)	0,320	-
ALT(U/l)	60	15,0 (8-50)	74	18,0 (7-103)	166	18,0 (6-94)	0,009	n-k:0,052 n-o:0,008 k-o:1
Total kolesterol (mg/dl)	60	188(128-389)	74	191,5(104-335)	166	196(87-312)	0,778	
Trigliserit (mg/dl)	60	97,5 (33-376)	74	116 (42-603)	166	138 (39-543)	<0,001	n-k:0,184 n-o:<0,001 k-o:0,076
HDL (mg/dl)	60	55 (28-100)	74	47 (26-89)	166	48 (24-81)	0,003	n-k:0,042 n-o:0,002 k-o:1,0
LDL (mg/dl)	60	114(53-334)	74	115(48-215)	166	120(26-292)	0,497	
CRP (mg/L)	60	2,0 (2,0-6,2)	74	2,0 (2,0-8,0)	156	3,1 (0,7-51,0)	<0,001	n-k:1,0 n-o:<0,001 k-o:<0,001
Platelet 10 ⁹ /L	60	239,4(107,0-529,6)	74	232(101,9-481,0)	166	250,05(48,9-445,0)	0,161	

AST: aspartat aminotransferaz ALT: alanin aminotransferaz HDL: yüksek dansiteli lipoprotein LDL: düşük dansiteli lipoprotein CRP: c reaktif protein

Açlık glukoz, ALT ve trigliserit değeri kilo gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi. Kilo gruplarına göre ikili karşılaştırıldığında normal kilolu ile obezler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmekteydi. Obezlerde normallere göre açlık glukoz, ALT

ve trigliserit değeri daha yüksekti. Normal kilolu ve kilolu arasında, kilolu ile obez arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı (Tablo 3).

HDL değeri kilo gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi. Kilo gruplarına göre ikili karşılaştırıldığında normal kiloluların HDL değeri kilolu ve obezlerden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi. Normal kiloluların HDL değeri kilolulardan ve obezlerden daha yüksekti (Tablo-3).

CRP değeri kilo gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi. Kilo gruplarına göre ikili karşılaştırıldığında normal kilolu ile obezlerde ve kilolular ile obezler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmekteydi. Obezlerin CRP değeri normal kilolulardan ve kilolulardan daha yüksekti (Tablo-3).

2.3 Kilo Gruplarına Göre Skorlama Sistemleri

Tablo-4: Kilo gruplarına göre skorlama sistemlerinin karşılaştırılması

KİLO GRUPLANDIRMASI							P değeri	İkili karşılaştırmalar p değeri
	n	Medyan(mi n-max)	n	Medyan(mi n-max)	n	Medyan(mi n-max)		
	Normal 22,83(18,5-24,9)		Kilolu 27,68 (25,09-29,9)		Obez 37,53 (30,63-63,68)			
NLO	60	1,49(0,63-4,6)	74	1,63(0,81-5,75)	166	1,76(0,73-5,97)	0,16	-
PLO	60	104,55(47,35-233,09)	74	89,55(34,3-262,29)	166	96,62(26,01-225,0)	0,229	-
FİB-4 Skor	60	0,88(0,25-3,36)	74	0,91(0,25-4,49)	166	0,84(0,28-11,16)	0,512	
TGİ	60	4,67 (3,96-5,33)	74	4,71 (1,52-5,52)	166	4,8 (4,13-5,71)	<0,001	n-k:0,117 n-o: <0,001 k-o:0,174

NLO: nötrofil lenfosit oranı PLO: platelet lenfosit oranı FİB-4: fibrozis-4 skoru TGİ: trigliserit glukoz indeksi

NLO PLO ve FİB-4 skorları normal kilolu, kilolu ve obez bireyler arasında anlamlı farklılık göstermemekteydi.

Yalnızca TGİ değeri kilo gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi. Kilo gruplarına göre ikili karşılaştırıldığında normal

kilolular ile obezlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmekteydi. Obezlerde normallere göre TGİ değeri daha yüksekti. Normal kilolular ve kilolular arasında, kilolular ile obezler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. (Tablo 4).

2.4 Kilo Gruplarına Göre Poliklinik Ölçümleri

Tablo-5: Kilo gruplarına göre kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

KİLO GRUPLANDIRMASI							P değeri	İkili karşılaştırmalar p değeri
	n	Medyan(min-max)	n	Medyan (min-max)	n	Medyan (min-max)		
	Normal 22,83(18,5-24,9)		Kilolu 27,68 (25,09-29,9)		Obez 37,53 (30,63-63,68)			
Sistolik K.B.	34	120(95-150)	44	121,5(80-145)	86	130(100-180)	<0,001	n-k: 1,000 n-o: 0,001 k-o: 0,001
Diyastolik K.B.	34	70(50-90)	44	74(50-96)	86	80(60-110)	0,002	n-k: 1,000 n-o: 0,010 k-o: 0,021

Sistolik K.B: sistolik kan basıncı Diyastolik K.B.: diyastolik kan basıncı

Sistolik ve diyastolik kan basıncı değeri kilo gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi. Kilo gruplarına göre ikili karşılaştırıldığında obezlerin kan basıncı değeri normal kilolu ve kilolulardan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi. Obez bireylerin sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri normal ve kilolulardan daha yüksekti (Tablo-5).

3- BKİ ile Labaratuvar ve Poliklinik Ölçümü Arasındaki İlişki

Tablo-6: BKİ ile labaratuvar ve poliklinik değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	BKİ		
	n	r	p
NLO	300	0,084	0,149
PLO	300	0,037	0,523
TGİ	300	0,239	<0,001
FİB4 Skor	300	-0,074	0,204
AST(U/l)	300	0,071	0,220
ALT(U/l)	300	0,152	0,008
Platelet (10*9/L)	300	0,183	0,001
Total Kolesterol (mg/dl)	300	0,091	0,117
Trigliserit (mg/dl)	300	0,249	<0,001
HDL (mg/dl)	300	-0,183	0,001
LDL (mg/dl)	300	0,107	0,063
Sistolik K.B.	164	0,367	<0,001
Diyastolik K.B.	164	0,270	<0,001
CRP (mg/L)	290	0,441	<0,001

AST: aspartat aminotransferaz ALT: alanin aminotransferaz HDL: yüksek dansiteli lipoprotein LDL: düşük dansiteli lipoprotein CRP: c reaktif protein NLO: nötrofil lenfosit oranı PLO: platelet lenfosit oranı FİB-4: fibrozis-4 skoru TGİ: trigliserit glukoz indeksi Sistolik K.B.: sistolik kan basıncı Diyastolik K.B.: diyastolik kan basıncı

BKİ ile NLO, PLO, FİB-4 skor, AST, total kolesterol ve LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. BKİ ile TGİ ALT platelet ve trigliserit arasında aynı yönde (düşük düzeyde) anlamlı bir ilişki varken, BKİ ile HDL arasında ters yönde (düşük düzeyde) anlamlı bir ilişki bulundu. BKİ ile CRP arasında ise aynı yönde (orta düzeyde) anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Tablo 6).

BKİ ile sistolik ve diastolik kan basıncı arasında aynı yönde (düşük düzeyde) anlamlı bir ilişki bulundu (Tablo 6).

4- Kilo Gruplarında Eşlik Eden Hastalık ve Sigara Kullanımına Göre Skorlama Değerleri Karşılaştırılması

Çalışmamızda eşlik eden metabolik sendrom komponentlerinin varlığı ve sigara kullanımının skorlama değerini nasıl etkilediği de araştırıldı. DM, hiperlipidemi, hipertansiyon, NAYKH, KAH ve sigara kullanımı olan ve olmayan kişilerde skorlama değerinin etkilenme durumu incelendi.

Tablo-7: Diyabet varlığına göre skorlama sistemlerinin karşılaştırılması

Kilo Grubu	D M	N	NLO		PLO		FİB-4 Skor		TGi	
			Medyan (Min-Maks)	P Değeri	Medyan (Min-Maks)	P Değeri	Medyan (Min-Maks)	P Değeri	Medyan (Min-Maks)	P Değeri
Normal Kilolu	Var	15	2,08(0,77-3,74)	0,701	92,01(47,35-181,51)	0,468	1,11(0,43-3,36)	0,048	4,85(4,18-5,33)	0,002
	Yok	45	1,46(0,63-4,6)		105,1(47,66-233,09)		0,82(0,25-2,13)		4,49(3,96-5,22)	
Kilolu	Var	39	1,6(0,81-5,75)	0,914	84,79(40,43-262,29)	0,025	1(0,25-4,49)	0,505	4,81(4,23-5,52)	<0,001
	Yok	35	1,63(0,87-2,87)		103,24(34,3-152,3)		0,9(0,35-2,5)		4,58(1,52-5,11)	
Obez	Var	88	1,79(0,85-5,97)	0,468	92,01(26,01-213,29)	0,365	0,92(0,28-11,16)	0,018	4,96(4,2-5,71)	<0,001
	Yok	78	1,73(0,73-4,12)		100,24(47,16-225)		0,77(0,36-2,92)		4,7(4,13-5,39)	

NLO: nötrofil lenfosit oranı PLO: platelet lenfosit oranı FİB-4: fibrozis-4 skor TGi: trigliserit glukoz indeksi

TGi tüm kilo gruplarında diyabeti olan bireylerde istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti. Diyabeti olan normal kilolu ve obez bireylerde FİB-4 skoru istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Kilolu diyabetlilerde PLO diyabet olmayanlara göre anlamlı düşüktü. (Tablo-7).

Tablo-8: Hiperlipidemi varlığına göre skorlama sistemlerinin değerlendirilmesi

Kilo Grubu	Hiperlipidemi	N	NLO		PLO		FİB-4 Skor		TGI	
			Medyan (Min-Maks)	P Değeri	Medyan (Min-Maks)	P Değeri	Medyan (Min-Maks)	P Değeri	Medyan (Min-Maks)	P Değeri
Normal Kilolu	Var	34	1,45(0,63-4,6)	0,911	99,21(47,35-233,09)	0,303	0,93(0,32-3,36)	0,036	4,74(3,96-5,33)	0,005
	Yok	26	1,51(0,87-3,75)		112,05(63,54-176,74)		0,77(0,25-2,16)		4,47(3,96-4,87)	
Kilolu	Var	49	1,6(0,81-3,96)	0,591	88,38(34,3-203,81)	0,232	0,91(0,35-4,49)	0,496	4,81(4,23-5,52)	0,004
	Yok	25	1,7(0,87-5,75)		100,24(51,61-262,29)		0,9(0,25-3,48)		4,63(1,52-4,92)	
Obez	Var	101	1,69(0,73-4,12)	0,154	91,81(46,47-225)	0,214	0,76(0,28-3,57)	0,174	4,94(4,13-5,71)	<0,001
	Yok	65	1,92(1-5,97)		101,18(26,01-192,22)		0,9(0,38-11,16)		4,66(4,15-5,54)	

NLO: nötrofil lenfosit oranı PLO: platelet lenfosit oranı FİB-4: fibrozis-4 skor TGI: trigliserit glukoz indeksi

TGI tüm kilo gruplarında hiperlipidemisi olan bireylerde istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti. FİB-4 skoru hiperlipidemisi olan normal kilolu bireylerde hiperlipidemisi olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo-8).

Tablo-9: Hipertansiyon varlığına göre skorlama sistemleri karşılaştırılması

			NLO		PLO		FİB-4 Skor		TGİ	
Kilo Grubu	Hipertansiyon	N	Medyan (Min- Maks)	P Değeri	Medyan (Min- Maks)	P Değeri	Medyan (Min- Maks)	P Değeri	Medyan (Min- Maks)	P Değeri
Normal Kilolu	Var	5	2,08(0,68-3,15)	0,454	99,83(70,1-181,51)	0,904	1,11(0,91-1,66)	0,092	4,69(3,96-4,89)	0,872
	Yok	5	1,42(0,63-4,6)		104,95(47,35-233,09)		0,82(0,25-3,36)		4,66(3,96-5,33)	
Kilolu	Var	30	1,72(0,086-3,96)	0,597	87,61(39,59-184,68)	0,8	1,02(0,25-3,24)	0,737	4,78(4,2-5,51)	0,073
	Yok	44	1,62(0,81-5,75)		90,31(34,3-262,29)		0,89(0,3-4,49)		4,65(1,52-5,52)	
Obez	Var	75	1,78(0,87-5,97)	0,165	98,61(26,01-225)	0,289	0,97(0,28-11,16)	0,019	4,82(4,41-5,71)	0,128
	Yok	91	1,71(0,73-3,92)		92,62(42,26-213,29)		0,74(0,36-3,25)		4,79(4,13-5,46)	

NLO: nötrofil lenfosit oranı PLO: platelet lenfosit oranı FİB-4: fibrozis-4 skor TGİ: trigliserit glukoz indeksi

Hipertansiyonu olan obez bireylerde FİB-4 skoru ile hipertansiyon arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Hipertansiyonu olanlar bireylerde olmayanlara göre FİB-4 skoru daha yüksekti (Tablo-9).

Tablo-10: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı varlığına göre skora sistemleri karşılaştırılması

			NLO		PLO		FİB-4 Skor		TGİ	
Kilo Grubu	NAYKH	N	Medyan (Min- Maks)	P Değeri	Medyan (Min- Maks)	P Değeri	Medyan (Min- Maks)	P Değeri	Medyan (Min- Maks)	P Değeri
Normal Kilolu	Var	8	1,53(0,77-4,6)	0,825	77,18(47,35-143,19)	0,15	1,055(0,43-3,36)	0,05	4,7(4,35-5,33)	0,302
	Yok	29	1,56(0,87-3,74)		110,77(54,62-233,09)		0,68(0,25-2,16)		4,62(3,96-5,22)	
Kilolu	Var	28	1,805(0,89-5,75)	0,409	90,29(34,3-262,29)	0,68	1,04(0,35-4,49)	0,027	4,76(4,35-5,52)	0,045
	Yok	7	1,77(0,91-2,83)		94,6(51,61-136,64)		0,74(0,25-1,09)		4,6(4,26-4,71)	
Obez	Var	87	1,77(0,79-5,97)	0,848	92,61(26,01-203,2)	0,304	1,09(0,28-11,16)	0,047	4,84(4,15-5,62)	0,029
	Yok	16	1,72(1,14-3,43)		103,03(66,36-175,46)		0,735(0,38-1,69)		4,615(4,33-5,71)	

NLO: nötrofil lenfosit oranı PLO: platelet lenfosit oranı FİB-4: fibrozis-4 skor TGİ: trigliserit glukoz indeksi NAYKH: non alkolik yağlı karaciğer hastalığı

Kilolu NAYKH olan bireylerde FİB-4 skoru ve TGİ ile NAYKH arasında istatistiksel anlamlı ilişki mevcuttu. NAYKH olanlarda olmayanlara göre FİB-4 skoru ve TGİ daha yüksekti. Normal kilolu bireylerde FİB-4 skoru ile NAYKH arasında sınırda anlamlı ilişki vardı. Obez bireylerde FİB-4 skoru ve TGİ ile NAYKH arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardı. NAYKH olanlarda olmayanlara göre FİB-4 skoru ve TGİ daha yüksekti (Tablo- 10).

Tablo- 11: Koroner arter hastalığı varlığına göre skorlama sistemlerinin karşılaştırılması

			NLO		PLO		FİB-4 Skor		TGİ	
Kilo Grubu	KAH	N	Medyan (Min- Maks)	P Değeri	Medyan (Min- Maks)	P Değeri	Medyan (Min- Maks)	P Değeri	Medyan (Min- Maks)	P Değeri
Norma l Kilolu	Var	9	2,08(0,68-2,64)	0,679	89,95(63,54-124,21)	0,277	0,91(0,54-3,26)	0,291	4,86(3,96-5,15)	0,598
	Yok	51	1,46(0,63-4,6)		105,12(47,35-233,09)		0,86(0,25-3,36)		4,66(3,96-5,33)	
Kilolu	Var	15	1,62(0,86-5,75)	0,687	83,17(39,59-262,29)	0,33	1,14(0,52-4,49)	0,014	4,87(4,55-5,52)	0,004
	Yok	59	1,63(0,81-3,96)		89,64(34,3-203,81)		0,88(0,25-2,5)		4,66(1,52-5,51)	
Obez	Var	31	1,93(0,85-3,53)	0,119	102,73(26,01-175,19)	0,671	0,89(0,28-11,16)	0,465	4,96(4,41-5,71)	0,010
	Yok	135	1,7(0,73-5,97)		95,7(42,26-225)		0,81(0,33-11,07)		4,77(4,13-5,62)	

NLO: nötrofil lenfosit oranı PLO: platelet lenfosit oranı FİB-4: fibrozis-4 skor TGİ: trigliserit glukoz indeksi KAH: koroner arter hastalığı

Kilolu bireylerde FİB-4 skoru ve TGİ ile KAH arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardı. KAH olanlarda olmayanlara göre FİB-4 skoru ve TGİ daha yüksekti. Obez bireylerde TGİ ile KAH arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardı. KAH olanlarda olmayanlara göre TGİ daha yüksekti. (Tablo- 11)

Tablo-12: Sigara kullanımına göre skorlama sistemlerinin değerlendirilmesi

			NLO		PLO		FİB-4 Skor		TGİ	
Kilo Grubu	Sigara	N	Medyan (Min- Maks)	P Değeri	Medyan (Min- Maks)	P Değeri	Medyan (Min- Maks)	P Değeri	Medyan (Min- Maks)	P Değeri
Normal Kilolu	Var	17	2,14(0,87-3,75)	0,075	100,04(47,35-168,12)	0,413	0,93(0,37-2,16)	0,782	4,74(4,08-5,33)	0,241
	Yok	30	1,44(0,63-3,59)		105,81(47,66-233,09)		0,9(0,29-3,36)		4,53(3,96-5,22)	
Kilolu	Var	17	1,69(1,06-2,87)	0,573	83,73(34,3-152,3)	0,975	0,9(0,43-2,5)	0,798	4,83(1,52-5,51)	0,264
	Yok	33	1,62(0,86-5,75)		87,59(39,59-262,29)		1(0,3-3,48)		4,65(4,2-5,52)	
Obez	Var	37	1,78(0,98-3,53)	0,967	78,42(42,26-203,2)	0,001	1,04(0,36-3,57)	0,024	5,01(4,36-5,51)	0,008
	Yok	66	1,735(0,73-5,97)		103,04(48,76-213,29)		0,85(0,28-11,07)		4,75(4,13-5,62)	

NLO: nötrofil lenfosit oranı PLO: platelet lenfosit oranı FİB-4: fibrozis-4 skor TGİ: trigliserit glukoz indeksi

Sigara kullanan obez bireylerde FİB-4 skoru ve trigliserit glukoz indeksi arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardı. Sigara kullanan obez bireylerde FİB-4 skoru ve TGİ sigara kullanmayanlara göre daha yüksekti. Obez bireylerde sigara ile PLO arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardı. Sigara kullanan obez bireylerde sigara kullanmayanlara göre PLO anlamlı daha düşüktü (Tablo-12).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Obezite Dünya Sağlık Örgütü tarafından kronik bir hastalık olarak tanımlanmıştır. İnsülin direnci, tip 2 diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, NAYKH ve bazı kanser türlerinin oluşumunda önemli risk faktörüdür. Obez bireylerde oksidatif stres, mitokondrial fonksiyon bozukluklar ve kronik inflamasyon sıkça görülmektedir (107-108). Beyaz yağ dokudan salınan TNF- α , IL-6 inflamatuvar sitokinler ve leptin, resistin, visfatin gibi adipokinler obezitede artan düzeyde salgılanarak inflamasyona yol açar (109-110).

NLO tam kan sayımından elde edilen kolay ucuz ve hızlı bir inflamasyon göstergesidir. Düşük düzey kronik inflamasyon ile seyreden obezitede bu oranın artabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (111).

Furuncuoğlu ve arkadaşlarının 223 kişilik örneklem grubu ile yaptıkları çalışmada BKİ ile NLO arasında korelasyon bulunmamıştır (112). Aynı çalışmada hastalar BKİ 'ye göre tasnif edilmiş, gruplar arasında NLO açısından farklılık gösterilememiştir. NLO ile BKİ arasındaki ilişkiyi değerlendiren Bahadır ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada bu iki parametre arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (113). Çalışmamızda hastalar hem BKİ ye göre hem de kilo gruplarına göre değerlendirildiğinde NLO ile arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bu durum örneklem grubunun az sayıda kişi içermesi nedenli olabilir.

Plateletler hemostazda rol oynayan kan hücresi elemanlarıdır. Plateletlerin inflamasyon ve trombozdaki rolü üzerine güncel çalışmalar mevcuttur (114). Maligniteli hastalarda yapılan çalışmalarda PLO'nun arttığı belirlenmiştir (115). Obez hastalarda görülen yüksek platelet sayılarının obezite ile ilişkili gelişen hipoksi ve kronik inflamasyona bağlı olabileceği düşünülmektedir (116). Erdal ve arkadaşlarının yaptığı obez ve normal kilolu bireylerin karşılaştırıldığı çalışmada PLO istatistiksel olarak obez bireylerin olduğu grupta daha yüksek bulunmuştur (117). Nemli ve arkadaşlarının bariyatrik cerrahi yapılan obez bireylerin 3 ve 6 aylık takiplerinde kilo verme durumuna göre PLO'da anlamlı olarak düşüş gözlenmiştir (118).

Çalışmamızda kilo gruplarına göre ayrılan hastalarda PLO gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Ancak çalışmada diğer çalışmalardaki sonuçlara benzer olarak BKİ ile platelet sayıları arasında aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (113).

CRP enfeksiyon, inflamasyon ve yaralanmalarda yükselen karaciğerden salınan bir akut faz reaktanıdır. ABD' de yapılan NHANES III çalışmasında CRP ile BKİ arasında yaş cinsiyet ırk ve diyabet durumundan bağımsız olarak yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (119). Çalışmamızda kilo grupları bazında değerlendirildiğinde obez bireylerin normal kilolu ve kilolu bireylerden istatistiksel olarak daha yüksek CRP seviyesine sahip olduğu gösterildi. BKİ ile CRP seviyeleri incelendiğinde arasında aynı yönlü korelasyon mevcuttu. Bu durum obezitede var olan düşük düzey inflamasyonu göstermesi açısından anlamlıdır.

Bozulmuş açlık glukozu diyabet öncesi dönemde sıklıkla görülen glisemik bozukluktur (116). Bu durum obez bireylerde görülen artan insülin salınımı ve insülin direnç gelişim mekanizmalarına öncülük etmektedir (121). Çin toplumu üzerinde yapılan bir çalışmada bozulmuş açlık glukozu ile BKİ arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir (122). Bu çalışmada kilolu bireylerde 2,32 kat obez bireylerde ise 4,63 kat daha fazla bozulmuş açlık glukozu görüldüğü belirtilmiştir (122). Çalışmamızda kilo grupları arasında yapılan kıyaslamada obez bireyler ile normal kilolu bireyler arasında istatistiksel anlamlı olarak glukoz yüksekliği olduğu görüldü ($p=0,01$). Obez bireylerde açlık glukoz medyan değeri 104 iken normal kilolu bireylerde açlık glukoz medyan değeri 95,5 olarak belirlendi.

Obezite ve insülin direncinin etkileşimi sonucunda ortaya çıkan hiperlipidemi türü son yıllarda metabolik dislipidemi olarak adlandırılmaktadır (123). Metabolik dislipidemide trigliserit yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü görülürken LDL kolesterol değeri normal ya da hafif yüksek olabilmektedir (124). Çalışmamızda trigliserit düzeyi kilo grupları bazında değerlendirildiğinde obez bireyler ile normal kiloya sahip bireyler arasında istatistiksel anlamlı farklılık görüldü. BKİ arttıkça trigliserit düzeyinin arttığı da

görüldü. HDL kolesterol normal kilolu bireyler ile hem kilolu hem de obez bireyler arasında ters korelasyon olacak şekilde anlamlı olarak normal kilolu bireylerde daha yüksek belirlendi. BKİ arttıkça HDL kolesterol düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşük düzeyde olduğu görüldü. Hastaların almış oldukları hiperlipidemi tedavisi veya metabolik dislipidemi tablosunun gelişmesi bağlı olarak LDL kolesterol düzeyi ile hem kilo gruplarında hem de BKİ ile ilişkisinde anlamlı farklılık gözlenmedi.

Obezitenin DNA metilasyonunu arttırarak karaciğerde oksidatif stresi artırdığı ve hücre yıkımına sebep olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur (125). AST ve ALT çoğunlukla karaciğerde bulunur ve artmış düzeyleri karaciğer fonksiyon bozukluğunun göstergesi olarak kabul edilir (126). İran'da Jalili ve arkadaşlarının 213 normal kilolu ve 140 obez hasta üzerinde yaptıkları çalışmada BKİ ile ALT arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenirken, BKİ ile AST arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (127). Çalışmamızda benzer şekilde BKİ ile ALT düzeyi arasında istatistiksel anlamlı ilişki mevcuttu ($p=0,008$). Ayrıca kilo gruplarına göre değerlendirildiğinde normal kilolu bireylerle obez bireyler arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu. AST düzeyi ile BKİ arasında ilişki görülmedi. ALT sitozolik bir enzim olup göreceli olarak karaciğere spesifiktir, AST ise hem sitozolik hem de mitokondriyal izoenzim olup karaciğerin yanı sıra çizgili kaslar, beyin, pankreas ve kan hücrelerinde bulunur (128). Obeziteye bağlı gelişen karaciğer hasarında ALT düzeyinin istatistiksel anlamlı olarak yükselmesi karaciğere daha spesifik bir enzim olması ile ilişkili olduğu düşünüldü.

TGİ insülin direncinin olup olmadığının belirlenmesi için açlık glukozu ve trigliserit kullanılarak yapılan hesaplama yöntemidir. Obez bireylerde insülin direncinin eşlik edebileceği güncel çalışmalarda belirtilmiştir (129). Çalışmamızda obez bireylerde insülin direncinin göstergesi olan TGİ'nin normal kilolu bireylere göre daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). Aynı zamanda artmış BKİ ile trigliserit glukoz indeksi arasında aynı yönde istatistiksel anlamlı ilişki bulundu.

FİB-4 skoru karaciğerde fibrozisi göstermek için kullanılan hesaplama yöntemidir. Obeziteye bağlı gelişen NAYKH' de görüntüleme sonuçları ile FİB-4 skoru karşılaştırması yaparak kilo grupları arasındaki skorlama farklılığı değerlendirildi. Hem kilo grupları arasında hem de BKİ ile FİB -4 skoru arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Eren ve arkadaşlarının kilolu obez ve morbid obezlerle yaptığı çalışmada FİB-4 skorunun ileri fibrozu dışlama konusunda yeterli olabileceği fakat tanısal doğruluk oranını sadece fazla kilolu hastalarda gösterdiği bildirilmiştir (130). Başka bir çalışmada FİB-4 skoru ile BKİ arasında ilişki gösterilememiştir (131). FİB-4 skorunun farklı kilo gruplarında anlamlı olarak farklılık göstermemesi diğer çalışmaları destekleyici niteliktedir.

Obeziteye bağlı olarak renin anjiyotensin aldosteron sistemi aktivasyonu sonucunda sodyum tutulumu ve artmış sistemik vasküler direnç hipertansiyona yol açmaktadır (132). Çalışmamızda obez bireylerde hipertansiyon sıklığı %45,2 kilolularda %40,5 normal kilolularda %8,3 olarak görüldü. Poliklinikteki kan basıncı ölçümleri kilo grupları arasında kıyaslandığında obez bireylerde hem normal kilolulara hem de kilolulara göre sistolik ve diyastolik kan basıncının istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. BKİ ile kan basıncı ölçümleri kıyaslandığında aynı yönde düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Çalışmamızda tüm kilo gruplarında diyabeti olan bireylerde insülin direncinin göstergesi olan TGİ diyabeti olmayan bireylere göre daha yüksek görüldü. Li ve arkadaşlarının 6258 kişi ile yaptıkları çalışma sonucunda TGİ'nin diyabet riski ile aynı yönde ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (133). Çalışmamızda diyabeti olan hasta gruplarında kilodan bağımsız olarak TGİ'nin yüksek görülmesi diyabet durumunda oluşan insülin direncini göstermesi açısından anlamlıdır.

Hiperlipidemisi olan tüm bireylerde kilo gruplarındaki TGİ hiperlipidemisi olmayanlara göre daha yüksek görüldü. Yapılan çalışmalarda hipertrigliseridemi bozulmuş glukoz metabolizmasının hem sebebi hem de sonucu olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir (134). TGİ hesaplamasında yer

alan trigliserit değerinin daha yüksek olması hiperlipidemili hastalarda bu indeksin daha yüksek olmasını açıklayabilir.

Hipertansiyonu olan obez bireylerde FİB-4 skoru hipertansiyonu olmayan obez bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek görüldü. Sato ve arkadaşlarının 6087 kişilik çalışma grubu ile yaptıkları retrospektif araştırmada hipertansiyon ile FİB-4 skoru arasında ilişki gösterilmiştir ($p<0,001$) (131). Çalışmamızda rneklem grubunun sayıca az kişiden oluşması ve kişilerin aldıkları diğer medikal tedavilerin NAYKH gelişme sürecindeki rolleri bilinmediğinden doğrudan ilişkili bulunamadığı düşünüldü.

NAYKH hastalığı görüntüleme sonucu ile belirlenmiş bireylerde FİB -4 skoru daha yüksek olarak görüldü. Sadece normal kiloya sahip bireylerde FİB-4 skoru sınırdan anlamlıydı ($p=0,05$). Bu hastalarda karaciğer biyopsi işlemi yapılmadığından fibrozis tayininde FİB-4 skoru doğruluk oranları belirlenemedi. NAYKH hastalığı olan kilolu ve obez bireylerde TGİ daha yüksek görüldü. Ling ve arkadaşlarının 4 kohort ve 8 kesitsel çalışmayı değerlendirerek yaptıkları derlemede NAYKH gelişme riski ile TGİ arasında lineer bir ilişki olduğu gösterilmiştir (135). İnsülin direncinin göstergesi olan TGİ ile NAYKH arasındaki ilişki net olarak bilinmemekle birlikte artan trigliserit düzeyi sonucunda yağ dokusundan serbest yağ asiti salınımının artması karaciğere kan dolaşımı ile artan miktarda serbest yağ asidi gelmesi ve hepatositlerde yağ birikimi gelişimi sonucu bu durumun oluştuğu düşünülmektedir.

KAH akut miyokart enfarktüsüne sebep olan ve kalp yetmezliği ile seyreden mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Metabolik sendromun bileşeni olan insülin direnci, obezite, hiperlipidemi ve hipertansiyon sonucunda KAH riski belirgin olarak artmaktadır. Çalışmamızda kilolu ve obez bireylerde TGİ KAH'ı olan hastalarda artmış olarak bulundu. Liang ve arkadaşlarının 41 çalışmanın sonuçlarını derledikleri meta-analizde artmış TGİ olan bireylerde KAH gelişme riski daha yüksek ve prognozu daha kötü bulunmuştur (136). Çalışmamızda benzer şekilde kilolu ve obez bireylerde artan TGİ'nin metabolik sendrom sonucu gelişmiş KAH ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Sigara kullanımı kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, inflamasyon, koagulopati, solunum yolu hastalıkları ve bazı kanser türlerinin oluşumu için önemli risk faktörüdür (137). İnflamasyon durumunda trombositosis ve artmış apoptoza bağlı lenfopeni geliştiği çalışmalarda bildirilmiştir (138).

Trombositlerin endotelial hücrelerden artmış inflamatuvar medyatörlerin salgılanmasını lökosit ve monositlerin adhezyonunu kolaylaştırdıkları gösterilmiştir (138). Gumus ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sigara kullanmayan bireylerde PLO oranı sigara kullananlara göre daha yüksek olarak görülmüştür (139). Bir diğer inflamasyon göstergesi olan NLO sigara kullananlarda kullanmayanlara göre yüksek görülmüştür (140).

Çalışmamızda kilo gruplarında sigara kullanımına göre NLO değerleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmamakla birlikte her 3 grupta medyan değerler sigara kullanan bireylerde daha yüksek olarak görüldü. İnflamasyonun diğer göstergesi olan PLO ise sigara kullanmayan obez bireylerde sigara kullananlara göre düşük görüldü. PLO oranının obez sigara kullanan bireylerde daha düşük olması Gumus ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu görüldü.

Çalışmamızda 300 kişilik örneklem grubunun yeterince büyük olmaması tüm hastaların sigara kullanım durumunun bilinmemesi ve NAYKH için abdominal ultrasonografi bilgilerinin bulunmaması net çıkarımlar yapmayı mümkün kılmamaktadır ve çalışmanın zayıf kalan yönünü oluşturmaktadır.

Çalışmamızda normal kilolu, kilolu ve obez bireylerde inflamasyon ve insülin direncinin göstergeleri olan nötrofil lenfosit, platelet lenfosit oranlarının, trigliserit glukoz indeksinin ve FİB-4 skorunun retrospektif olarak değerlendirilmesinde obez grupta yalnızca trigliserit glukoz indeksinin diğer gruplara göre anlamlı yüksek olduğu saptandı. Eşlik eden hastalık varlığına göre alt grup analizleri yapıldığında diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, NAYKH veya KAH varlığının beden kitle indeksinden bağımsız olarak özellikle trigliserit glukoz indeksi ve FİB-4 skorunu artırdığı görüldü. PLO sadece sigara kullanımı olan obezlerde anlamlılık gösterdi. NLO tüm alt grup analizlerinde de anlamlılık göstermedi.

Çalışmamız bu skorların klinik pratikte kullanımına yönelik önemli sonuçlar ortaya koydu. Obezitede bu parametreler TGI dışında çok etkilenmese de insülin direnci ile ilişkili yandaş bir hastalık eklendiğinde kilo durumundan bağımsız olarak skorların etkilendiği görüldü.

Klinik pratikte bu göstergelerin kullanımının yaygınlaşabilmesi için daha fazla veriye ve daha geniş hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Nomiya T, Perez-Tilve D, Ogawa D, et al. Osteopontin mediates obesity-induced adipose tissue macrophage infiltration and insulin resistance in mice. *J Clin Invest* 2007;117:2877–88
2. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005; 366(9492):1197–209.
3. WHO fact sheet No. 311 updated Jan 2015
4. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017-2018.
5. Global Burden of Disease Study 2015. Global burden of disease study 2015 (GBD 2015) obesity and overweight prevalence 1980–2015. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME); 2017.
6. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011;378(9793):804–14.
7. İ. Satman And T. Grup, "Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-II) Sonuçları," İstanbul Tıp Fakültesi Geleneksel İç Hastalıkları Günleri: İnteraktif Güncelleştirme 2011., İstanbul, Turkey, pp.25-28, 2011
8. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması, 2010 http://ekutuphane.tusak.gov.tr/kitaplar/turkiye_beslenme_ve_saglik_arastirma_2010.pdf
9. Fall T, Mendelson M, Speliotes EK. Recent advances in human genetics and epigenetics of adiposity: pathway to precision medicine? *Gastroenterology* 2017;152:1695–1706.
10. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest* 2015;38:1249–63.
11. Lubrano-Berthelie C, Le Stunff C, Bougnères P, Vaisse C *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):20
12. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, et al. Obesity pathogenesis: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2017
13. Scholtz S, Miras AD, Chhina N, et al. Obese patients after gastric bypass surgery have lower brainhedonic responses to food than after gastric banding. *Gut* 2014;63:891–902.

14. Goldman RL, Canterberry M, Borckardt JJ, et al. Executive control circuitry differentiates degree of success in weight loss following gastric-bypass surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:2189–96.
15. Hjorth MF, Blædel T, Bendtsen LQ, et al. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43(1):149. Epub 2018 May 17.
16. Poirier P, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2002;4:448–53
17. Field AE, Willett WC, Lissner L, Colditz GA. Dietary fat and weight gain among women in the Nurses' Health Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2007 Apr;15(4):967-76. doi: 10.1038/oby.2007.616. PMID: 17426332
18. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch Intern Med*. 2008;168:1617–24.
19. Yan RT, Yan AT, Anderson TJ, et al. The differential association between various anthropometric indices of obesity and subclinical atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2009;207:232–8.
20. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6:399–409
21. S.I. Ahmad, S.K. Imam (eds.), *Obesity: A Practical Guide*, DOI 10.1007/978-3-319-19821-7_8
22. Baker AR, Silva NF, Quinn DW, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:1.
23. Huang G, Wang D, Zeb I, et al. Intra-thoracic fat, cardiometabolic risk factors, and subclinical cardiovascular disease in healthy, recently menopausal women screened for the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Atherosclerosis*. 2012;221:198–205.
24. Alam MS, Green R, de Kemp R, Beanlands RS, Chow BJ. Epicardial adipose tissue thickness as a predictor of impaired microvascular function in patients with non-obstructive coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2013;20:804–12.
25. Maraschin Jde F. Classification of diabetes. *Adv Exp Med Biol*. 2012;771:12–9
26. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of

prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 *Lancet*. 2023;402:203.

27. Ahmad SI, Imam K. Diabetes, a comprehensive treatise for patients and caregivers. VADEMECUM, Landes Bioscience, Austin, Texas 78701, USA;2014,

28. Proenca AR, Sertie RA, Oliviera AC. New concept in white adipose tissue physiology. *Braz J Med Biol Res*. 2014;47(3):192–205. 35. Takada J, Fonseca-Alaniz MH, de Campos TB, et al.

29. Bowden G. Obesity and free fatty acid. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(3):635–46.

30. Hara T, Kashihara D, Ichimura A. Role of free fatty acid receptors in the regulation of energy metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841(9):1292–300

31. Akinnusi ME, Saliba R, Porhomayon J, El-Solh AA. Sleep disorders in morbid obesity. *Eur J Intern Med*. 2012;23:219–26.

32. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, et al. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime A. Nicolini et al. sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(5):669–75.

33. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep- disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015–21.

34. Schwartz AR, Susheel P, Laffan AM, et al. Obesity and obstructive sleep apnea pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5: 185–92.

35. Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, et al. The obesity hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest*. 2001;120: 369–76.

36. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of- the-art review. *Respir Care*. 2010;55: 1347–62; discussion 1363–5

37. Tutuian R. Obesity and GERD: pathophysiology and effect of bariatric surgery. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13(3):205–12.

38. Wu JCY, et al. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology*. 2007;132(3):883–9.

39. Fisichella P, Patti M. Gastroesophageal reflux disease and morbid obesity: is there a relation? *World J Surg*. 2009;33(10):2034–8.

40. Emerenziani S, et al. Gastro-esophageal reflux disease and obesity, where is the link? *World J Gastroenterol*. 2013;19(39):6536–9.
41. Nam SY, et al. Abdominal visceral adipose tissue volume is associated with increased risk of erosive esophagitis in men and women. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1902–11.e2.
42. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med*. 1998;128(2):81.
43. Schmieder RE, Messerli FH. Does obesity influence early target organ damage in hypertensive patients? *Circulation*. 1993;87(5):1482.
44. Ahmed SB, Fisher ND, Stevanovic R, Hollenberg NK. Body mass index and angiotensin-dependent control of the renal circulation in healthy humans. *Hypertension* 2005; 46:1316.
45. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res* 2015; 116:991.
46. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97:2601.
47. Sarzani R, Salvi F, Dessì-Fulgheri P, Rappelli A. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans. *J Hypertens* 2008; 26:831. 48. Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, et al. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 100:2332.
49. Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension* 2005; 45:9.
50. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36(1):105–11
51. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2434–8.
52. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012;33(6):981–1030

53. Nestler JE, Strauss 3rd JF. Insulin as an effector of human ovarian and adrenal steroid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1991;20(4): 807–23.
54. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, et al. Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2000;15(6):1266–74
55. Robinson S, Kiddy D, Gelding SV, et al. The relationship of insulin insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;39(3):351–5.
56. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371:569–78.
57. Iyengar NM, Hudis CA, Dannenberg AJ. Obesity and cancer: local and systemic mechanisms. *Annu Rev Med.* 2015;66:297–309.
58. Dutta D, Ghosh S, Pandit K, et al. Leptin and cancer: pathogenesis and modulation. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16:S596–600.
59. Wagner M, Dudley AC. A three-party alliance in solid tumors: adipocytes, macrophages and vascular endothelial cells. *Adipocyte.* 2013;2:67–73.
60. Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton PM, et al. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: a consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2013;7:304–383
61. Xiao C, Dash S, Morgantini C, et al. Pharmacological Targeting of the Atherogenic Dyslipidemia Complex: The Next Frontier in CVD Prevention Beyond Lowering LDL Cholesterol. *Diabetes.* 2016;65:1767–1778
62. Yu YH, Ginsberg HN. Adipocyte signaling and lipid homeostasis: sequelae of insulin-resistant adipose tissue. *Circ Res.* 2005;96:1042–1052.
63. Christou GA, Kiortsis DN. Adiponectin and lipoprotein metabolism. *Obes Rev.* 2013;14:939–949.
64. Feingold KR, Grunfeld C. The acute phase response inhibits reverse cholesterol transport. *J Lipid Res.* 2010;51:682–684.
65. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. American Gastroenterological Association; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology. The

diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012;142:1592–609. doi:10.1053/j.gastro.2012.04.001.

66. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011;43:617–49. doi:10.3109/07853890.2010.518623.

67. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jun;9(6):524-530.e1; quiz e60. Epub 2011 Mar 25.

68. Celebi S, Ataseven H, Mengucuk E, Deveci SH, Acik Y, Bahcecioglu IH. Epidemic features of nonalcoholic fatty liver in urban community of Elazig. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2006;5:41-6

69. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010;52:1836–46. doi:10.1002/hep.24001.

70. Day C. Pathogenesis of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002;16:663–78.

71. Peverill W, Powell LW, Skoien R. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation. *Int J Mol Sci*. 2014;15:8591–638. doi:10.3390/ijms15058591.

72. Rolo AP, Teodoro JS, Palmeira CM. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Free Radic Biol Med*. 2012;52:59–69. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.003.

73. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J*. 2009;417:1–13. doi:10.1042/BJ20081386.

74. Stojšavljević S, Gomerčić Palčić M, Virović Jukić L, Smirčić Duvnjak L, Duvnjak M. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:18070–91.

75. Erion DM, Shulman GI. Diacylglycerol-mediated insulin resistance. *Nat Med*. 2010;16:400–02. doi:10.1038/nm0410-400.

76. Ueki K, Kondo T, Tseng YH, Kahn CR. Central role of suppressors of cytokine signaling proteins in hepatic steatosis, insulin resistance and the metabolic syndrome in the mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:10422–7.

77. Denver RJ, Bonett RM, Boorse GC. Evolution of leptin: structure and function. *Neuroendocrinology*. 2011;94:21–38. doi:10.1159/000328435.
78. Lilja M, Rolandsson O, Norberg M, Söderberg S. The impact of leptin and adiponectin on incident type 2 diabetes is modified by sex and insulin resistance. *Metab Syndr Relat Disord*. 2012;10:143–51. doi:10.1089/met.2011.0123.
79. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol*. 2005;42: 132–8
80. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med*. 2002;53:409–35.
81. Tyagi S, Gupta P, Saini AS, Kaushal C, Sharma S. The peroxisome proliferator-activated receptor: a family of nuclear receptors role in various diseases. *J Adv Pharm Technol Res*. 2011;2:236–40. doi:10.4103/2231-4040.90879.
82. Videla LA, Pettinelli P. Misregulation of PPAR functioning and its pathogenic consequences associated with nonalcoholic fatty liver disease in human obesity. *PPAR Res*. 2012;2012:107434. doi:10.1155/2012/107434.
83. Arab JP, Candia R, Zapata R, Muñoz C, et al. Management of nonalcoholic fatty liver disease: an evidence-based clinical practice review. *World J Gastroenterol*. 2014;20:12182–201. doi:10.3748/wjg.v20.i34.12182.
84. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sabuncu T, Sentürk H. Fructose as a key player in the development of fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19:1166–72. doi:10.3748/wjg.v19.i8.1166.
85. Iacono A, Raso GM, Canani RB, Calignano A, Meli R. Probiotics as an emerging therapeutic strategy to treat NAFLD: focus on molecular and biochemical mechanisms. *J Nutr Biochem*. 2011;22:699–711. doi:10.1016/j.jnutbio.2010.10.002.
86. Ferolla SM, Armiliato GN, Couto CA, Ferrari TC. The role of intestinal bacteria overgrowth in obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2014;6:5583–99. doi:10.3390/nu6125583.
87. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56: 1761–72.
88. Sun W, Cui H, Li N, et al. Comparison of FIB-4 index, NAFLDfibrosis score and BARDscore for prediction of

advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study The Japan Society of Hepatology doi:10.1111/hepr

89. R. Zahorec, Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill, Bratisl. Lek. Listy 102 (1) (2001) 5–14.

90. F. Imtiaz, K. Shafique, S.S. Mirza, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population, Int. Arch. Med. 5 (1) (2012)

91. A Mantovani, MA Cassatella, C Costantini, S Jaillon Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. Nat Rev Immunol, 11 (8) (2011), pp. 519-531

92. Hofman PM: Pathobiology of the neutrophil-intestinal epithelial cell interaction: role in carcinogenesis. World J Gastroenterol 2010, 16:5790–5800

93. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D (2013) Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. Nat Rev Immunol 13:862–874

94. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Karl IE (2003) Role of apoptotic cell death in sepsis. Scand J Infect Dis 35:585–592

95. Tamayo E, Gómez E, Bustamante J, et al. (2012) Evolution of neutrophil apoptosis in septic shock survivors and nonsurvivors. J Crit Care 27(415):e1–e11

96. Cannon, N. A. et al. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as prognostic factors after stereotactic radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer. J. Thorac. Oncol. 10, 280–285 (2015).

97. Ozturk G, Ak MA, Ertop S. The Association Between Weight Loss and Platelet Markers in Morbidly Obese Patients. Dicle Med J (2021) 48 (4) : 754-760.

98. Thombare D, Bhalerao A, Dixit P, et al. (June 12, 2023) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Antenatal Women With Pre-eclampsia: A Case-Control Study. Cureus 15(6): e40338. doi:10.7759/cureus.40338

99. Khartabil TA, Russcher H, van der Ven A, de Rijke YB. A summary of the diagnostic and prognostic value of hemocytometry markers in COVID-19 patients. Critical reviews in clinical laboratory sciences. 2020;57(6):415-31.

100. Gong J, Ou J, Qiu X, et al. A Tool to early predict severe 2019-novel coronavirus pneumonia (COVID-19): a multicenter study using the risk nomogram in Wuhan and Guangdong, China. medRxiv. 2020. DOI:10.1101/2020.03.17.20037515
101. Li H, Zhou Y, Ma Y, Han S, Zhou L. The prognostic value of the platelet: lymphocyte ratio in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Kardiol Pol* 2017;75:666-673.
102. R. Zahorec, Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill, *Bratisl. Lek. Listy* 102 (1) (2001) 5–14.
103. DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R. Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 1979;237:E214. doi: 10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214.
104. Morris A.D., Ueda S., et al. The Euglycaemic Hyperinsulinaemic Clamp: An Evaluation of Current Methodology. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1997;24:513–518. doi: 10.1111/j.1440-1681.1997.tb01237.
105. Lee S.-H., Kwon H.-S., Park Y.-M. et al. Predicting the development of diabetes using the product of triglycerides and glucose: The Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) study. *PLoS ONE*. 2014;9:e90430.
106. Pranata R, Huang I, Irvan, Lim MA, Vania R. The Association Between Triglyceride-Glucose Index and the Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus-a Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Cohort Studies. *Endocrine* (2021) 74(2):254–62. doi: 10.1007/s12020-021-02780-4
107. Pararasa C, Bailey CJ, Griffiths HR. Ageing, adipose tissue, fatty acids and inflammation. *Biogerontology* 16: 235–248, 2015. doi: 10.1007/s10522-014-9536-x.
108. Perez LM, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, et al. “Adipaging”: ageing and obesity share biological hallmarks related to a dysfunctional adipose tissue. *J Physiol* 594: 3187–3207, 2016. doi: 10.1113/JP271691.
109. Wallenius V, Wallenius K, Ahrén B, et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med* 8: 75–79, 2002. doi: 10.1038/nm0102-75.
110. Pamir N, McMillen TS, Kaiyala KJ, et al. Receptors for tumor necrosis factor-alpha play a protective role against obesity and alter adipose tissue macrophage status. *Endocrinology* 150: 4124–4134, 2009. doi: 10.1210/en.2009-0137.

111. Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity. *Am J Cardiol.* 2010;106:56–61. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.02.017.
112. Furuncuoğlu Y, Tulgar S, Dogan AN, et al. How obesity affects the neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index and platelet indices: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016 Apr;20(7):1300-6. PMID: 27097950
113. Bahadır A, Baltacı D, Türker Y, et al. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio indicative of inflammatory state in patients with obesity and metabolic syndrome? *Anatol J Cardiol.* 2015 Oct;15(10):816-22. doi: 10.5152/akd.2014.5787. Epub 2014 Oct 15. PMID: 25592102; PMCID: PMC5336968.
114. Nording H, Langer HF. Complement links platelets to innate immunity. *Seminars in immunology.* 2018; 37: 43-52.
115. Füsün Sahin, Pinar Yıldız *European Respiratory Journal* 2015 46: PA4279; DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.PA4279
116. Lebedeva EV, Yushkov BG, Chereshev VA. Megakaryocytopoiesis under hypoxic conditions. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2003; 136: 554-6.
117. Erdal E, İnanir M. Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and Plateletcrit (PCT) in young patients with morbid obesity. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2019; 65: 1182-7.
118. Nemli H, Kısakol G, Küçüksaraç Kıyıcı SD, Güçlü M, Koca N. Effect of surgical weight loss on the inflammatory hematological parameters in short term. In 20th European Congress of Endocrinology. *BioScientifica.* 2018
119. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care.* 1999 Dec;22(12):1971-7. doi: 10.2337/diacare.22.12.1971. PMID: 10587828
120. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2006;29(suppl 1):s1–s85.
121. Sainaghi PP, Castrillo L, Bergamasco L, et al. Metabolic characteristics of glucose intolerance: the critical role of obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008;116(2):86–93. doi: 10.1055/s-2007-985382.
122. Qian Y, Lin Y, Zhang T, et al. The characteristics of impaired fasting glucose associated with obesity and dyslipidaemia in a

Chinese population. BMC Public Health. 2010 Mar 17;10:139. doi: 10.1186/1471-2458-10-139. PMID: 20233452; PMCID: PMC2851684.

123. B. Klop, J.W.F. Elte, M.C. Cabezas Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets *Nutrients*, 5(2013),pp.1218-1240

124. J.D. Otvos, S. Mora, I. Shalaurova, et al. Clinical implications of discordance between low-density lipoprotein cholesterol and particle number

125. Horvath S, Erhart W, Brosch M. Obesity accelerates epigenetic aging of human liver. *Proc Natl Acad Sci*. 2014;111:15538-15543.

126. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ*. 2005; 172: 367-379.

127. Jalili V, Poorahmadi Z, Hasanpour Ardekanizadeh N, et al. The association between obesity with serum levels of liver enzymes, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase and gamma-glutamyl transferase in adult women. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2022 Nov;5(6):e367. doi: 10.1002/edm2.367. Epub 2022 Aug 30. PMID: 36039792; PMCID: PMC9659656.

128. Doç. Dr. Osman ERSOY Karaciğer Enzim Yüksekliğinin Değerlendirilmesi *Ankara Medical Journal* 2012; 12(3):129-135

129. Miao Z, Alvarez M, Ko A, Bhagat Y, Rahmani E, et al. The causal effect of obesity on prediabetes and insulin resistance reveals the important role of adipose tissue in insulin resistance. *PLoS Genet*. 2020 Sep 14;16(9):e1009018. doi: 10.1371/journal.pgen.1009018. PMID: 32925908; PMCID: PMC7515203.

130. Eren, Fatih,a,b; Kaya, Edac; Yilmaz, Yusuf,a,d. Accuracy of Fibrosis-4 index and non-alcoholic fatty liver disease fibrosis scores in metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease according to body mass index: failure in the prediction of advanced fibrosis in lean and morbidly obese individuals. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 34(1):p 98-103, January 2022. | DOI: 10.1097/MEG.0000000000001946

131. Sato S, Kawai H, Sato S, et al. Hypertension and diabetes mellitus are associated with high FIB-4 index in a health checkup examination cohort without known liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2022 Nov 21;22(1):478. doi: 10.1186/s12876-022-02575-5. PMID: 36411436; PMCID: PMC9677657

132. Hall JE, Crook ED, Jones DW, et al. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med. Sci.* 2002; 324:127
133. Li X, Sun M, Yang Y, Yao N, et al. Predictive Effect of Triglyceride Glucose-Related Parameters, Obesity Indices, and Lipid Ratios for Diabetes in a Chinese Population: A Prospective Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Mar 30;13:862919. doi: 10.3389/fendo.2022.862919. PMID: 35432185; PMCID: PMC9007200
134. K.G. Parhofer Interaction between glucose and lipid metabolism: more than diabetic dyslipidemia *Diabetes Metab J*, 39 (5) (2015), pp. 353-362
135. Ling Q, Chen J, Liu X, et al. The triglyceride and glucose index and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A dose-response meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 19;13:1043169. doi: 10.3389/fendo.2022.1043169. PMID: 36743937; PMCID: PMC9892833
136. Liang, S., Wang, C., Zhang, J. et al. Triglyceride-glucose index and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of risk, severity, and prognosis. *Cardiovasc Diabetol* 22, 170 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01906-4>
137. Abel GA, Hays JT, Decker PA, , et al editors. Effects of biochemically confirmed smoking cessation on white blood cell count. *Mayo Clinic Proceedings*; 2005: Elsevier.
138. Şener A, Sivri HDÇ, Sivri S, et al. The Prognostic Value of The Platelet/Lymphocyte Ratio in Predicting Short-Term Mortality in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Sakarya Tıp Dergisi* 2015; 5 (4).
139. Gumus F, Solak I, Eryilmaz MA. The effects of smoking on neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte ratios. *Bratislavske Lekarske Listy*. 2018 ;119(2):116-119. DOI: 10.4149/bll_2018_023. PMID: 29455548
140. Aydın I, Ağilli M, Aydın FN, Kurt YG, Çaycı T, Taş A et al. Farklı yaş gruplarında nötrofil lenfosit oranı referans aralıkları. *Gulhane Med J* 2015; 57 (4).

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında bana hiçbir zaman desteğini esirgemeyen sevgili Prof.Dr. Canan Ersoy Hocama, asistanlık hayatım boyunca bilgi birikimi ve tecrübelerinden faydalandığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Alparslan Ersoy Hocama,

Tez yazım sürecinde yardımlarda bulunan değerli arkadaşlarım Dr. Salih Kılıçaslan, Dr. Zülal Koçer ve Dr. Halil İbrahim Bircan'a,

Asistanlık hayatımda her zaman desteklerini hissettiğim Dr. Fahri Güven Çakır ve Dr. Burak Celalettin Korkmaz'a

Öğrenim hayatımda hep yanımda olan ve maddi manevi desteklerini esirgemeyen sevgili annem Fatma Güdücü sevgili babam Hüseyin Güdücü ve ağabeyim Harun Güdücü'ye

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hakan GÜDÜCÜ

Bursa, 2023

ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında İstanbul'da doğdum. İlköğrenimimi İstanbul'da İbrahim Alaettin Gövsa İlköğretim Okulunda okudum. Liseyi Çapa Anadolu Öğretmen Lisesinde okudum. 2017 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İngilizce Tıp bölümünden mezun oldum. 2018-2019 yılları arasında İstanbul İl Ambulans Hizmetlerinde devlet zorunlu hizmet yükümlüğü görevini yerine getirdim. 2019 yılından itibaren Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında asistan doktor olarak görev yapmaktayım.

