

T.C.
Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Servisi

OBEZ OLGULARDA OBEZİTE İLE
KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ
ARASINDAKİ KORELASYONUN
İNCELENMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Armağan Uysal

İSTANBUL - 2005

İÇİNDEKİLER:

KISALTMALAR	3
GİRİŞ-AMAÇ	4-5
GENEL BİLGİLER	6-40
MATERYAL VE METOD.....	41-49
TARTIŞMA	50-51
ÖZET	52
KAYNAKLAR	53-64

KISALTMALAR:

BMI	Vücut kitle indeksi {kilo (kg) / boy (m) ² }
B/K	Bel çevresi (cm) / kalça Çevresi(cm)
AST	Aspartat Aminotransferaz
ALT	Alanin Aminotransferaz
LDH	Laktat Dehidrogenaz
ALP	Alkalen Fosfataz
GGT	Gamma-glutamil Transpeptidaz
T.Prot	Total Protein
T.Bil.	Total Bilirubin
D.Bil.	Direkt Bilirubin
İ.Bil.	İndirekt Bilirubin

GİRİŞ ve AMAÇ

Obezite vücutta lokalize veya yaygın bir şekilde aşırı yağ bulunması olarak tanımlanmaktadır (5). Obezitenin tanımında yaygın olarak kullanılan antropometrik parametre (BKİ) beden kitle indeksidir (6). BKİ bir populasyon içindeki obezite prevalansının hesaplanması için kullanılabilir (7). Obezitede plazma lipid düzeyleri anormallikleriyle vücuttaki yağ dağılımı arasındaki sıkı ilişkinin bulunması nedeni ile günümüzde daha çok vücuttaki lokal yağ dağılımını gösteren konvansiyonel antropometrik ölçüm yöntemleri üzerinde durulmaktadır (8,9,10,14). Ancak bu yöntemlerin vücuttaki yağ miktarını tayininde yetersiz kaldığı bilinmektedir (3,11,12,13). Vücuttaki yağ miktarının tahmin edilmesinde yeni teknolojik tanı yöntemlerinden olan bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yöntemi oldukça gerçeğe yakın sonuçlar verebilmektedir. Ancak bu yöntemlerin çok pahalı olması ve yaygın olarak bulunmayışı geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarda kullanımını kısıtlamaktadır (3,8,10,14).

Son yıllarda yağsız doku kitlesi ve yağ dokusunun elektriksel geçirgenliğinin farklı olmasına dayanılarak geliştirilen biyoelektriksel impedans analiz (BIA) yöntemi taşınabilir bir cihazla ve kullanıcı deneyimi gerektirmeksizin çabuk sonuç verdiği için giderek yaygın bir şekilde kullanılmaya başlamıştır.

Obezitede endokrin değişiklikler ve bunların sonuçları incelenirken önemli bir konu da karaciğer fonksiyon testlerindeki değişiklikleri içermektedir. Obezitede ki potansiyel karaciğer fonksiyon bozuklukları, etkileri ve diğer parametrelerle ilişkileri son yıllarda bir çok araştırmanın konusu olmuştur. Yaptığımız çalışmada obezite polikliniğimize şişmanlık şikayetiyle başvuran hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğunun beden kitle indeksi(body mass index)(BMI), vücut yağ oranı(body fat ratio), vücut yağ miktarı(fat mass) arasındaki ilişki değerlendirildi. Bu amaç için 135 obez hasta grubunun verileri normal kilolu oldukları tespit edilen 85 sağlıklı kontrol vakası ile karşılaştırıldı. Yaş ve cinsiyete göre homojen olarak ayrılan obez ve kontrol gruplarında karaciğer fonksiyon testleri bağlamında AST, ALT, T.Bil, İ.Bil, ALP, GGT, Albümin, T.Protein ve LDH testleri uygulandı.

GENEL BİLGİLER

OBEZİTE: Aşırı kilo ve obezite terimleri bilimsel literatürde ve günlük yazışmalarda genellikle birbirlerinin yerine kullanılsa da, bu iki kavram farklıdır. Aşırı kilo, boyuna ve yaşına göre standarttan daha kilolu olanları belirtir, obezite ise aşırı vücut yağını belirtir. Aşırı kilolu bireylerde vücut yağı depoları fazla olabilir, ama kas kitlesi fazla olan çok aktif insanlar vücut yağlarının düşük olmasına rağmen boylarına göre standarttan biraz daha ağır olabilirler. Bu durumda insan aşırı kilolu olabilir ama aşırı yağlı olmayabilir. Obezite geleneksel olarak vücut yağ depolarına dayanarak sınıflandırılmıştır. Şimdilerde ise obezite yaşa ve boya göre olan standartlardan çok daha fazla kilolu olmak şeklinde tanımlanmaktadır. Boy standartlarına göre çok daha ağır olan bireylerin fazla miktarda vücut yağı depoladıkları kabul edilir. Yanlışlıkla obez olarak sınıflandırılacak kadar aşırı kas kitlesi olan atletlerin dışında, bu sınıflandırma yaklaşımı oldukça iyi işlemektedir. Klinik olarak zaten atletik insanların vücut yağının fazla olmayacağı açıktır ama bu sınıflandırma hatası klinik olmayan ortamlarda sorun olabilir (15).

Değişik yazarlar tarafından ileri sürülen obezite ayırım sınırları şöyle özetlenebilir:

1) NHCS (A.B.D’de sağlık istatistikleri merkezi olan National Center for Health Statistics) BMI’nin erkeklerde 27.8 kg/m^2 , kadınlarda 27.3 kg/m^2 ’nin üzerini fazla kilolu olarak kabul etmektedir. Obezite sınırı erkekte 31.1 kg/m^2 , kadında 32.3 kg/m^2 olarak belirtilmiştir. Bu değerler 1976-1980 yılları arasında 20-29 yaş arası kadın ve erkeklerden elde edilen NHANES II (National Health and Nutrition Examination Survey) çalışması sonuçlarına dayanmaktadır. Burada ,ayırım noktaları olarak cinsiyete özgü 85.persentil değerinin üstü fazla kilolu, cinsiyete özgü 95.persentil düzeyinin üstü obezite olarak kabul edilmektedir (16).

2) A.B.D hekimleri genel olarak BMI’nin Metropolitan Sigorta Şirketinin hazırladığı 1959 veya 1983 tablolarını kullanmaktadır. Burada, orta yapı (medium frame) ve spesifik boya göre düzenlenen ağırlık sınırlarının orta noktasını %20 veya daha fazla

aşan BMI değerleri aşırı kilolu olarak kabul edilmektedir (17).Metropolitan Sigorta Şirketinin 1959 tablolarında BMI değerlerinin erkeklerde 26.4kg/m²veya daha üstü, kadınlarda 25.8 kg/m² veya daha üstü olması aşırı kilolu olarak kabul edilmekteydi (18).1983 tablolarında ise bu değerler erkekler için 26.9 kg/m² veya daha üstü , kadınlarda 27.3 kg/m² veya daha üstü olarak ileri sürülmektedir (5).

3) WHO (Dünya Sağlık Örgütü),çeşitli Avrupa epidemiyolojistlerince ufak değişiklikler dışında kabul edilen bir uluslararası sınıflandırma geliştirmiştir(2,7):BMI 25-29kg/m² arası fazla kilolu,30.0-39.9 kg/m² arası obez, 40 kg/m² ve daha üstü ise morbid obeziteyi yansıtmaktadır. (Tablo-1)

Tablo-1:BMI değerlerine göre fazla kilolu ve obezite sınıflandırması

BMI(kg/m²)	WHO Sınıflandırması	Genel tanım
<18.5	Düşük kilo	Zayıf
18.5-24.9	Normal	Sağlıklı,normal
25.0-29.9	Pre-obez	Fazla kilolu
30.0-39.9	Obez	Şişman(Obez)
≥40	Morbid obez	Aşırı obez

Aşırı kilo ve obezitenin neden olduğu sağlık riskleri 25 kg/m²'nin altında bir düzeyden itibaren artan BMI ile birlikte progresif olarak artıyor gözükmemektedir ve en azından endüstrileşmiş ülkelerde 20-22 kg/m²'ye yakın bir ölçüm değerinin kriter olarak yaralı olacağı kanıtlanmıştır (1).

4)Bir Fransız sağlık istatistikleri kurumu olan INSERM'de Laurier ve ark.(155), obezite tanısında 1959 Metropolitan yaşam tablolarını kullanmıştır.Bu tablodaki relatif ağırlık indeksi(relative weight index, RWI) %130'u aşıyorsa şişman, %150'yi aşıyorsa aşırı şişman terimlerini kullanmaktadır.Burada %100 RWI, erkeklerde 22.6 kg/m² ve kadınlarda 21.1 kg/m² BMI değerlerine uymaktadır.Bu nedenle obezite tanımına uyan ayırım sınırları erkeklerde 29.4 kg/m², kadınlarda 27.4 kg/m² BMI değerlerine uygunluk göstermektedir. Aşırı şişman için ayırım noktaları erkeklerde33.9 kg/m², kadınlarda 31.7 kg/m² BMI değeridir.

5)NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) çalışmalarında aşırı kilolu terimi erkeklerde BMI'nin 27.8 kg/m^2 , kadınlarda 27.3 kg/m^2 'nin üzerinde olması olarak kabul edilmiştir. Bu değerler 1983 Metropolitan Sigorta Şirketi yaşam tablolarında elbise ve ayakkabıya göre ağırlık sınırlarının ortalamasına göre ağırlığın erkeklerde %124 ve kadınlarda %120'nin üzerinde olmasını göstermektedir (19).

6)Van Itallie,NHCS bulgularına dayanarak obezite kriterlerini şu şekilde sıralamıştır: BMI $<25 \text{ kg/m}^2$ uygun ağırlık, $25-27 \text{ kg/m}^2$ sınırdaki obez, $27-30 \text{ kg/m}^2$ hafif obez, $30-35 \text{ kg/m}^2$ orta derecede obez, $35-40 \text{ kg/m}^2$ ciddi obez, $>40 \text{ kg/m}^2$ ileri derecede obezdir (20).

7)İdeal ağırlığın %120'si kabaca 27 kg/m^2 BMI'ne eşgerdir (16). Bu nedenle bazı yazarlar tarafından BMI 27 kg/m^2 'nin üzerindeki kişiler obez olarak kabul edilmektedir (21,22).

OBEZİTENİN EPİDEMİYOLOJİSİ:

Yıllardır obezite epidemiyolojisinin incelenmesi çok zor olmuştur çünkü bir çok ülke aşırı kilonun farklı derecelerinin sınıflandırılması için kendine özgü kriterler kullanmıştır. 1990'larda BMI aşamalı olarak evrensel kabul gören bir aşırı kiloluk ölçütü olmuştur ve artık denk sınır değerler önerilmektedir (2).

Obezite herhangi bir yaşta başlayabilir. Hayatın ilk yıllarındaki obezite ile hayatın ileri yaşlarında obez olma ihtimali arasında sıkı bir ilişki bulunamamıştır (23). Yaşa göre BMI infantlık döneminden yetişkin çağa kadar bir J-şekli oluşturur.Bu eğrinin tepe noktası genellikle 5-7 yaş aralığına denk gelir. Bu tepe noktası daha erken yaşta olduğu zaman (erken rebound obezite) yetişkin dönemde obezite şansı rebound adipozitenin görece olarak daha geç oluşmasına göre daha yüksektir (24,25). Yapılan diğer çalışmalarda erişkin çağda obez olan hastaların üçte birinden daha azının çocukluk çağında obez oldukları saptanmıştır. Bu tip obezite genel olarak yağ hücrelerinin sayısında artma ile karakterizedir. Erişkin çağda başlayan obezite ise hipertrofik tiptedir (26).

Çoğu vakada obezite puberteden sonra gelişmektedir. Erişkin hayatın ilk yıllarında obezite gelişme sıklığı her iki cinsten fazladır. Burada kadınlar için temel olayı hamilelik teşkil etmektedir. Erişkin yaş grubunda obezitenin meydana gelmesine en

fazla sedanter hayat neden olmaktadır (27). 60 yaşına kadar kilo artışına rastlanması mutad bir olay iken, bu yaştan sonra kilo artışının olması mutad bir olay olarak kabul edilmemektedir (26).

20-74 yaşları arasındaki erişkinlerde kilo fazlalığı insidansının %24.2 olduğu bulunmuştur. Kilo fazlalığının prevalansı hem erkeklerde hem de kadınlarda yaş ile artmaktadır. Yaş ve BMI arttıkça Bel/Kalça (B/K) oranı da artar (8). Erkeklerde kilo fazlalığı 45-54 yaşları arasında zirve yaparak %31.0 değerine, kadınlarda ise 65-74 yaşları arasında zirve yaparak %38.5 değerine ulaşır (28). Obezitenin başlama yaşı hasta için risk faktörü teşkil eder. Bu konuda 40 yaş sınırı kritik olarak kabul edilir (26). 25 yaşının üzerinde olan insanlarda BMI değerinin artması ile sağlığını tehdit eden hastalıkların görülme riski de artmaktadır (29).

Obezite prevalansı son üç dekatta çocuklar erişkinler arasında keskin bir artış göstermiştir. NHANES III'e (3. Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Kurulu) göre, A.B.D'lerinde erişkinlerin %32'si aşırı kilolu ve ek olarak %22.5'u obezdir (15). Afrika kökenli Amerikalılarda ve İspanyollar arasında prevalans çok daha yüksektir. Afrika kökenli Amerikan ve İspanyol kökenli erişkin kadınların yaklaşık %67'si aşırı kilolu ve obezdir. İspanyol kökenli olmayan beyaz kadınlarda bu oran %46'dır (30). Ülkemizde yapılan geniş kapsamlı TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı) çalışmasında 1997/1998 kohortunun bütününde ≥ 30 kg/m² olanların prevalansı erişkin erkeklerde %18.7, erişkin kadınlarda %38.8 idi. Bu oranlar 1990'dan bu yana geçen 8 yılda %15'lik nüfus artışına göre ayarlandığında, obez kişi sayısı erkeklerde 1.5 milyon, kadınlarda 4 milyon kadar olmalıydı. Oysa 1997/1998 taramasına göre yaklaşık 2.5 milyon erkek ve 5.3 milyon kadında obezite olduğu tahmin edilebilir. Bu da obez sayısında 1990'lı yıllar boyunca kadınlarda %30, erkeklerde %65 oranında artışı ifade etmektedir (31).

Obezite prevalansı hem zengin batı ülkeleri hem de yoksul ülkelerde, dünyanın bütün bölgelerinde tehlikeli boyutta artmaktadır. Obezitenin önlenmesi halk sağlığında yüksek öncelikler arasında olmalıdır. Özellikle çocuklar ve adölesanları içeren bütün yaş gruplarında sağlıklı yaşam tarzlarını teşvik etmeye yönelik olmalıdır. Bu amaçla kişisel düzeyde hedeflenen çabalarla ulaşılamaz. Toplum, hükümet, medya ve gıda endüstrisinin kilo artışını daha aza indirecek şekilde çevreyi değiştirmek için işbirliği içinde olması gereklidir (2).

OBEZİTENİN ETYOLOJİSİ:

Obezite etyolojisinde ana başlıkları genetik sebepler, enerji alımını arttıran sebepler ve enerji kullanımını azaltan sebepler olarak sayabiliriz (6). Obez şahısla birkaç yolla sınıflandırılabilir (26,32):

- 1) Vücuttaki yağ dokusunun anatomik karakteristiği ve dağılımı
- 2) Obezitenin başlangıç yaşı
- 3) Etiyolojik faktörler

Obezitenin etyolojisini genel olarak Tablo-2'deki gibi özetleyebiliriz (15,26):

Tablo-2:Obezitenin Etiyolojisi

Nöroendokrin obeziterler: Hipotalamik sendrom Cushing sendromu Hipotiroidi Polikistik over sendromu Psödohipoparatiroidi Hipogonadizm GH eksikliği İnsulinoma ve hiperinsulinizm Leptin yetersizliği veya reseptör defekti	Nutrisyonel dengesizlik ve obezite: Yüksek yağlı, özellikle sature yağlı diyet Kafeterya diyetleri
İatrojenik obeziterler: İlaçlar (psikotropik, kortikosteroid) Hipotalamik cerrahi	Fiziksel inaktivite: Postoperatif dönem Yaşlılık İş ile ilgili olan
	Genetik (Dismorfik) obeziterler: Otosomal resesif X'e bağlı kromozomal

Obezite etyolojisinde tek gen defektli etyolojiler oldukça nadirdir ancak oluşabilir. Genetik faktörlerle ilişkili obeziterlerin çoğu çoklu gen defektleri veya farklılıkları sonucudur (33,34).

Bir klinisyen masif obezitesi olan veya çok hızlı kilo alan bir kişi ile karşılaştığında özellikle de çocuk hastalarda genetik defektler düşünülmelidir (15). Prader –Willi, Bardet-Biedl, Carpenter sendromları ve lipodistrofi gibi dismorfik şişmanlık tiplerinde genetik mekanizmalar primer rol oynamaktadır (35). Bunlar arasında en sık rastlanılanı Prader-Willi sendromudur. Böyle hastalıklar nadirdir ve

tutulan kişilerde şişmanlık ciddi derecede olabilir. Bu tip genetik defektlerin mutad şişmanlıkta rol oynamadığı düşünülmektedir (26,35).

Obezitenin endokrin nedenleri arasında azalmış GH salgılanması vücut yağ miktarında artma ile karakterizedir, ancak bu hastalarda IGF-1 düzeyleri normaldir. Bu hastalarda GH replasmanı yapılması ile artmış olan yağ miktarı önemli oranda azalır. Endokrin hastalıklar içinde obezite ile en sık birlikte olan hastalık Cushing sendromudur. Bu hastaların vücudundaki yağlanma karakteristik olup, yağ birikimine daha ziyade göğüste, supraklaviküler çukurda ve boynun arka kısmında rastlanır. Kollar ve bacaklar ise incedir. Cushing sendromuna bağlı olmayan sıradan obezite bazen Cushing sendromu ile karıştırılabilir. Ancak bunlarda plazma ve idrar kortizol, plazma ACTH düzeyleri ve dekzametazon supresyon testleri normaldir. Polikistik over sendromu hipotalamik ve endokrin obezitenin kombinasyonuna sebep olur. Bu hastalarda meydana gelen hiperinsulinizm vücut ağırlığının ve yağ birikiminin artmasına neden olmaktadır. Yaygın inanışın aksine endokrin bozukluklar mutad şişmanlık etyopatogenezinde çok önemli rol oynamazlar (26,35).

Fiziksel inaktivite, obezite gelişmesinin en önemli nedenini oluşturmaktadır. Modern toplumlarda daha az enerji harcanarak işlerin yürütülme imkanı, televizyon karşısında daha fazla vakit geçirme vücudun kullanamadığı bu enerjiyi yağ olarak biriktirmesine neden olmaktadır (26,36,37). Yapılan bir çalışmada obezitenin başlamasında fiziksel inaktivitenin sorumluluk payının %67.5 gibi çok önemli bir oran olduğu tespit edilmiştir (26). Epidemiyolojik çalışmalara göre erkekler arasında kilo fazlalığına en fazla sedanter hayat yaşayanlarda rastlanmaktadır (27).

Diyet kompozisyonu obezite için başka bir etyolojik faktördür. Yüksek yağlı besin alanlarda, sukroz ihtiva eden içecekleri kullananlarda ve kafeterya tipi gıda tüketenlerde ihtiyaçtan fazla olarak alınan enerji yağ olarak depo edilmektedir. Özellikle sature(doymuş) yağ tüketimi ile BMI artışı arasında pozitif korelasyon vardır (26).

Hipotalamik obezite insanlarda nadir olarak görülmektedir. Hipotalamusun ventro-medial alanının travması hiperfajiye ve obeziteye neden olmaktadır. Hipotalamus fonksiyonlarındaki bir değişikliğe hiperinsulineminde eşlik etmesi bu hastalarda obezite gelişmesine katkıda bulunabilir. İnsanlarda hipotalamik obeziteye

genel olarak ventro-medial alanın travmalarında, malignitelerinde ve inflamatuvar hastalıklarında rastlanmaktadır (26).

Kilo artışı yaygın kullanılan bir çok ilacın sık fakat genellikle gözden kaçan bir yan etkisidir. Duyarlı kişilerde kilo artışı klinik olarak anlamlı obeziteyle ve ilişkili komorbiditeleri ile sonuçlanabilir. Kortikosteroidler, trisiklik antidepresanlar ve psikotik bileşikler tedavisinde kullanıldıkları birçok hastada kalıcı ve sorun oluşturan belirgin vücut ağırlığına neden olurlar. Obeziteye neden olan ilaçlar Tablo-3’de özetlenmiştir (1).

Tablo-3:Obeziteye neden olan ilaçlar

Antipsikotikler	Bütün alt grupları
Antidepresanlar	Trisiklik antidepresanlar, Lityum, MAO inhibitörleri
Antikonvülzanlar	Valproat, Karbamazepin
Antimigren ve antihistaminikler	Kriptoheptadin, Flunarizin, Pizotifen
Antidiyabetikler	Sulfonüreler, bütün insulin preparatları, Glitazonlar
Glukortikoidler	Farmakolojik dozları
Beta blokerler	Non spesifik (örnek:Propranolol)
Seks hormonları	Östrojen (yüksek doz), megestrol asetat, tamoksifen
Diğer	Bazı antineoplastik ajanlar

Tablo-4:İlaç nedenli obezitede yer alan teorik mekanizmalar (1)

*Serotonerjik ve dopaminerjik aktivitede azalma
*Yağ asitlerinin beta oksidasyonunun bozulması ve substrat oksidasyonundaki diğer değişiklikler
*Sempatik sinir sistemi aktivitesinin azalması
*Enerji sarfiyatının azalması
*Sedasyon
*Ağız kuruması ve kalorili içeceklerin alımının artmasına neden olan antikolinerjik yan etkiler
*Hipotalamik leptin ve nörepeptit Y aktivitesinde değişiklik

Obezite etyolojisi üzerine yapılan deneysel çalışmalarda obez Zucker farelerinde fosfofruktokinaz enziminin katekolaminler tarafından aktive edilmesinde bozukluk olduğu saptanmıştır. Ayrıca yine bu denemeler neticesinde karaciğerdeki Na-K ATPaz aktivitesinin bozulduğu gösterilmiştir. Obez insanların yağ dokularında gliserol-3-fosfat dehidrogenaz enzim miktarının azaldığı tespit edilmiştir (27).

VÜCUT YAĞ MİKTARININ ÖLÇÜLMESİ:

1) DOĞRUDAN TEKNİKLER:

Bu grupta klinik olarak uygulanabilen yöntemlerle pratikte kullanımı zor veya imkansız olan araştırma amacıyla uygulanan yöntemler vardır. Dansitometri, toplam vücut suyu hesabı, toplam vücut potasyum ölçümü, nötron aktivasyon analizi, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), biyoelektriksel impedans, total vücut geçirgenliği, dual foton absorpsiyometre (DPA), dual X-ışını absorpsiyometre (DEXA) bu gruptadır (38,39).

a) Dansitometri: Vücut yağının hesabında altın standart olarak kabul edilir. Burada yağ dokusunun farklı yoğunluğu olduğu düşüncesi hareket noktasını oluşturur (27). Bu yöntemin yanılma derecesi 0.0015-0.0020 g/cc veya vücut yağ miktarının %1'den daha düşüktür (40). Bununla birlikte başta çocuklar olmak üzere tam bir suya daldırma hastaların önemli bir kısmı için olanaksız olabilir (41). Son yıllarda geliştirilen pletismopgrafik yöntemler kişinin tamamen suya batırılmasına ve akciğer hacminin hesaplanmasına gerek göstermemektedir ancak daha pahalı bir donanım gerektirmektedir (38).

b) Total vücut suyu: İki kompartman esasına dayanan sistemlerdir. H^2 (döteryum), H^3 (tritium) veya O^{18} ile işaretli su içirildikten sonra bunların çeşitli vücut salgılarındaki yoğunlukları ölçülerek total vücut su miktarı bulunur. Yağ dokusunu su içermemesi prensibine dayanan bir yöntemdir. Yağsız doku kitlesi sabit bir şekilde ortalama %73.2 oranında su içerdiğinden, hesaplanan total vücut suyu 0.732 ile çarpılarak yağsız kitle miktarı bulunur. Daha sonra hastanın ağırlığından yağsız doku kitle miktarı çıkarılarak total yağ dokusu hesaplanmış olur (38,42). Döteryum dilasyonu ile hesaplanan total vücut suyu yaşa ve cinsiyete göre farklılık gösterebilir (43). Bunların dışında Na^{22} , Na^{24} ,

K⁴² gibi çeşitli radyoaktif maddeler ve üre, brom, antipirin, etanol gibi radyoaktif olmayan maddeler de kullanılmaktadır.

c) Toplam Vücut Potasyum Ölçümü: Potasyum başlıca intrasellüler yerleşim gösteren bir katyondur ve depo halindeki trigliseritlerde bulunmaz. Vücuttaki doğal bir izotop olan total K⁴⁰ miktarı ölçülür. Yağsız vücut kitlesi total potasyum (mmol)* 68.1 formülü ile hesaplanır. Sonra ağırlıktan yağsız vücut kitlesi çıkarılarak yağ dokusu miktarı bulunur (38). Toplam hata miktarı % 5 kadardır. Bununla birlikte, pahalı bir yöntem olduğu için yaygın kullanılmamaktadır. Kozmik ve çevreden gelen ışınlardan kaçınmak amacıyla oldukça büyük, kurşun kaplı odalar içinde sayım yapılması gereklidir.

d) Nötron Aktivasyon Analizi: Kadavra analizlerine en yakın sonuç veren yöntemdir. Dokular bilinen enerjili hızlı nötronlar ile bombalanır, bu esnada aktive olan kimyasal bir gama emisyon spektrumu ile ölçülür. Protein, su, mineral ve yağdan oluşan dört kompartmanlı modellerde toplam vücut protein miktarı hesaplanır (44). Oldukça doğru sonuçlar vermesine rağmen sistemin pahalı oluşu, deneyimli personel gerektirmesi ve radyasyon yayması geniş çapta kullanılmasını engellemektedir (38).

e) Ultrasonografi (USG): Hem normal ağırlıklı hem de obez kişilerin değerlendirilmesinde parlak sonuçlar vermektedir. Yüksek frekanslı 'probe' lar ile daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Probe kullanılırken uygulanan basınç sonuçların tekrarlanabilirliğini etkileyebilir. Elde edilen sonuçlar deri kıvrım kalınlığı ile ilgili denklemlere konarak total vücut yağı da hesaplanabilir. USG, ayrıca batın içindeki yağın da değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (45,46).

f) Bilgisayarlı Tomografi (BT): Yağsız doku, yağ dokusu ve kemik arasında kesin ayırım sağlayan bir yöntemdir (47). Kadavra çalışmalarında elde edilen sonuçlar ile iyi bir ilişki göstermektedir ($r = 0.90$) (38). L3-4 ve L4-5 arasındaki tek bir görüntü bile noninvazif bir şekilde viseral yağ miktarını hesaplamak için yeterlidir. Böyle bir görüntü 10 saniyede alınabilir. Fazla görüntülü çalışmalar daha da kesin sonuç vermektedir fakat alınan radyasyon da artmaktadır. Bununla birlikte periton görüntülenmediği için retroperitoneal yağ ile intraperitoneal arasında ayırım yapamaz. BT nispeten pahalı bir yöntemdir ve hastaların bir miktar radyasyon almalarına neden olur (48). Bu nedenle çocukluk çağında yağ dokusu miktarı tayini için kullanılması uygun görülmemektedir (49). Bunun yanısıra femur ve pelvis gibi kortikal kemiklerin

yoğun bulunduğu bölgelerde kemiklerden yansıyan ışınlar bazı artefaktlara neden olarak görüntüyü bozabilir (50,51).

g) Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemi (MRG): Bu yöntemde manyetik bir alana yatırılan hasta radyo dalgaları ile taranır. Görüntünün parlaklığı incelenen bölgedeki yağ ve su protonlarının konsantrasyon ve relaksasyon özelliklerine bağlıdır. MRG incelemesinde yağ dokusu diğer daha yüksek su içeren yumuşak dokulara göre nisbeten kısa relaksasyon zamanı (T1) göstermesi ile ayrılır (50,52). MRG batın yağ miktarının belirlenmesine yardımcı olmaktadır . Tek bir görüntü bile batın yağ miktarının hesaplanmasında yeterli olabilmektedir. BT'den avantajlı olarak radyasyon tehlikesi olmamasına rağmen daha pahalı ve daha uzun süren bir yöntemdir (46,49,53).

h) Biyoelektriksel İmpedans (Bioelectric İmpedans Analysis,BIA): Dokulardan geçirilen alternatif akımı dokuya özgül dirence bağlı olarak bir voltaj düşüşü gösterir (54). Kemik ve yağ dokusu gibi spesifik direnci yüksek bileşenler elektrik akımı geçişini zorlaştırırken iskelet kası ve viseral organlar gibi düşük dirençli bileşenler elektrik akımını kolayca geçirir. Bu fenomen BIA kullanımının temelinde yatan prensiptir. Tüm vücut ve bölgesel impedansdaki değişkenlik doku kompozisyonu ile ilişkilidir. (54). Bu nedenle doku suyu, sıvı ve ilişkili yağsız yumuşak dokuya göre ölçülen impedansı birbiriyle ilişkilendiren formüller geliştirilmiştir (55).

İmpedans genellikle 50 kHz'te ölçülür ve elektriksel yol uzunluğunu temsil eden boya göre düzeltilir (54). Reaktans ve direnç birlikte impedansı belirler ve bazı sistemler bu elektriksel doku özelliklerinin ayrı ayrı ölçülmesi için tasarlanmıştır (56).

Toplam vücut yağı analizi için sistemlerin genellikle 50 kHz'te kullanım için tasarlanmış olmasına rağmen çoklu frekans ölçümleri de yapılabilir. Çoklu frekans BIA sistemleri tipik olarak vücut yağına ek olarak sıvı dağılımının analizi için de tasarlanmıştır (54).

Elektriksel deri temasları paslanmaz çelik temas elektrotlarına uygulanan jel elektrotları arasında da farklılık göstermektedir (57). Elektrotların farklı pozisyon ve sayıda kullanılması yarı vücut (koldan bacağı), tüm vücut (her iki koldan her iki bacağı) ve bölgesel (ekstremiteler veya ekstremitenin bir bölümü gibi) impedans, direnç ve reaktans analizlerine imkan vermektedir(58). Tüm vücut için yalnızca yağ analizi yapılabilmesine rağmen çeşitli ölçüm bölgelerine denk gelen yağsız doku formülleri de geliştirilebilmektedir (1).

Formüller önce BIA sistemi yağ dokusu bulunmayan kitle (Free Fat Mass, FFM) veya toplam vücut suyuna (Total Body Water, TBW) göre MRG veya DEXA gibi bir referans yöntem kullanılarak kalibre edilir. Kişiler daha sonra referans yöntem ve BIA kullanılarak önceden belirlenmiş koşullar altında değerlendirilir (59). İmpedans, direnç, reaktans ve diğer potansiyel gösterge değişkenleri daha sonra çoklu lineer regresyon analizine katılır ve uygun modeller geliştirilerek model son halini alır (60). Daha sonra geliştirilen eşitlikler ticari sistemler ve araştırma ortamlarına uygulanmadan önce çapraz yöntemlerle doğrulanır. Yağ kitlesi genellikle vücut ağırlığı ile FFM arasındaki fark olarak hesaplanır fakat bazı BIA sistemleri doğrudan vücut yağı veya yağ yüzdesi ile kalibre edilir.

Doğaları itibariyle formüller popülasyona özgüdür ve değerlendirilen kişilerin sistem formülünün geliştirildiği kişilere benzer olmasına dikkat edilmelidir. Ayrıca kişiler oda sıcaklığında, gündüz, elbiseli fakat ayakkabı ve çoraplarını çıkartmış, boş mesane ile (miksiyondan 30 dakika sonra) ayakta veya sırtüstü yatarken incelenmelidir (59).

Çok iyi geliştirilmiş ve kalibre edilmiş sistemler uygun şekilde kullanıldıklarında obezite ve kilo kaybı için artık geniş kapsamlı çalışmalarda kullanılmaktadır. BIA'nin avantajları görece olarak ucuz; kullanımı basit, güvenli ve pratik olmasıdır. Ölçüm koşulları dikkatle kontrol edilirse tekrarlanabilirlik düzeyi mükemmeldir. BIA'nin ek bir avantajı da TBW, intraselüler ve ekstraselüler sıvı, FFM ve iskelet kası kitlesi gibi yağ dışındaki bileşenlerin hesaplanmasında kullanılabilmesidir (1).

ı) Total Vücut Geçirgenliği (Total Body Electrical Conductivity, TOBEC): Elektromanyetik alanlarda yağ ve su komponentlerinin cevabı birbirinden farklılık gösterir. Bu önceleri kasaplık et ve canlı hayvan yağsız et miktarının ölçümünde kullanılmış ve daha sonra insanlara uygulanmış bir yöntemdir (38). Yağsız dokunun elektrik enerjisini yağ dokusundan daha iyi iletmesi sistemine dayanmaktadır. İçinden 2.5-5 mHz alternatif radyo dalgası geçen uzun ve uniform bir sarmal bobinden ibarettir. İçi boşken ve hasta varken oluşan manyetik alan ölçülerek aralarındaki farktan yağsız doku miktarı hesaplanır (61). Çabuk (birkaç saniye) ve kullanılması kolay bir yöntem olmasına rağmen cihazın pahalı oluşu ve taşınamaması yaygınlaşmasını engellemektedir. Tekrarlanabilirliği oldukça yüksek, yaklaşık olarak % 2 civarındadır (62).

i) Dual foton absorpsiyometre (DPA) ve Dual Enerji X-ışını absorpsiyometre (DEXA):

DPA ve DEXA gibi yöntemler kemik mineral içeriğinin saptanması için tasarlanmış girişimlerdir. Bununla beraber, vücudun yumuşak doku içeriği hakkında fikir verebilir (47). Üç kompartmanlı bir modele dayanmaktadır: Yağ dokusu, yağsız doku ve kemik mineralleri.

Tek foton absorpsiyometre yöntemi (TFA) kemik dışı deri, kas ve organlar gibi yumuşak dokuların az bulunduğu ön kol gibi yerlerde kullanılmaktadır. Enerji kaynağı olarak I^{125} kullanılmaktadır. Yumuşak dokuların görüntüye fazlaca karıştığı vertebra ve femur gibi yerlerde ise DPA yöntemi tercih edilmektedir. DPA yönteminde hastanın yattığı tabla kayarken yukarıdaki enerji kaynağı sabit durur. Tüm vücudun taranması 50-90 dakika kadar sürebilir. Enerji kaynağı olarak Gd^{135} (gadolinium) kullanılır. Tek enerjili X-ışını absorpsiyometresinde (TEXA), enerji kaynağı röntgen ışınları yer alır. TFA gibi, yumuşak doku miktarının çok az olduğu ön kol gibi bölgelerde kullanılmaktadır. DEXA yönteminde de röntgen ışınları yer almaktadır. Yumuşak dokuların görüntüye fazla karıştığı bölgelerde kullanılmaktadır (63).

DPA ve DEXA yöntemleri yumuşak doku kompozisyonunu belirlemede yani dokulardaki yağ miktarının hesaplanmasında da kullanılabilir (64,65). Total ve lokal yağ miktarının hesaplanmasında doğru ve kesin bir yöntemdir. Yayıdığı radyasyon BT incelemesi ve göğüs radyografisine göre daha düşüktür (0.005-0.01 mSv). Bununla birlikte, DEXA yöntemi intraabdominal yağ dokusu ile cilt altı yağ dokusu arasında ayırım yapamaz. Ölçümler göreceli olarak zaman alıcı olabilir (DPA için 50-90 dakika, DEXA için 10-20 dakika).

2) DOLAYLI TEKNİKLER:

Ağırlık, boy ve vücut çapları ile ilgili parametreler antropometri bilimini, deri kıvrım kalınlıkları ile ilgili ölçümler ise plikometri bilimini oluşturmaktadır (41,66). Gövde ve ekstremitelerin çeşitli yerlerindeki çevre ölçümleri daha çok yağ toplanma biçimi hakkında bilgi vermekle beraber toplam vücut yağının kestirilmesinde de kullanılmaktadır (38).

a) Deri Kıvrımı Ölçümleri: İdeal ölçüm dört deri kıvrımından (biceps, triceps, supskapular ve suprailiak) elde edilen verilerle sağlanır. Ancak kabul edilebilirdeğerler için iki ölçüm yeterlidir. Denklemler ve nomogramlar, deri kıvrım kalınlığının vücut yağına çevrimi için kullanışlıdır. Bununla beraber bazı teknik zorluklar vardır. Bunlar kaliperler (çap pergeli) üzerinde oluşturulan basıncın miktarı ve toplam yağ dokusu eşit olmasına rağmen bireyler arasında yağ dağılımının gösterdiği farklılıklardır. Bazı obezlerde yağ dağılımının genel, bazılarında abdominal olması bu yöntemin dezavantajıdır. Ayrıca yaşla birlikte vücut yağı artmakla beraber, deri kıvrım kalınlığı değişmez. Tüm bu potansiyel zorluklara karşın deri kıvrım kalınlığı ölçümü geniş çaplı çalışmalarda vücut bileşimi hakkında kullanışlı ve diğer yöntemleri destekleyici bilgiler verir (67,68).

b) Beden Kitle İndeksi (BMI): İlk kez 1835 yılında Quetelet tarafından tarif edildiği söylenen bu indeks bir asırdan fazla süredir kullanılmaktadır (69). Günümüzde en sık kullanılan yöntemdir. Direkt dansitometreyle ölçülmüş vücut yağı miktarıyla korelasyonu iyidir (70). Boy ve ağırlık ölçümlerinden yararlanılarak hesaplanan bir parametredir.

$BMI = \text{Ağırlık (kg)} / \text{boy}^2 (\text{m}^2)$ formülü ile hesaplanır. Genel olarak BMI'nin 30 kg/m^2 'in üzerinde olması obezite kriteri olarak kabul edilmektedir (71). Hastaların BMI'ne göre sınıflandırılması Tablo-1'de gösterilmiştir.

Hazır BMI cetvellerinin bulunması hesaplama işlerini ortadan kaldırmaktadır. Obezite dışında aşırı adale kitlesi bulunanlarda (örneğin sporcularda) yüksek BMI değerlerine rastlanabilir (72). BMI vücuttaki yağ oranından daha çok vücut yağ miktarıyla ilişkili gözükmemektedir. Aralarındaki korelasyon katsayısı 0.7-0.8 arasında değişmektedir (73).

BMI'den vücut yağını çıkararak formüller vardır (1). Bunlar:

$$\text{Vücut yağı \% (erkekler)} = [1.33 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)}] + [0.236 \times \text{Yaş(yıl)}] - 20.2$$

$$\text{Vücut yağı \% (kadınlar)} = [1.21 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)}] + [0.262 \times \text{Yaş(yıl)}] - 6.7$$

Şiddetli veya morbid obezite ile mortalite arasındaki ilişki kesindir, bununla beraber hafif ve orta derecede topluluk ile sağlık sorunları arasındaki ilişkiler ihtilafıdır ve yapılan birkaç çalışmada zayıflık kendi başına mortalite riskini arttırmaktadır (74).

Yapılan bir çalışmada sigara içenler ve sonuçların ilk 4 yılı hesaba katılmadığında, kadınlarda düşük BMI ile yüksek mortalite arasında ilişki görülmemiştir. Bu sigarayla

ilişkili morbiditenin sonuçlarını veya daha önceden varolan bir hastalıkla ilişkili kilo kaybını ayırt etmiş olur. Sigara içmeyenler ele alındığında mortalite BMI ilişkisi direkt olarak ortaya çıkar. En düşük risk BMI 19'un altındayken görülür ve normal sınırlardaki BMI hafif ve istatistiksel olarak anlamsız bir mortalite artışı gösterir. Hiç sigara içmemiş kadınlarda yapılan analizlerde BMI ile kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve diğer nedenlerle ölüm riski direkt ilişkilidir(27).

c) Bel çevresi, Kalça çevresi, Bel-kalça oranı: Obezitenin komplikasyonları en iyi abdominal obezite ile ilişkilidir. Santral obezite android, sıklıkla kadınlarda görülen alt beden tipi obezite de jinoid obezite olarak adlandırılır. Bel-kalça oranı bu iki tip obeziteyi ayırmak için kullanılır. Bel çevresi kostalar ve iliak krest arasındaki ayakta durumda en uzun horizontal çevredir (75). Ölçüm yapılan kişilere midelerini kasmamaları istenir ve ölçüm sırasında sabit gerilimli destekli bir mezro kullanılması hata oranlarını azaltır. Bel çevresi ölçümü vücut yağını yansıtır ve kemik yapıların çoğunu (omurga hariç), büyük kas kitlelerini kapsamaz. Bu nedenle kişiler arasındaki değişkenlikler hata oranlarını çok etkilemez (1). Bel çevresi erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm risk artışı; bel çevresi erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm koroner kalp hastalığı ve metabolik komplikasyonlar için önemli risk artışı gösterir (7).

Kalça çevresi ayakta trokanter majorisler üzerindeki en geniş çap olarak alınmalıdır. Kalça çevresi intraabdominal yağ kitlesinden çok subkutan yağ ile daha yakından ilişkidir. Kalça çevresinin değeri vücut bileşiminin hesaplanmasında sınırlıdır. Kalça çevresini kişiler arasında değişkenlik gösteren gluteal kas kitlesi, pelvis boyutu ve yağ miktarı etkiler (1).

Bel ve kalça çevrelerinin oranı metabolik hastalıklarla ilişkili yağ dağılımının bir göstergesi olarak epidemiyolojik araştırmalardan geliştirilen ilk antropometrik yöntemdir. Bel-kalça oranı BMI'den bağımsız olarak koroner kalp hastalığı ve tip 2 diyabet nedenli mortalite ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (76). 0.72'nin üstündeki değerler anormaldir. Komplikasyon oranının artışı ise erkeklerde 1'in, kadınlardaysa 0.9'un üzerine çıkınca görülür. Yağ dağılımının etkisi ihmal edilemez. Örneğin diyabet için risk obez beyaz kadınlarda 3.7 kat artmışken, santral obez kadınlarda 10.3 kat artmıştır (77). Bu alt beden obezitesinin sadece daha az riskli olduğunu gösterir. Bazı çalışmalar derin abdominal yağlanmanın ciltaltı yağlanmadan daha anlamlı olduğunu

göstermişse de her iki (derin ve ciltaltı) abdominal yağlanmanın insulin direnciyle ilişkisini gösteren çalışmalar da vardır. Derin ve yüzeysel yağlanma BT ile ayırt edilebilir, fakat klinik olarak gereksizdir. Abdominal yağlanma ne kadar fazlaysa derin yağlanma da o kadar fazladır (78).

Vücut bileşimini belirlemede kullanılan yöntemler Tablo-5’de özetlenmiştir (35):

Tablo-5: Vücut bileşimini belirlemede kullanılan yöntemler

Yöntem	Maliyet	Teknik zorluk	Doğruluk	Abdominal yağ ölçümü
Dansitometri				
Suya batırma	++	+++	+++	-
Pletismografi	+++	+++	+++	-
Total vücut suyu				
Döteryum	+	++	++	-
Oksijen 18	+++	+++	+++	-
Tritiyum	++	++	++	-
Potasyum 40	+++	+++	+++	-
Üriner kreatinin atımı	+	++	+	-
DPA	+++	+++	+++	+
Nötron aktivasyon	+++	+++	+++	-
Görüntüleme yöntemi				
USG	++	++	++	+
BT	+++	+++	+++	+
MRG	+++	+++	+++	+
Elektrik geçirgenlik				
TOBEC	+++	+	+++	-
BIA	+	+	+++	-
Antropolikometrik ölçümler				
Uzunluk ve ağırlık	+	+	+++	-
Deri kıvrım kalınlığı	+	+	+	+
Bel ve kalça çevresi	+	+	++	+

OBEZİTENİN KOMPLİKASYONLARI:

Obezite genel olarak ömrü kısaltan bir durumdur. İstatistikler bunu kanıtlamaktadır. Obez hastalarda ölümün en büyük iki doğrudan nedeni kanser ve kardiovasküler hastalıktır. Diyabet ve hipertansiyon olmak üzere birçok komorbidite başlıca kardiovasküler hastalık aracılığı ile erken ölüme sebep olur (7). Obezitenin risk ve komplikasyonları Tablo-6'da verilmiştir.

Tablo-6: Obezitenin risk ve komplikasyonları (15,79)

- 1) Diyabetes mellitus, insulin direnci
- 2) Hipertansiyon
- 3) Dislipidemi
- 4) Kalp hastalığı: Aterosklerotik hastalık, Konjestif kalp yetersizliği
- 5) Alveolar hipoventilasyon (Pickwick sendromu)
- 6) Serebrovasküler hastalık
- 7) Kanser
- 8) Safra kesesi hastalıkları: Taş, infeksiyon
- 9) Hepatosteatoz
- 10) Karaciğer sirozu
- 11) Osteoartrit
- 12) Venöz staz ve ödem
- 13) Gastroözefajial reflü hastalığı (GERD)
- 14) Üriner inkontinans
- 15) Reprodüktif disfonksiyon
- 16) Gut
- 17) Artmış intraabdominal basınç sendromu: Hiatus hernisi, fitiklar
- 18) Psödötümör serebri
- 19) Gebelik riskleri: Toksemi, diyabet
- 20) Cerrahi riskleri: Pnömoni, yara infeksiyonu, tromboflebit
- 21) Psikolojik ve emosyonel problemler
- 22) Sosyal ve ekonomik problemler
- 23) Erken ölüm

Obezite çocukluk çağında erişkinlere göre komplikasyonlar açısından daha risksizdir çünkü kalp hastalıkları gibi birçok obezite komplikasyonu yaş ile ilişkilidir.

Obezitenin psikolojik,davranışsal ve tıbbi sonuçları vardır. Psikolojik sonuçlar daha çok toplumun şişmanlığa bakış açısı ile ilgilidir. Obezite batı kültüründe önemli kozmetik bir problemdir ve negatif imaj nedenidir.Psikolojik cevap kendinden nefret etmeye kadar varabilir. Obezite çirkinlik olarak görülür ve ciddi obezlerde anksiyete, depresyon, suçluluk hissi ve somatik yakınmalarla sonuçlanır. Obezitenin davranışsal değişimlerinde belirgin tıbbi komplikasyonlar ortaya çıkmadan azalmış aktivite vardır. Bunun nedenleri kısa soluk alma, eklem ağrıları, ödem ve kas zâfiyetidir. Bu durumlarda kişi sosyal ilişkilere girmekten çekinir, sıkılganlık, utangaçlık gösterir. Şişman gururu olarak savunulan obezlerin negatif imajı bu kişilere iş ve okul yaşamında dışlanmışlık tecrübesiyle yansımaktadır.

Tıbbi sorunlar ciddidir. Obezite A.B.D’de ölüm nedenleri arasında sigaradan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Morbid obezite ile kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, pulmoner hastalıklar ve safra taşlarının prevalansında artış görülür. Kadınlarda uterus, serviks ve meme kanseri riski artmıştır. Apandisitlen ölüm oranı hem erkek hem de kadınlarda obeziteyle birlikte iki kat artar. Obezlerin cerrahi riski daha yüksektir (27).

Tablo-8: Metabolik sendrom tanısı (4)

1) Abdominal obezite	
Bel çevresi	erkeklerde > 102 cm kadında > 88cm
2) Trigliserid	> 150 mg/dl
3) HDL-kolesterol	erkeklerde < 40 mg/dl kadında < 50 mg/dl
4) Kan basıncı	≥ 130/85 mmHg
5) Açlık kan şekeri	≥ 110 mg/dl

Buna göre Tablo-9’da belirtilen 5 faktörden herhangi 3’nün varlığında metabolik sendrom tanısı konur. Metabolik sendroma halkımızın erkeklerin % 31’inde kadınların %43’ünde rastlandığı tahmin edilmiştir; bu da 30 yaş ve üzerindeki halkımızda metabolik sendromun, 5.3 milyonu kadın olmak üzere 9.2 milyon yetişkinde bulunduğu

anlamını taşır. Standart öğelerinden hipertansiyon, HDL-kolesterol düşüklüğü ve kadınlarda abdominal obezite metabolik sendromluların büyük çoğunluğunda vardır (4,88).

Bu sendromdaki bozuklukların patogenezini açıklayabilecek asıl mekanizmanın insülin direnci olduğu düşünülmektedir. Hiperinsulinemi ve insülin direnci yaptığı bilinen diyet (fruktozdan zengin diyet) değişiklikleriyle beslenen sıçanlarda, normal diyetle beslenen sıçanlara göre kan basıncının arttığı gösterilmiştir. Hipertansiyonu olan insanlarda da insülin direnci ile karbonhidrat ve lipid metabolizmasındaki anormallikler arasında ilişki bulunmuştur (89).

İnsülin direncinin diabetes mellitus ile sonuçlanıp sonuçlanmamasında beta hücresi fonksiyon kaybı ve bunun giderilmesi rol oynar. Metabolik sendrom aşamasında beta hücresinin insülin salgılamasındaki erken faz etkilenmiştir (87). Eğer bozulmuş glukoz toleransı olan bir hastada risk faktörleri azaltılırsa (sigara, obezite, insülin direnci, kan basıncının düzeltilmesi gibi) sorun giderilir. Ancak risk faktörleri düzeltilemez veya düzeltilmezse diabetes mellitus ile sonuçlanır (87,89).

Obezite, NIDDM (insülin eksikliğine bağımlı olmayan diabetes mellitus) için önemli bir ön belirleyicidir. Tüm obezlerde NIDDM olmasa da NIDDM'lu hastaların büyük çoğunluğu obezdir. Obezlerde varolan insüline karşı duyarsızlık da kişiden kişiye değişmektedir. Ayrıca insülin direnci ile obezite arasında hangisinin diğerinin sonucu olduğu konusunda da kesin bir görüş yoktur. Bilinenlerse özellikle abdominal obezite ile insülin direnci arasında sıkı ilişki olduğudur (90).

Obezlerde açlık plazma insülin düzeyi ve oral glukoz tolerans testine insülin yanıtı artmıştır. Portal plazma insülin düzeyleri (insülin sekresyonu indeksi olarak) abdominal ve alt beden obezite arasında ayırım olmadığını göstermiştir. Ancak hem bazal hem de oral ve intravenöz glukoz ile uyarılmış hepatik insülin ekstraksiyonu abdominal obezlerde düşük kalmıştır. Kilo artışı hepatik ve periferik insülin duyarlılığında düşmeyle karakterizedir. Özellikle üst beden obezitesinde hepatik ve periferik insülin duyarlılığında büyük düşüşlerle birlikte periferik glukoz kullanımının maksimum uyarımında belirgin azalma vardır. Paralel olarak bel-kalça oranı yükseldikçe insüline duyarlılık azalmaktadır (90).

Hipertrofik yağ hücreleri insüline dirençlidir ve tüm vücut insülin direnciyle ilişkilidir. Kilo kaybıyla birlikte yağ hücrelerinin boyutları küçülür, insülin bağlanması

artar, insülin reseptör sinyali düzelir ve postprandial insülin aracılı glukoz tasarrufu artar. Obezlerde bozulmuş olan açlık hepatik glukoz çıktısı düzelir (91).

Obezite ve insülin direncinin NIDDM'a tam olarak nasıl dönüştüğü açık değildir. Kronik hiperinsülinemiden yıllar sonra beta hücre yetersizliği ortaya çıkar. Yağ dokusunun insüline direnci belirgin hiperglisemi için önemli bir basamak olabilir. Beta hücrelerinin insülin salgılamasındaki bozukluk önemlidir ancak ek faktörler de vardır. Hiperglisemi ortaya çıkınca beta hücrelerini inhibe eder, insülin aktivitesini azaltır ve rölatif insülin yetersizliğine sebep olur (91).

Son çalışmalar obezitede insülin sekresyon paterninin değiştiğini göstermiştir. İnsülin pulsasyonundaki değişiklikler yalnızca insülinin metabolik hormon yönünü etkilemekle kalmaz, birlikte mitojenik aktivitelere de potansiyel aracılık yapar. Obezitede NIDDM gelişmeden önce de hızlı insülin pulsasyonu bozuktur. NIDDM'lu obezlerin akrabalarında da hızlı insülin pulsasyonunun bozulduğu gösterilmiştir. Bu NIDDM gelişmeden önce beta hücre bozukluğunun var olduğunu destekler. Sıçanların prediabetik olanlarında da benzer bozukluklar gösterilmiştir. Hızlı pulsasyon süresi bel-kalça oranıyla negatif, insülin duyarlılığı ve SHBG (seks hormon bağlayıcı globülin) düzeyi ile pozitif orantılıdır. İnsülin salınımıyla SHBG arasındaki bu ilişki, düşük SHBG düzeyinin NIDDM gelişimini önceden haber vermesinde de görülebilir (91).

Obezitede insülin direncinin olası araçlarından biri artmış serbest yağ asitleridir. Lipid turnover'nın yükselmesine cevap olarak obezitede SYA (serbest yağ asidi) düzeyleri artmıştır. SYA insülinin uyardığı kaslardaki glukoz kullanımını inhibe eder, hepatik glukoz çıktısını artırır ve insülinin hepatik klirensini inhibe eder. Normal glukoz toleransına sahip obezlerde SYA düzeyinin akut olarak yükselmesi insülin aracılı glukoz tasarrufunu bozmaz ancak hepatik insülin direncine neden olur. İntraabdominal adipositlerde ciltaltı yağ dokusuna göre lipolitik aktivitenin daha belirgin olması "İntraabdominal obezite ile insülin direnci arasındaki ilişkinin olası nedeni SYA'dir" görüşünü destekler (27).

İnsülin direncinin obezlerde bir başka nedeni insülin reseptör sayısının ve fonksiyonunun azalması ve postreseptör bozukluklardır. Yağ hücrelerinde GLUT₄ glukoz taşıyıcılarının sayı ve fonksiyonlarındaki bozukluk insülinin uyardığı kastaki glukoz transportunda görülen aksamalardan biridir. Bu taşıyıcılar normalde insüline

cevap olarak intrasellüler mesafeden plazma membranına hareket ederler. Glukoz hücreye girdikten sonra glukoz oksidasyonunda küçük bir etki sonucu glukozun glikojen olarak depolanmasındaki blokla direnç açığa çıkar. Bozulmuş glikojen sentezi insülin direncinin glikojen sentazı inhibe etmesine bağlı olabilir (92).

Obezlerin adipositlerinde artan TNF- α (Tümör nekrozis faktör- α) insülin direncindeki mediatörlerin bir diğeridir. Moleküler mekanizma henüz tam açık değilse de TNF'ün insülin sinyal transduksiyonunu reseptör seviyesinde, fosforilasyonun aktivasyonunda ve insülin reseptör substrat-1 düzeyinde inhibe ettiği gösterilmiştir. TNF obezlerin kan örneklerinde genellikle yüksek bulunmadığından kastaki lokal parakrin aktivitesiyle insülin rezistansından sorumlu olabileceği düşünülmektedir (91).

Obezlerde SHBG düzeyi düşüktür. Obeziteyle ilişkili hiperandrojenizmin SHBG düşüklüğünde esas faktör olduğu ileri sürülmüştür. Bel-kalça oranıyla SHBG arasında negatif korelasyon saptanmıştır (90). Üst beden obezitesinde total testosteron düzeylerinde yükselme, östradiol düzeylerinde yükselme ve SHBG'de düşme saptanmıştır. İnsan hepatom hücre kültürlerinde yapılan araştırmalarda insülinin SHBG'nin hepatik üretimini azalttığı görülmüştür (93). Üst beden obezitesiyle pankreatik insülin üretiminin arttığı ve hepatik insülin klirensinin azaldığı ve bunun sonucunda artan splanknik insülin konsantrasyonunun bu tip obezlerde hepatik SHBG üretimini düşürdüğü ileri sürülmüştür (90). Aynı şekilde periferik insülin direncinin şiddetiyle serbest testosteron düzeyinin pozitif ilişkili olduğu gösterilmiş, “serbest testosteron ne kadar yüksek ise insülin direncinin derecesi o kadar büyüktür” denmiştir. Bununla beraber dolaşımdaki androjen düzeyinin değişiminin plazma insülin düzeyine etkisinin olmadığı, fakat tersine artmış plazma insülinin overlerde androjen üretimini direkt uyarma gibi bir grup mekanizmayla androjen salınımını arttırdığı bildirilmiştir (90).

Obezite kadınlarda hiperandrojenizm ve anovuluar siklusla yakın ilişkilidir. Hiperandrojenik kadınlar da iki gruba ayrılabilir. Birinci grup obez, hiperinsülinemik ve normal LH/FSH oranına sahip olanlardır. İkinci grup ise normal ağırlıktadır, insülin düzeyleri normaldir, ancak LH/FSH salınım paterni bozuktur. Birçok araştırmacı özellikle postmenopozal obez kadınlarda östrojen üretiminin arttığını saptamışlardır. Bu yağ dokusunun vasküler hücrelerinin stromasında dolaşımdaki androjenlerin östrojene aromatisasyonu gerçeğeleşir. Premenopozal kadınlarda da bu söz konusudur, ancak

overdeki östrojen üretimi bunu gölgede bırakır. Bu obez postmenopozal kadınların hiç veya daha az hormon replasmanı tedavisi ihtiyacı duymalarıyla da dolaylı olarak gözlemlenir (90).

Erkek obezlerde BMI arttıkça total testosteron düşer. Bu SHBG düzeyinin obezite derecesiyle ters orantılı olmasından kaynaklanır. Nitekim şiddetli obezite gelişinceye kadar serbest testosteron normaldir (90).

Her iki cinste androjen tedavisi abdominal yağ dokusunu azaltır. İnsan yağ dokusunda androjen reseptörleri bulunur. Testosteronun ciltaltı ve femoral yağ dokusunda lipoliz, viseral yağ dokusunda ise trigliserid uptake'ı üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Bir başka hipotez testosteronun direkt kas insülin duyarlılığını arttırdığıdır (91). Metabolik sendromlu veya NIDDM'lu erkeklerde düşük testosteron düzeyleri tespit edilmiştir. Testosteron ile tedavi edilen bu erkek hastalarda insülin duyarlılığı normal düzeylere ulaşmıştır. Testosteronun bu etkiyi glikojen sentaz sistemi üzerinden gerçekleştirdiği sanılmaktadır. Fiziksel olarak normal olan transseksüel kadınlara testosteron verildiğinde ise insülin direnci gelişmiştir. Aynı şekilde dişi sıçanlara makul dozlarda testosteron uygulamasını şiddetli insülin direnci gelişimi izlemiştir. Kadınlarla erkekler arasındaki bu farklılık şu şekilde açıklanabilir. Erkekler veya erkek sıçanlara verilen aşırı dozda androjenler, spontan olarak hiperandrojenik olan kadınlar veya fizyolojik olarak yüksek dozda testosteron verilmiş olan kadınlar gibi insülin direncine neden olmuştur. Kısaca burada cinsiyete özgü bir testosteron konsantrasyonundan bahsedebiliriz. Kas insülin duyarlılığı için optimal testosteron düzeyi böylece farklılık göstermektedir (27,90,91,92).

KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ:

Karaciğer hastalıklarının teşhisi, seyrinin belirlenmesi ve tedavisinin takibinde bazı biokimyasal testlere başvurmak gerekir. Klinikte "karaciğer fonksiyon testleri" adı altında bilinen ölçümlerin sadece bir kısmı karaciğerin fonksiyonel durumunu yansıtır. Bu testler ayrıca başka hastalıklarda da anormal sonuç verebilirler. Örneğin serum albümin düzeyleri inflamatuvar barsak hastalığında ve nefrotik sendromda düşük olabilir, aminotransferaz düzeyleri de kas hastalıkları ve

kardiak hastalıklarda artabilir. Bu testlerin bir bölümü karaciğer ve safra yolları hastalıklarının serum göstergeleri olup, karaciğer fonksiyonlarını iyi yansıtamazlar. BİR bölümü ise bazı karaciğer hastalıklarına özgü ve tanı değeri yüksek olan testlerdir.

Karaciğer fonksiyon testleri; "karaciğer ve safra yolları hastalıklarının teşhisi, hastalığın şiddeti ve prognozunun belirlenmesinin yanı sıra tedaviye cevabın değerlendirilmesinde de kullanılan biokimyasal ölçümler" olarak tarif edilebilir. İdeai bir karaciğer fonksiyon testinin spesifik olması, duyarlılığının ve tahmini doğruluk oranının yüksek olması gerekir. Klinisyene karaciğerin total fonksiyonel kapasitesi hakkında doğru fikir verebilecek ideal ve tek bir karaciğer fonksiyon testi yoktur. Karaciğerde binlerce biokimyasal fonksiyon yürütülmektedir. Bunların çoğu kan testleri ile ölçülemez. Laboratuvar testleri bunlardan sadece belli sayıda fonksiyonu ölçer. Karaciğer hastalığının ve karaciğerin fonksiyonel durumunun saptanmasında duyarlılığın ve 'özgüllüğün artırılması için bu testler birlikte kullanılmaktadır.

Laboratuvar testleri sayesinde vira! hepatit gibi hepatoselüler bozukluklar, primer biliyer siroz ve safra kanalı obstrüksiyonu gibi kolestatik sendromlardan ayırd edilebilir. Diğer taraftan protrombin zamanı, serum albumini gibi karaciğerin sentez kapasitesini yansıtan testler, etiolojiden bağımsız olarak prognoz hakkında fikir verirler. Laboratuvar testleri; karaciğer fonksiyon bozukluğunun ciddiyetinin saptanmasına ve bazen de erken safhada hastalığın nasıl seyredeceğinin tahminine olanak sağlar, hastalığın gidişi takip edilebilir ve tedaviye cevap değerlendirilebilir.

Karaciğer fonksiyon testlerinin hemen tamamı, içinde bulunduğumuz yüzyılda ortaya konulmuştur. Serum bilirubinleri, galaktoz tolerans testi, hippurik asit sentez testi ve serum proteinleri ile ilgili tetkikler ilk örneklerdir. Daha sonra bromsülfoftalein testinin karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmedeki yararlılığı gösterilmiştir. Serum transaminazlarının akut hepatitlerin tanısındaki değerinin ortaya konması önemli bir gelişme olmuştur.

Bugüne dek pek çok karaciğer fonksiyon testi geliştirilmiş ve bunların çoğu terkedilmiştir. Duyarlı, spesifik ve kolay yapılabilir testlerin geliştirilmesine çalışılmıştır. Karaciğer ve safra yolları hastalıklarına yönelik görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen, klinik bulguların ışığı altında uygun seçilmiş ve doğru değerlendirilmiş karaciğer fonksiyon testlerinin klinik pratikteki önemi artarak devam etmektedir.

KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Klinik açıdan bu testleri üç ana grupta toplayabiliriz(102):

A) Karaciğer Fonksiyonlarının Biyokimyasal Testleri

- 1) Organik anyon transportu ile İlgili testler
 - a. Serum bilirubini
 - b. Serum safra asitleri
 - c. Boya testleri ("Bromosulphthalein" -BSP ve "Indocyanine green" -ICG)

- 2) Karaciğerin metabolizma kapasitesi ile ilgili testler
 - a. İlaç metabolizması
 - b. Galaktoz eliminasyonu
 - c. Üre sentezi
 - d. Kafein tükrük testi
 - e. Diğerleri

- 3) Karaciğerde yapılan serum proteinleri
 - a. Albumin
 - b. Pıhtılaşma faktörleri (protrombin zamanı)
 - c. Lipoproteinler

B) Karaciğer ve Safra Yolları Hastalıklarının Serum Göstergeleri

- 1) Hepatoselüler hasar ile ilgili testler
 - a. Aspartat aminotransferaz(AST:SGOT)
 - b. Alanin aminotransferaz (ALT:SGPT)
 - c. Diğer enzimler

- 2) Kolestaz ile ilgili testler
 - a. Alkalen fosfatataz (AF)

- b. Gamma-glutamyl transpeptidaz (GGT)
- c. Diğerleri (5'Nükleotidaz, Lösin aminopeptidaz)

C) Karaciğer Hastalığı İçin Spesifik Testler

- 1) Viral hepatitin serum göstergeleri
 - a. Hepatit A virusu (Anti-HAV IgM - IgG)
 - b. Hepatit B virusu (HBsAg, HBeAg, Anti-HBs, Anti-HBe, Anti-HBc IgM ve HBV DNA)
 - c. Delta hepatiti (HDAg, IgM ve IgG grubu Delta antikorları, HDV RNA)
 - d. Hepatit C virusu (Anti HCV, HCV RNA)
 - e. Hepatit E virusu (Anti-HEV, HEV RNA)
 - f. Hepatit G virusu (HGV RNA)
 - g. Diğer viruslara bağlı hepatit (Epstein-Barr virusu, Herpes virusu ve Sitomegalovirus antikorları)
- 2) Otoantikorlar
 - a. Antimitokondrial antikor (AMA)-Primer Bilier Siroz
 - b. Antinükleer antikor (ANA), düz kas antikorları (DKA), "liver kidney"¹ mikrozomal antikor (LKM 1)-Otoimmün Hepatit
- 3) Diğerleri
 - a. Alfa-fetoprotein-yüksek fitrede (Hepatoseüler kanser)
 - b. Seruloplazmin, idrarda bakır itrahi (Wilson hastalığı)
 - c. Serum demir saturasyonu ve ferritin (Hemokromatoz)
 - d. Alfa-1 antitripsin (Alfa-1 antitripsin eksikliği)

Sınıflandırmadan da anlaşılacağı gibi karaciğer fonksiyon testleri denildiğinde, karaciğer fonksiyonlarının biyokimyasal ölçümlerini anlamak daha doğrudur. Bundan³ sonraki bölümlerde hepatoselüler hasar ve kolestaz ile ilgili enzimlere kısaca değinildikten sonra, asıl konu olan karaciğer fonksiyon testleri daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

KARACİĞER ve SAFRA YOLU HASTALIKLARININ SERUM

GÖSTERGELERİ

Karaciğerde, bazıları çok düşük konsantrasyonlarda serumda da saptanabilen binlerce enzim vardır. Bunların serumda biinen bir fonksiyonu yoktur. Katabolizmaları ve klirensleri iyi bilinmemektedir. Serum düzeylerinin artışı hasara uğramış hepatositte bu enzimlerin dolaşıma karıştığını gösterir. Karaciğerin fonksiyonel durumunu yansıtmazlar, daha çok tanı ve tedavinin izlenmesinde kullanılırlar. Hepatoseüler hasar ve kolestazla ilgili olmak üzere ikiye ayrılırlar:

1)Hepatoselüler Hasarı Gösteren Enzimler:

a. Aminotransferazlar: Karaciğer hücre hasarının duyarlı göstergeleri olup akut hepatoseüler hastalıkların tanısında yararlıdırlar. SGPT (ALT, alanin aminotransferaz) ve SGOT (AST, aspartat aminotransferaz) en çok kullanılanlardır. Bu enzimler sırasıyla alanin ve aspartik asidin alfa-amino grubunu ketoglutarik asidin keto grubuna aktarırlar. Sonuçta pirüvik asit ve oksaiasetik asit oluşur. Sitoplazmik ve mitokondrial bir enzim olan AST; karaciğer, kalb kası, iskelet kası, böbrek, beyin, pankreas, akciğer, lökosit ve eritrositlerde bulunur. Sitoplazmik bir enzim olan ALT ise en çok karaciğerde bulunur. Bu enzimlerin serum düzeylerindeki artış, aminotransferaziardan zengin dokulardaki hasar veya bu enzimlerin seruma sızmasına yol açan membran permeabilitesi değişiklikleri ile ilgilidir (110).

Aminotransferazlar bütün karaciğer hastalıklarında artar (akut viral hepatit, siroz, infeksiyöz mononükleoz, akut ve kronik kalb yetmezliği, metastatik karsinom, granümatöz ve alkolik karaciğer hastalığı gibi). Normalin 8 katına kadar olan artışlar spesifik değildir. En belirgin artışlar ilaç hepatiti, viral hepatit, akut kalb yetersizliği, karbontetraklorid ve "phalloidin" (ikisi de hepatotoksik maddelerdir) intoksikasyonunda görülür. Tıkanma sendromunda, viral hepatiti olan Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu vakalarında (104) ve sirozda düzeyler nadiren 500 IU/L'yi geçer. Bir istisna olarak ana safra kanalı taşının neden olduğu akut obstrüksiyonda ilk 24-48 saatte aminotransferaz düzeyleri çok yükselir, sonra hızla düşer. Hepatoseüler hastalıklarının çoğunda ALT

daha belirgin olmak üzere, AST ve ALT aynı derecede yükselir. Akut hepatoselüler hasan göstermede ALT, AST'den daha duyarlıdır (110).

Karaciğer hücre nekrozunun derecesi ile serum aminotransferaz düzeylerindeki artış arasında zayıf bir korelasyon vardır, prognostik değeri de azdır. Serum düzeylerindeki süratli düşüş iyileşme belirtisidir, ancak fulminan hepatitte kötü bir prognostik İşaret olabilir(113).

Yüksek aminotranferaz düzeyleri viral hepatitin erken dönemlerinde saptanan ilk laboratuvar bulguları arasındadır. Serum bilirubini aminotransferaziardan bir hafta kadar sonra yükselir. İyileşme döneminde ise kararlı bir aminotransferaz düşüşü olur. Serum düzeylerinin tekrar yükselmesi veya devamlı olarak yüksek kalması kronik hepatitin geliştiğini gösterir. Aminotransferazlar viral hepatitin klinik aktivitesinin takibinde ve kronik hepatitte tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemlidir. Sirozlu hastalarda tanı ve prognoz açısından değeri yoktur.

AST/ALT oranının 2'den büyük olması alkolik karaciğer hastalığı lehinedir, 3'ten büyük ise bu ihtimal daha da artar (101-102). Bu yüksek oran esas olarak alkolik karaciğer hastalığındaki düşük serum ALT aktivitesini yansıtır. Bu durum alkolik karaciğer hastalığındaki piridoksai 5' fosfat eksikliğine bağlıdır. Karaciğerde ALT sentezi için AST'den daha çok piridoksal 5¹ fosfat gereklidir (106). Son zamanlarda mitokondrial AST ölçümünün kronik aJkouklerde alkol alımının spesifik bir göstergesi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.İmmunolojik metotla ölçülen mitokondrial AST aktif alkolik karaciğer hastalığında artarken viral etyolojili karaciğer nekrozunda artmaz (105).

Yüksek serum aminotransferaz düzeyleri hepatobiliyer hastalıklar için spesifik değildir. Obesite, alkol alımı, kalb ve iskelet kası hasarında da yükselirler (102).

b. Hepatoselüler hasar göstergesi olan diğer enzimler

-Glutamat dehidrogenaz:MitokondriaJ bir enzimdir; kalp, kas ve böbreklerde de bulunur. Karaciğerde santrilobüler hepatositlerde bulunur. Daha çok bu bölgeyi etkileyen alkolik hepatitte artar (103).

-Sorbitol dehidrogenaz, izositratdehidrogenaz ve ornitil karbamil transferazdan karaciğere spesifik enzimler olarak söz edilmiştir, ancak teşhiste aminotransferazlardan üstün değildirler. Laktat dehidrogenazın karaciğer izoenziminin serum düzeyi özellikle kolestazla seyreden karaciğer tümörlerinde çok artmaktadır (113).

2) Kolestatiz Enzimleri:

a. Alkalen fosfataz (AF): AF, alkalen bir pH ortamında pek çok organik fosfat esterinin hidrolizini katalize eden bir grup enzime verilen addır. Reaksiyon sonucunda inorganik fosfat ve organik radikaller ortaya çıkar. Değişik dokulardaki AF'ler aynı reaksiyonu katalize eden izoenzimleridir.

AF'nin fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Vücutta pek çok dokuda bulunmaktadır; kemik (ostoblastlar), hepatositlerin kanaliküler membranı, ince barsak mukoza hücrelerinin fırçamsı kenarı, böbreğin proksimal kıvrımlı tubulusları, plasenta ve lökositler gibi. Normal erişkinin serumundaki enzim aktivitesinin üç kaynağı vardır: Karaciğer, kemik ve bazı durumlarda ince barsak.

İnce barsağın katkısı (yaklaşık %10-20) O ve B kan gruplu kişilerde klinik açıdan önemlidir ve yağlı bir yemekten sonra bu oran artar. Çocuklarda serum AF aktivitesi yüksektir ve kemik büyüme hızı ile korelasyon göstermektedir. Normal gebeliğin geç, kemik, böbrek, barsak ve plasentadan gelen alkalen fosfatazlar farklı eîktroforetik mobilitelere sahiptir. Ayrıca farklı dokuların AF'sinin ısı ile inaktivasyona karşı duyarlılıkları değişiktir. Plasental AF ısıya dayanıklıdır. Kemik kaynaklı AF ise ısıya karaciğer ve barsak kökenli AF'den daha duyarlıdır(102).

Parankimal ve/veya kolestatik hepatobiliyer hastalıklarda serum AF düzeyinin artışından, hasara uğrayan hepatositlerden dönemlerinde de serum enzim aktivitesi iki kat artabilir (98).

Karaciğer enzimin kana geçmesi kadar hepatositlerde AF sentezinin artışı da sorumludur. AF'nin esas önemi kolestatik bozuklukların saptanmasında ortaya çıkar. Artışın düzeyi ile ekstrahepatik/intrahepatik kolestatiz ayırımını yapmak zordur, ancak ekstrahepatik kolestatizde sıklıkla normalin 3 katından fazla artış olur. Bunun altındaki artışlar spesifik değildir ve virai hepatit, kronik hepatit, siroz, infiltratif karaciğer hastalıkları (sarkoidoz, tüberküloz, hepatik apse, metastatik karsinom) ve konjestif kalb yetersizliğinde de görülebilir (101).

b. Gamma-Glutamil Transpeptidaz (GGT): Glutasyon gibi peptidlerin gamma-glutamil grubunu diğer peptidlere ve L-aminoasitlere aktarır. Böbrek, pankreas, karaciğer, dalak, kalb, beyin ve seminal kesecikler gibi pek çok dokuda hücre

membranında bulunur. Gebelikte artmaz. Artmış GGT aktivitesi esas olarak karaciğer, safra yolları ve pankreas hastalıklarında görülür. Kemik hastalıklarında artmadığından AF yüksekliğinin karaciğer kaynaklı olduğunu göstermekte kullanılabilir. Barbitürat ve fenitoin alınması, çok miktarda alkol kullanılması yüksek GGT düzeylerine yol açabilir (100). Miyokard infarktüsü, böbrek yetesizliği, akciğer hastalıkları, diabetes mellitus ve tiroid hastalıklarında da düzeyleri artabilir (108).

c.5'Nükleotidaz-Karaciğer, barsak, beyin, kaib, kan damarları ve endokrin pankreasta bulunur. Karaciğerde esas olarak kanaliküler ve sinüzoidal plazma membranlarında mevcuttur. Hepatobiliyer hastalıklardaki spesifikliği nedeni ile klinikte önem kazanır. Gebelik dışı durumlarda 5'Nüketidaz düzeyindeki artış, buna eşlik eden AF artışının karaciğer kaynaklı olduğunu gösterir.

d.Lösin aminopeptidaz (LAP):Tüm vücut dokularında bulunur, karaciğer aktivitesi yüksektir. Kemik hastalıklarında artmaz. Hepatobiliyer hastalıklar dışında arttığı bilinen tek durum gebeliktir. Klinik açıdan tek önemi karaciğer hastalığı için spesifik olmasıdır. Ayrıca karaciğer ve safra yollarını infiltre eden pankreas karsinomunda da çok artmaktadır (101).

KARACİĞER FONKSİYONLARININ BİOKİMYASAL TESTLERİ

A) Organik Anyon Transpörtü İle İlgili Testler

Karaciğer lipofilik maddeleri serumdan alıp safra ile atma yeteneğine sahiptir. Bunlar bilirubin, eksojen boyalar (BSP, ICG) ve safra asitleridir. Bunların kandan alınıp safraya geçene kadar uğradıkları işlemler benzerdir: 1) Hepatoselüler alınma, 2) Sitolik proteinlerle (Y ve Z proteinleri) bağlanma ve taşınma, 3) Konjugasyon, 4) Ekskresyon.

a. Bilirubin: Bir tetrapirrol pigmenti olan bilirubin ferroprotoporfirin IX'un (hem) bir yıkım ürünüdür. Her gün üretilen 250-300mg bilirubin yaklaşık %70-80'i yaşlanmış eritrositlerdeki hemoglobinin yıkımından gelir. Geri kalanı kemik iliğinde erken destrüksiyona uğrayan eritrositlerden ve vücut dokularındaki diğer hemoproteinlerin (sitokromlar, katalaz, peroksidaz) yıkımından oluşur.

Retikuloendotelial hücrelerde oluşan bilirubin, kanda taşınabilmesi için suda çözünür hale getirilmelidir. Bu albuminle ■ reversibl, non-kovalan bağlanma ile gerçekleşir. Taşıyıcı aracılıklı membran transport mekanizması ile karaciğere alınır, albumin ise alınmaz. Hepatosit içindeki bilirubin, ligandin (eski adıyla Y proteini) adlı sitozolik proteine bağlanır. Az bir kısmı ikinci bir sitozolik proteine, Z proteinine bağlanır, ancak bunun bilirubin metabolizmasındaki rolü şüphelidir. Biiirubinin glukuronik asite bağlanması hepatositin düz endoplazmik retikulumundaki glukuronil transferaz sistemi tarafından katalize edilir. Oluşan monoglukuronid biiirubinin büyük kısmı (%80) hepatosit membranında diglukuronid haline dönüştürülür. Bu bilirubin konjugatı daha sonra hepatositin safra kanaliküüne atılır. Konjuge bilirubinler safra kanalından duodenuma akarlar ve barsak boyunca distale doğru taşınırlar. Distal ileum ve kolona ulaşan konjuge biiirubin bakteriyel beta-glukuronidaz ile non-konjuge bilirubine hidrolize olur. Non-konjuge bilirubin, barsak bakterileri tarafından ürobilinojen olarak adlandırılan bir gncp tetrapirole indirgenir. Bu ürünlerin %80-90'ı feçesle atılır. Kalan ürobilinojenin %10-20'si pasif olarak emilir ve portal ven ile geldiği karaciğer tarafından tekrar ekskrete edilir (enterohepatik dolaşım). Az bir kısmı (genellikle 3 mg/dl'den az) hepatik almımdan kurtulur, renal glomerüllerden süzülerek idrarla atılır (114).

Direkt-indirekt bilirubin terimleri, serum biiirubin düzeylerini saptamada kullanılan "Van den Bergh metodu"na (diazo reaksiyonu) dayanmaktadır. Direkt fraksiyon, alkolsüz ortamda, diazolize sülfanilik asitle bir dakikada reaksiyona giren kısımdır. Bu fraksiyon, serumdaki konjuge biiirubinin yaklaşıık değerini verir. Total serum bilirubini de alkol ilavesinden sonra 30 dakika içerisinde reaksiyona giren miktardır. İndirekt fraksiyon total ve direkt bilirubin arasındaki farktır ve serum non-konjuge bilirubin düzeyinin oldukça doğru bir şekilde yansıtır (102).

Total serum bilirubin konsantrasyonu normal popülasyonun %95'inde 0.2-0.9 mg/dL (2-15.4 Mmol/L) arasında ve %99'unda da 1 mg/dL'nin (18 Mmol/L) altındadır. Van den Bergh metodu ile bulunan normal serum biiirubin değerleri genellikle 1 mg/dL'den(18 Mmol/L) azdır ve %30'a kadar olan kısmı (0.3 mg/dL'ye kadar, 5.1 Mmol/L) direkt bilirubindir.

Yapılan son çalışmalar diazo metodunun özellikle düşük serum bilirubin konsantrasyonlarında, direkt ve indirekt reaksiyon veren bilirubin fraksiyonlarını doğru

bir şekilde yansıtmadığını ortaya koymuştur (111). Yeni ve daha hassas bir metot olan AMHPLC ("Alkaline Methanolysis and High Performance Liquid Chromatography") tekniğinde serumda direkt bilirubin bulunması anormal kabul edilir. Fotografik film teknolojisine dayanan başka bir yöntem konjuge ve non-konjuge bilirubinden başka bilirubin delmayı da saptayabilmektedir. Bilirubin delta, albümine kovalan bağla bağlanmış olan konjuge bilirubindir (12,93)

Bu yeni teknikler bilirubin metabolizmasının daha iyi öğrenilmesini sağlamışlardır. Birincisi, sağlıklı veya Gilbert Sendromu olan insanların serum bilirubinlerinin neredeyse % 100'ünün nonkonjuge bilirubinden oluştuğu anlaşılmıştır. Yalnızca %3'den az bir kısmı konjuge bilirubindir. İkincisi, hepatobiliyer hastalığı olan "ikterli hastalarda bu yeni ve daha hassas metodlarla yapılan ölçümler, diazo metodu ile bulunanlardan daha düşük sonuç vermektedirler (94). Bu durum, hepatobiliyer hastalığı olan hastaların serumunda diazopozitif başka bileşikler olduğunu düşündürmektedir. Üçüncüsü, bu çalışmalar hepatobiliyer ikterli hastaların serumunda bilirubin monoglukuronidlerin diglukuronidlerden daha yüksek konsantrasyonda bulunduğunu göstermiştir. Dördüncü olarak, direkt reaksiyon veren bilirubin fraksiyonunun bir kısmı, albumine kovalan'olarak bağlı konjuge bilirubini içermektedir (95). Bu fraksiyon koestazlı hastaların serumundaki total bilirubinün önemli bir bölümünü temsil etmektedir. Albumine sıkı bağlanması nedeniyle serumdan temizlenme hızı albuminin yan ömrüne yakındır. Bu durum ikterli karaciğer hastalarında daha önceleri iyi açıklanamamış olan iki soruya açıklık getirmektedir (115): 1)Konjuge hiperbilirubinemi olan her hastada nekahat döneminde bilirubinüri görülmeyebilmektedir, 2)Tatminkar bir şekilde iyileştiği görülen bazı hastalarda yüksek bilirubin düzeylerinin normale dönmesi beklendiğinden yavaş olmaktadır. Bu yavaş düşüşün karaciğerin gerçek durumu ile ilgisi yoktur.

Serumdaki bilirubin düzeyi artışı (hiperbilirubinemi) şu mekanizmalarla oluşur: 1)Aşın üretim 2)Bozuk alınma, konjugasyon ve ekskresyon 3)Konjuge olmuş veya olmamış bilirubinün hasara uğramış hepatosit veya safra kanallarından kana geçmesi.

Total serum bilirubini hepatik disfonksiyonun duyarlı bir göstergesi değildir ve karaciğer hasarının derecesini doğru olarak yansıtmayabilir. Orta-ciddi karaciğer

parankim hasarında ya da kısmi veya kısa süreli safra kanalı tıkanıklığında hiperbilirubinemi görülmeyebilir. Yapılan gözlemler insan karaciğerinin serumdan bilirubin alma kapasitesinin bu organın normal olarak karşılaştığı günlük pigment yükünün (250-300mg) en az iki katı olduğunu göstermektedir (116).

Total serum bilirubin düzeyleri sarılığın etyolojisinin saptanmasında nadiren yararlıdır. Genel olarak viral hepatitlerde serum bilirubin yüksekliği hepatoselüler hasarın belirgin olduğunu gösterir. Bununla beraber orta derecede bilirubin yüksekliği olan vakalar fulminan seyredebilir. Akut alkolik hepatitde 5mg/dl üzeri değerler kötü prognoz işaretidir (101). Sirozlu hastalarda ilave faktör olmaksızın gelişen hiperbilirubinemi dekompanseasyonu gösterir. İkterli hastalarda serum bilirubin düzeyleri ve fraksiyonlarına göre parankimal ve kolestatik sarılık ayırımı yapılamaz.

İdrarda bilirubin varlığı hepatobiliyer hastalığı yansıtır. Serum total bilirubin düzeyi normal ve hasta ikterik değilken bile akut viral hepatit ve hepatobiliyer hastalıkların erken döneminde İdrarda bilirubin saptanabilir. Tersine iyileşme döneminde serum konjuge bilirubin düzeyi normale inmeden çok önce bilirubinüri kaybolabilir(115).

B) Karaciğerin Biosentez Kapasitesini Ölçen Testler

Serum proteinlerinin çoğunun kaynağı karaciğerdir. Albumin, fibrinojen, diğer koagülasyon faktörleri, alfa ve beta proteinlerin çoğu (alfai antitripsin, haptogloblin, seruloplazmin, transferrin) parankimal hücrelerde sentezlenir. B lenfositlerde sentezlenen gamma globülin önemli bir istisnadır. Protrombin zamanı ve serum albumini hepatik sentez ve sekresyonu yansıtır. Hepatoselüler ve kolestatik hastalıklarda plazma lipidlerinde ve karaciğerin sentezlediği lipoproteinlerde de bazı anormallikler ortaya çıkar (102).

a. Albumin: Kantitatif olarak plazmadaki en önemli protein olan albumin karaciğerde sentezlenir. Normal serum değerleri 3.2-4.2 gr/dL arasındadır. Erişkinde ortalama 300-500 gr albumin vücut sıvılarına dağılmış haldedir (albumin havuzu). Yapım hızı yaklaşık 12-15 gr/gün'dür (200 mg/kg/gün). Hastalık hallerinde albumin havuzu 2000-3000 gr'a kadar çıkabilir ve kayıp veya dilüsyona (hızlı asit gelişimi) bağlı

olarak kan düzeyinin düştüğü hallerde sentezi iki kat artabilir. Yarı ömrü 20 gündür, bu nedenle akut karaciğer hastalıklarında hepatik protein sentezinin iyi bir göstergesi değildir. Günde yaklaşık %4'ü katabolize olur, kalanı gastrointestinal sistemden kaybedilir (101).

Albuminin başlıca üç görevi vardır: 1) Kanda birçok maddenin taşınması, 2) Kanın onkotik basıncının sağlanması, 3) Endojen aminoasit kaynağı olmak. Serum albumin düzeyi oldukça kararlıdır ve albumin turnoverini göstermez. Herhangi bir zamandaki serum düzeyi sentez hızına, sekresyona, katabolizma hızına ve vücut sıvılandaki dağılımına bağlıdır. Albumin sentezi beslenme, hormonal denge, osmotik basınç ve karaciğerin fonksiyonel durumuna göre düzenlenmektedir (112).

Beslenme ve portal ven ile karaciğere ulaşan aminoasit miktarı karaciğerde protein sentezini etkileyen en önemli faktördür. İnsülin ve büyüme hormonu da protein sentezini artırır. Tiroid hormonları ve kortikosteroidler albumin sentezini ve katabolizmasını etkiledikleri için plazma konsantrasyonu üzerine olan etkileri değişiktir. Androjenlerin bir etkisi olmamasına karşılık östrojenler protein sentezini azaltırlar. Karaciğere ulaşan kanın ozmotik basıncının azalması albumin yapımını artırır. Dekstran ve gamma globülin verilerek ozmotik basınç artırıldığında ise sentez azalır. Hipergammaglobülinemide serum immün globülinlerinin plazma onkotik basıncına olan katkıları artmış olduğundan albumin sentezi azalabilir. Alkol polizom oluşumunu inhibe ederek, inflamasyon ise interlökin 1 ve tümör nekroz faktörü aracılığıyla albumin sentezini azaltır (18,63).

Serum albumini karaciğerin sentez faaliyetini gösteren değerli bir karaciğer fonksiyon testidir (60). Kronik karaciğer hastalıklarında, ciddi karaciğer hasarı ve azalmış sentez nedeniyle genellikle düşük bulunur. Akut viral hepatit, ilaca bağlı hepatotoksisite ve tıkaçıcı sarılık gibi karaciğer hastalıklarında serum albumini normal olma eğilimindedir. Asidi olmayan karaciğer sirozu vakalarında serum albumin düzeyi ile prognoz arasında ilişki kurulabilirken, asitli vakalarda olayın daha karmaşık olduğu bildirilmiştir. Normal şartlarda sentezlendikten sonra direkt olarak plazmaya verilen albumin asitli vakalarda torasik kanal aracılığıyla veya direkt olarak asit sıvısına geçtiği ve asiti arttırdığı gösterilmiştir. Asitli vakalarda serum albumin düzeyinin düşük olmasına rağmen total vücut albumini veya albumin sentez hızı normal veya

artmış olabilir. Ancak bu vakalarda vücut sıvısı ve buna bağlı olarak da albuminin dağılım hacmi değiştiğinden sonuçta hipoalbuminemi gelişir (102).

Serum albumin düzeyi karaciğer hastalığının tanısı, hastalığın ciddiyetinin ve prognozunun değerlendirilmesinde değerli bir testtir. Ancak karaciğer hastalığı için spesifik değildir ve protein malnütrisyonu, böbrek ve sindirim yolundan kayıp ve kronik enfeksiyon hallerinde de hipoalbuminemi gelişebilir.

Plazma prealbumin düzeyi hepatik fonksiyonel kapasitenin ölçülmesinde duyarlı bir indeks olabilir. Prealbumin karaciğerde sentez edilen ve yarı ömrü oldukça kısa (2 gün) olan bir proteindir. Yapımını ve metabolizmasını etkileyen durumlarda serum düzeyi erkenden belirgin ölçüde değişmektedir. Karaciğer hastalıklarında yapımının azalması serum düzeyinin düşmesine yol açar. Bu özellikle akut karaciğer hastalıklarında önemlidir. Tanı ve tarama testi olabilmesinin yanı sıra prognostik değeri de olan bir testtir (16,33).

BİOKİMYASAL TESTLERİN KLİNİKTEKİ KULLANIMI

Diagnostik etkinlik, bir testin hastalığın varlığını veya yokluğunu gösterebilme yeteneğidir. Etkinliğin 4 kriteri vardır 1) Duyarlılık ("sensitivity"): Testin (+) veya anormal sonuç verdiği hastaların oranıdır; 2) Özgüllük ("specificity"): Hasta olmayanlarda testin negatif olma eğilimini ifade eder; 3) Pozitif tahmin açısından doğruluk ("accuracy for positive prediction"): Testin sonucu (+) olduğunda o kişinin hasta olma ihtimalinin yüksek olması; 4) Negatif tahmin açısından doğruluk ("accuracy for negative prediction"); Test sonucu negatif olduğunda o kişinin hasta olmama ihtimalinin yüksek olmasıdır (102).

Hepatobiliyer hastalıkların taranmasında kullanılan birçok test vardır. Bu testlerin birlikte kullanılması özgüllüğü ve duyarlılığı artırır ve klinik açıdan önemli bir karaciğer hastalığının atlanması ihtimali azalır.

a) Araştırma Testleri: Sağlıklı insanları taramak için ya da şüphe edilen spesifik bir karaciğer hastalığının doğrulanması veya ekarte edilmesi için kullanılan testlerdir (bilirubin, aminotransferazlar, kolestaz enzimleri, albumin, pıhtılaşma faktörleri, serum safra asitleri gibi).

b)Teşhise Yönelik Testler: Klinik, biyokimyasal ve/veya histolojik olarak karaciğer hastalığı belgelenmiş olan kişilerde etyolojik tanıya varmada kullanılan testlerdir (viral hepatit serolojisi, ferritin, serum demiri, transferrin saturasyonu, seruloplasmin, serum bakır düzeyi, idrarla atılan bakır miktarı, alfa antitripsin, aifafetoprotein gibi).

c)Kantitatif Fonksiyon Testleri: Prognoz tayininde ve tedavinin etkilerinin izlenmesinde kullanılan, hastalığın ciddiyetini tahmin edecek şekilde planlanmış testlerdir (bilirubin, albumin, protrombin zamanı, serum safra asitleri, aminopirin soluk testi, galaktoz eliminasyonu, BSP ve ICG testleri, MEGX testi gibi) (110)

Klinik uygulamada bu testleri sıra ile uygulamak mümkün olmakla beraber anamnez, semptomlar ve fizik muayene bulguları gereksiz tetkiklerin yapılmasını önleyecek bilgiler verebilir. Tarama amacıyla kullanılacak testin duyarlılığının yüksek olması önemlidir. Tanı koydurucu testlerde ise spesifiklik ön planda olmalıdır. Total bilirubin, ALT, AST, AF, albumin, protrombin zamanı karaciğer hastalığının saptanmasında sık kullanılan bir kombinasyondur. Aminotransferazlar ve AF'ın karaciğer dışı hastalıklarda da yüksek olabilmeleri önemli bir problemdir. Bilirubin, albumin, protrombin zamanı da karaciğer fonksiyonu dışındaki faktörlerden etkilenmektedir. Rutin kullanılan testlerin bu eksikliklerinin yeni testlerin uygun kullanımı ile azalması mümkün olabilecektir

MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Ocak 2003 - Temmuz 2003 tarihleri arasında Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Obezite Polikliniğine başvuran 135 hasta ve bunlara uygun 85 kontrol vakası alındı. Obez olguların yaşları 14 ile 72 arasında değişmekte olup, obezlerden oluşan çalışma grubunda ortalama yaş $43,12 \pm 12,2$ 'dir.

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi doktor, hemşire, sağlık personeli ve yakınlarından oluşan 41 kişi kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubu bireylerinde bilinen kardiyovasküler sistem, hematolojik, endokrinolojik veya başka bir sistem hastalığı mevcut değildi. Kontrol grubu olgularının yaşları 18 ile 66 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $40,16 \pm 11,6$ 'dir.

Obezitenin değerlendirilmesi için temel olarak BMI düzeyleri alındı. Obezlerden oluşan çalışma grubunda BMI 30 ve üzeriydi. Kontrol grubundaki (obez olmayan) 85 olgunun BMI ise 25'in altındaydı.

Çalışmaya katılan gerek obez gerekse kontrol grubundan hiçbir olgunun daha önceden bilinen karaciğer ile ilgili herhangi bir hastalığı ve alkol geçmişi ve anamnezi mevcut değildi. Katılımcılardan hiçbirisi karaciğer ile ilgili bir operasyon olmamıştı ve geçmişte bu yönde ilaç kullanma hikayesi yoktu.

Karaciğer fonksiyon testlerini etkileyebilecek fizyolojik durum ve hastalıklar (gebelik, akut psikiyatrik hastalık, malignite, adrenal yetersizlik, akut ve kronik karaciğer hastalıkları, kronik böbrek yetersizliği, radyasyon alma hikayesi olanlar) çalışmaya alınmadı.

Hastalarda değerlendirilen başlıca parametreler aşağıdadır:

- 1) Beden kitle indeksi (BMI)
- 2) Biyoelektrik impedans analizi ile vücut yağ miktarı (fat mass, kg) ve vücut yağ yüzdesinin
(fat ratio, %) belirlenmesi
- 3) Serum AST düzeyi
- 4) Serum ALT düzeyi
- 5) Serum GGT düzeyi
- 6) Serum ALP düzeyi
- 7) Serum albümin düzeyi

- 8) Serum T.Prot. düzeyi
- 9) Serum LDH düzeyi
- 10) Serum Total, Direkt ve İndirekt Bil. düzeyi

Beden kitle indeksi (BMI) kg/m^2 formülüyle hesaplandı. Antropometrik ölçümlerin yapıldığı gün sabahı en az 8 saatlik gece istirahati sonrası, aç karnına ve boş mesane ile hastalara biyoelektrik impedans analizi uygulandı. İşlemden önce Tanita Body Composition Analyzer TBF 300 cihazı kullanıldı. Hastaya bir gün öncesinden 7-8 bardak kadar su içmesi, fazla çay, kahve ve sigara kullanmaması söylendi. Hastanın üzerindeki metal ve süs eşyaları ve varsa büyük metal giyim eşyaları (kayış gibi) çıkartıldı. Ölçülecek birey elbiseli, fakat ayakkabı ve çoraplarını çıkarmış şekilde tanita aletinin alüminyum tabanlıklarına basarak dikey konumda durması istendi. Daha sonra alet açılarak istenen bilgiler girildi ve ölçüm gerçekleştirildi.

Biyokimyasal ölçümler en az 12-14 saatlik açlık sonrası alınan kan örneklerinde enzimatik kalorimetrik yöntem ile Roche/Hitachi Moduler P 800 otoanalizörü cihazı kullanılarak Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Obezlerden oluşan çalışma grubu BMI'lerine göre 2 gruba (BMI 30/35 arası ve 35'ten büyük) bölündü.

Biyokimya parametreleri (ALT, AST, ALP, GGT, LDH, alb., T.Prot., T/D./İnd.Bil) ve antropometrik parametreler (BMI, vücut yağ miktarı, vücut yağ yüzdesi) tüm obezlerden oluşan çalışma grubu ile kontrol grubu arasında karşılaştırıldı. Karaciğer fonksiyon testleri obezler ve kontrol grubunda ölçüldü ve arasındaki ilişkiler incelendi.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı.

Hasta ve kontrol gruplarına ilişkin sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Bmi grupları arasındaki farklılıkların incelenmesinde normal dağılıma uyan değişkenler için Tek Yönlü Varyans analizi ve normal dağılıma uymayan değişkenler için Kruskal Wallis Testi kullanıldı ve anlamlı farklılık bulunan gruplarda çoklu karşılaştırma testi yapıldı. Ayrıca bmi

gruplarına göre değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yaş değişkeni açısından homojen olan hasta ve kontrol gruplarında incelenen değişkenlerin ortalamaları ve standart sapmaları Tablo-1 ve Tablo-2’de verilmiştir.

GRUP = hasta

N	Valid	135
	Missing	0
a GRUP = hasta		

BMIG(a)

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	3.00	1	.7	.7	.7
	4.00	56	41.5	41.5	42.2
	5.00	78	57.8	57.8	100.0
	Total	135	100.0	100.0	
a GRUP = hasta					

GRUP = kontrol

N	Valid	85
	Missing	0
a GRUP = kontrol		

BMIG(a)

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	2.00	85	100.0	100.0	100.0
a GRUP = kontrol					

BMIG = 2.00

Descriptive Statistics(a)

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
YAS	85	18	66	40.16	11.634
BMI	85	19.6	24.9	22.894	1.5722
vücut yağ oranı	83	.130	.330	.23398	.054256
FATT MASS	85	7.50	23.00	16.5753	4.05089
AST	85	4	62	21.20	10.861
ALT	85	5	75	21.11	12.178
ALP	85	64	524	182.09	77.913
LDH	85	196	566	354.27	66.738
GGT	85	0	64	19.00	10.620
T.BB	85	.11	1.64	.7565	.31887
İ.BB	85	.08	1.08	.5331	.23608
ALB	85	2.4	6.2	4.400	.6125
GLOB	85	1.4	4.2	2.719	.6780
D.BB	85	.03	.65	.2236	.10760
T.protein	85	5.42	9.34	7.2844	.72600
Valid N (listwise)	83				

a BMIG = 2.00

BMIG = 3.00

Descriptive Statistics(a)

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
YAS	1	18	18	18.00	.
BMI	1	28.6	28.6	28.600	.
vücut yağ oranı	1	.230	.230	.23000	.
FATT MASS	1	23.20	23.20	23.2000	.
AST	1	22	22	22.00	.
ALT	1	29	29	29.00	.
ALP	1	270	270	270.00	.
LDH	1	364	364	364.00	.
GGT	1	32	32	32.00	.
T.BB	1	.94	.94	.9400	.
İ.BB	1	.60	.60	.6000	.
ALB	1	4.1	4.1	4.100	.
GLOB	1	2.1	2.1	2.100	.
D.BB	1	.34	.34	.3400	.

T.protein	0				
Valid N (listwise)	0				
a BMIG = 3.00					

BMIG = 4.00

Descriptive Statistics(a)

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
YAS	56	17	72	42.27	12.023
BMI	56	30.0	34.8	32.039	1.2381
vücut yağ oranı	55	.230	.441	.36115	.059413
FATT MASS	56	17.80	42.00	29.7661	5.11480
AST	56	11	126	25.80	17.038
ALT	56	9	128	29.77	21.693
ALP	56	11	365	202.30	60.298
LDH	56	207	464	332.96	55.348
GGT	56	9	130	28.55	21.920
T.BB	56	.15	1.32	.5555	.24985
İ.BB	56	.06	.92	.4018	.20238
ALB	56	3.7	5.0	4.389	.2701
GLOB	56	2.0	29.0	3.529	3.4830
D.BB	56	.00	.85	.1538	.13193
T.protein	0				
Valid N (listwise)	0				
a BMIG = 4.00					

BMIG = 5.00

Descriptive Statistics(a)

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
YAS	78	14	71	44.05	12.158
BMI	78	35.0	60.0	40.378	5.1695
vücut yağ oranı	78	.270	.580	.44150	.044151
FATT MASS	78	24.90	75.50	43.4551	9.39126
AST	78	7	75	21.15	8.398
ALT	78	10	68	23.42	11.096
ALP	78	115	324	199.62	48.208
LDH	78	209	1067	358.32	99.843
GGT	78	4	74	24.33	11.583
T.BB	78	.19	1.27	.5218	.22499

İ.BB	78	.02	.89	.3650	.20722
ALB	78	2.6	4.9	4.299	.3123
GLOB	78	2.2	4.5	3.228	.4093
D.BB	78	.01	2.70	.1904	.30631
T.protein	0				
Valid N (listwise)	0				
a BMIG = 5.00					

TABLO-1: Hasta grubuna ilişkin belirtici istatistikler

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
YAS	135	14	72	43.12	12.239
BMI	135	28.6	60.0	36.832	5.7802
Vücut Yağ Oranı	134	0.230	0.580	0.40694	0.066067
FATT MASS	135	17.80	75.50	37.6267	10.41955
AST	135	7	126	23.09	12.843
ALT	135	9	128	26.10	16.546
ALP	135	11	365	201.25	53.526
LDH	135	207	1067	347.84	84.522
GGT	135	4	130	26.14	16.700
T.BB	135	0.15	1.32	0.5389	0.23706
İ.BB	135	0.02	0.92	0.3820	0.20536
ALB	135	2.6	5.0	4.335	0.2973
GLOB	135	2.0	29.0	3.344	2.2603
D.BB	135	0.00	2.70	0.1763	0.24817

TABLO-2: Kontrol grubuna ilişkin belirtici istatistikler

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
YAS	85	18	66	40.16	11.634
BMI	85	19.6	24.9	22.894	1.5722
Vücut Yağ Oranı	83	0.130	0.330	0.23398	0.054256
FATT MASS	85	7.50	23.00	16.5753	4.05089
AST	85	4	62	21.20	10.861
ALT	85	5	75	21.11	12.178
ALP	85	64	524	182.09	77.913
LDH	85	196	566	354.27	66.738
GGT	85	0	64	19.00	10.620

T.BB	85	0.11	1.64	0.7565	0.31887
İ.BB	85	0.08	1.08	0.5331	0.23608
ALB	85	2.4	6.2	4.400	0.6125
GLOB	85	1.4	4.2	2.719	0.6780
D.BB	85	0.03	0.65	0.2236	0.10760
T.protein	85	5.42	9.34	7.2844	0.72600

Bmi gruplarında incelenen değişkenlerin ortalamaları ve standart sapmaları Tablo-3, Tablo-4 ve Tablo-5’de verilmiştir.

TABLO-3: 18.5<bmi<24.9 olan gruba ilişkin belirtici istatistikler

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
YAS	85	18	66	40.16	11.634
BMI	85	19.6	24.9	22.894	1.5722
Vücut Yağ Oranı	83	0.130	0.330	0.23398	0.054256
FATT MASS	85	7.50	23.00	16.5753	4.05089
AST	85	4	62	21.20	10.861
ALT	85	5	75	21.11	12.178
ALP	85	64	524	182.09	77.913
LDH	85	196	566	354.27	66.738
GGT	85	0	64	19.00	10.620
T.BB	85	0.11	1.64	0.7565	0.31887
İ.BB	85	0.08	1.08	0.5331	0.23608
ALB	85	2.4	6.2	4.400	0.6125
GLOB	85	1.4	4.2	2.719	0.6780
D.BB	85	0.03	0.65	0.2236	0.10760
T.protein	85	5.42	9.34	7.2844	0.72600

TABLO-4: 30<bmi<34.9 olan gruba ilişkin belirtici istatistikler

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
YAS	56	17	72	42.27	12.023
BMI	56	30.0	34.8	32.039	1.2381
Vücut Yağ Oranı	55	0.230	0.441	0.36115	0.059413
FATT MASS	56	17.80	42.00	29.7661	5.11480
AST	56	11	126	25.80	17.038
ALT	56	9	128	29.77	21.693

ALP	56	11	365	202.30	60.298
LDH	56	207	464	332.96	55.348
GGT	56	9	130	28.55	21.920
T.BB	56	0.15	1.32	0.5555	0.24985
İ.BB	56	0.06	0.92	0.4018	0.20238
ALB	56	3.7	5.0	4.389	0.2701
GLOB	56	2.0	29.0	3.529	3.4830
D.BB	56	0.00	0.85	0.1538	0.13193

TABLO-5: 35<bmi olan gruba ilişkin belirtici istatistikler

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
YAS	78	14	71	44.05	12.158
BMI	78	35.0	60.0	40.378	5.1695
Vücut Yağ Oranı	78	0.270	0.580	0.44150	.044151
FATT MASS	78	24.90	75.50	43.4551	9.39126
AST	78	7	75	21.15	8.398
ALT	78	10	68	23.42	11.096
ALP	78	115	324	199.62	48.208
LDH	78	209	1067	358.32	99.843
GGT	78	4	74	24.33	11.583
T.BB	78	0.19	1.27	0.5218	0.22499
İ.BB	78	0.02	0.89	0.3650	0.20722
ALB	78	2.6	4.9	4.299	0.3123
GLOB	78	2.2	4.5	3.228	0.4093
D.BB	78	0.01	2.70	0.1904	0.30631

ANOVA

		Kareler Toplamı	sd	Kareler Ortalaması	F	Sig.
Yaş	Gruplar İçi	616.880	2	308.440	2.170	0.117
	Gruplar Arası	30702.471	216	142.141		
	Toplam	31319.352	218			

ALP	Gruplar İçi	18315.201	2	9157.600	2.225	0.110
	Gruplar Arası	888839.548	216	4114.998		
	Toplam	907154.749	218			
İ.BB	Gruplar İçi	1.257	2	.628	13.252	0.000
	Gruplar Arası	10.241	216	.047		
	Toplam	11.497	218			
Vücut Yağ Oranı	Gruplar İçi	1.761	2	.880	322.156	0.000
	Gruplar Arası	.582	213	.003		
	Toplam	2.343	215			

		(I) BMIG	(J) BMIG	Ortalamalar Arası Fark (I- J)	Std. Hata	Sig.	95% Güven Aralığı	
							Alt Sınır	Üst Sınır
İ.BB	Tukey HSD	2.00	4.00	0.1313(*)	.03748	0.002	.0428	.2197
			5.00	0.1681(*)	.03414	0.000	.0875	.2486
		4.00	2.00	-.1313(*)	.03748	0.002	-.2197	-.0428
			5.00	0.0368	.03814	0.600	-.0532	.1268
		5.00	2.00	-.1681(*)	.03414	0.000	-.2486	-.0875
			4.00	-.0368	.03814	0.600	-.1268	.0532
	Tamhane	2.00	4.00	.1313(*)	.03724	0.002	.0412	.2214
			5.00	.1681(*)	.03473	0.000	.0843	.2519
		4.00	2.00	-.1313(*)	.03724	0.002	-.2214	-.0412
			5.00	.0368	.03580	0.666	-.0499	.1235
		5.00	2.00	-.1681(*)	.03473	0.000	-.2519	-.0843
			4.00	-.0368	.03580	0.666	-.1235	.0499

Vücut Yağ Oranı	Tukey HSD	2.00	4.00	-.12717(*)	.009089	0.000	-.14862	-.10572
			5.00	-.20752(*)	.008244	0.000	-.22698	-.18807
		4.00	2.00	.12717(*)	.009089	0.000	.10572	.14862
			5.00	-.08035(*)	.009205	0.000	-.10208	-.05863
		5.00	2.00	.20752(*)	.008244	0.000	.18807	.22698
			4.00	.08035(*)	.009205	0.000	.05863	.10208
	Tamhane	2.00	4.00	-.12717(*)	.009982	0.000	-.15138	-.10296
			5.00	-.20752(*)	.007775	0.000	-.22629	-.18876
		4.00	2.00	.12717(*)	.009982	0.000	.10296	.15138
			5.00	-.08035(*)	.009443	0.000	-.10331	-.05740
		5.00	2.00	.20752(*)	.007775	0.000	.18876	.22629
			4.00	.08035(*)	.009443	0.000	.05740	.10331

	AST	ALT	FATT MASS	LDH	GGT	T.BB	ALB	GLOB	D.BB
Ki-kare değeri	4.688	11.250	178.323	4.864	11.998	30.222	1.800	27.576	26.252
Serbestlik derecesi	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Sig.	0.096	0.004	0.000	0.088	0.002	0.000	0.407	0.000	0.000

		FATT MASS	GGT	GLOB	İ.BB	T.BB	Vücut Yağ Oranı
BMI	Korelasyon Katsayısı	0,855	0,187	0,143	-0,330	-0,368	0,865
	Sig. (İki yönlü)	0,000	0,005	0,034	0,000	0,000	0,000
	Birim Sayısı	220	220	220	220	220	217

BMI grupları:
1: 18.5 ve altı
2: 18.5 - 24.9
3: 25.0 - 29.9
4: 30.0 - 34.9
5: 35.0 ve üstü

TARTIŞMA

Şişmanlık, vücutta lokalize veya yaygın bir şekilde aşın yağ bulunması olarak tanımlanmaktadır.(117). Birkaç yüzyıl önce obezite bir " güzellik " semboli olarak kabul edilirken, artık günümüzde hem estetik açıdan kabul görmemekte, hem de sağlığı tehdit eden önemli bir toplumsal problem olarak kabul edilmektedir (118).Obezitenin sağlık açısından önemi kuşkusuzdur. Bu önem dünyadaki mortalite nedenlerinin en başında yer alan kardiyovasküler hastalıklarla olan ilişkisinden kaynaklanmaktadır. Obezite hem hipertansiyon,dislipidemi, insülin rezistansı gibi metabolik anormalliklere neden olarak,hem de bağımsız bir faktör olarak koroner arter hastalığı riskinin artmasına neden olmaktadır (119).Obezitenin majör komplikasyonları olan kardiyovasküler hastalık,diabetes mellitus,hipertansiyon ve hiperlipidemi genel olarak abdominal yağ birikiminde görülmektedir (120). Özellikle abdominal obezite periferde hiperinsülinemi ve insülin direnci ile karakterizedir Insülinin hepatik yıkılımının ve klerensinin azalması bu hiperinsülinemi tablosunun ortaya çıkmasına yardım etmektedir.Meydana gelen hiperinsülinemi en büyük kardiyovasküler risk faktörünü teşkil etmektedir (121).Obezitede olduğu gibi, hiperkolesterolemi koroner arter hastalığının gelişmesi için en büyük risk faktörüdür.Obezitenin ilk aşamalarında metabolik ve endokrin değişiklikler söz konusudur.Tedavi edilmediğinde asemptomatik metabolik değişiklikler hipertansiyon,dislipidemi ve diyabet gibi klinik tablolarla karşımıza çıkmaktadır .

Çalışmamıza, alkolizm ve hastalık öyküsü olmayan, BMİ 25'ten küçük normal kilolu olan ve yaş ve cinsiyete göre homojen olan 85 sağlıklı kontrol deneği ve BMİ 30'dan büyük olan, alkolizm geçmişi ve öyküsü olmayan 135 obez hasta alındı. Her iki gruba, karaciğer fonksiyon testleri uygulandı ve BMİ, fat mass ve vücut yağ oranı açısından kıyaslandı.

Bmi gruplarına göre yapılan ANOVA sonucunda; yaş ve ALP açısından bmi grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı, vücut yağ oranı açısından $p<0.001$ ve İ.BB açısından $p<0.001$ düzeyinde anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir.

İ.BB değerindeki farklılık incelendiğinde kontrol grubunun İ.BB değerinin 4. grubun ($30<bmi<34.9$) İ.BB değerinden daha büyük olduğu ve $p<0.01$ düzeyinde anlamlı farklılık olduğu ve kontrol grubunun İ.BB değerinin 5. grubun ($35<bmi$) İ.BB değerinden daha büyük olduğu ve $p<0.001$ düzeyinde anlamlı farklılık olduğu; vücut yağ oranı değerlerindeki farklılık incelendiğinde ise kontrol grubunun vücut yağ oranı değerinin 4. ($30<bmi<34.9$) ve 5. grubun ($35<bmi$) vücut yağ oranı değerlerinden daha küçük olduğu ve $p<0.001$ düzeyinde anlamlı farklılık gösterdiği ve 4. grubun ($30<bmi<34.9$) vücut yağ oranı değerlerinin 5. grubun ($35<bmi$) vücut yağ oranı değerlerinden küçük olduğu ve $p<0.001$ düzeyinde anlamlı farklılık gösterdiği belirlenmiştir.

Bmi gruplarına göre yapılan Kruskal Wallis Testi sonucunda; AST, LDH ve ALB açısından bmi grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı, ALT açısından $p<0.01$, Fatt Mass açısından $p<0.001$, GGT açısından $p<0.01$, T.BB açısından $p<0.001$, Glob açısından $p<0.001$ ve D.BB açısından $p<0.001$ düzeyinde anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir.

ALT, fatt mass, GGt, T.BB, Glob ve D.BB değerindeki farklılık incelendiğinde: kontrol grubunun ALT değerinin 4. grubun ($30 < \text{bmi} < 34.9$) ALT değerinden daha küçük olduğu ve $p < 0.01$ düzeyinde anlamlı farklılık olduğu ve 4. grubun ($30 < \text{bmi} < 34.9$) ALT değerinin 5. grubun ($35 < \text{bmi}$) ALT değerinden daha büyük olduğu ve $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı farklılık gösterdiği; kontrol grubunun fatt mass değerinin 4. ($30 < \text{bmi} < 34.9$) ve 5. grubun ($35 < \text{bmi}$) fatt mass değerlerinden daha küçük olduğu ve $p < 0.001$ düzeyinde anlamlı farklılık gösterdiği ve 4. grubun ($30 < \text{bmi} < 34.9$) fatt mass değerlerinin 5. grubun ($35 < \text{bmi}$) fatt mass değerlerinden küçük olduğu ve $p < 0.001$ düzeyinde anlamlı farklılık gösterdiği; kontrol grubunun GGT değerinin 4. grubun ($30 < \text{bmi} < 34.9$) GGT değerinden daha küçük olduğu ve $p < 0.01$ düzeyinde anlamlı farklılık gösterdiği; kontrol grubunun T.BB değerinin 4. ($30 < \text{bmi} < 34.9$) ve 5. grubun ($35 < \text{bmi}$) T.BB değerlerinden daha büyük olduğu ve $p < 0.001$ düzeyinde anlamlı farklılık gösterdiği; kontrol grubunun GLOB değerinin 4. ($30 < \text{bmi} < 34.9$) GLOB değerlerinden daha küçük olduğu ve $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı farklılık gösterdiği; kontrol grubunun D.BB değerinin 4. ($30 < \text{bmi} < 34.9$) D.BB değerlerinden daha büyük olduğu ve $p < 0.01$ düzeyinde anlamlı farklılık gösterdiği belirlenmiştir.

Bmi gruplarına göre yapılan korelasyon analizi sonucunda: bmi grupları ile fatt mass arasında ($p < 0.001$), bmi grupları ile GGT arasında ($p < 0.01$), bmi grupları ile GLOB arasında ($p < 0.05$), bmi grupları ile İ.BB arasında ($p < 0.001$), bmi grupları ile T.BB arasında ($p < 0.001$), bmi grupları ile vücut yağ oranı arasında ($p < 0.001$) düzeyinde anlamlı ilişki olduğu belirlendi.

Bmi gruplarında artış olduğunda fatt mass, GGT, GLOB ve vücut yağ oranı değerlerinde artış olduğu ve bmi gruplarında artış olduğunda İ.BB ve T.BB değerlerinde azalış olduğu belirlendi.

ÖZET

Obezite vücuttaki yağ miktarının fazlalığı olarak tanımlanmaktadır ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Obez hastalarda hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperürisemi, glukoz İntoleransı ve insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus gibi hastalıklar sıklıkla gelişmektedir. Obezite tanısında alan ve poliklinik çalışmalarında genellikle antropo-plikometrik ölçümler kullanılmaktadır. Bununla birlikte, son yıllarda geliştirilen biyoelektrik impedans analizi (BIA) ölçüm aletlerinin gittikçe daha ucuz ve daha küçük taşınabilir hale getirilmesi bu yöntemin alan ve poliklinik çalışmalarda kullanılmasını yaygınlaştırmaktadır. Bu çalışma vücut kompozisyonu belirlenmesinde kullanılan antropo-plikometrik yöntem bulgularının BIA ile kıyaslanması ve BIA ile belirlenen vücut yağ kitlesinin karaciğer fonksiyon testleri ile ilişkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Çalışmamıza, yaş ve cinsiyete bakılarak homojen iki grup (hasta ve kontrol) oluşturmak amacıyla beden kitle indeksi (BMI) 30 ve üzeri olan 135 obez kişi hasta grubu ve BMI 25'in altında olan 85 kişi kontrol grubu olarak alındı. Tanita Body Composition Analyzer TBF 300 cihazı ile vücut yağ yüzdesi (fat ratio) ve vücut yağ miktarı (fat mass) belirlendi. Obez hastalar ve kontrol grubundan elde edilen tüm parametreler karşılaştırıldı. Tüm obezlerden oluşan çalışma grubu ve kontrol grubunda, BMI, vücut yağ oranı ve vücut yağ miktarı ile karaciğer fonksiyon testleri arası ilişkiler incelendi.

Bmi gruplarına göre yapılan Kruskal Wallis Testi sonucunda; AST, LDH ve ALB açısından bmi grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı, ALT, GGT , T.BB , Glob ve D.BB açısından ($p < 0.001$) anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir.

Bmi gruplarına göre yapılan korelasyon analizi sonucunda: bmi grupları ile GGT arasında ($p < 0.01$), GLOB arasında ($p < 0.05$), İ.BB arasında ($p < 0.001$), T.BB arasında ($p < 0.001$) ve vücut yağ oranı arasında ($p < 0.001$) düzeyinde anlamlı ilişki olduğu belirlendi.

Çalışmamıza aldığımız tüm hastaların hepatit ve HIV markerleri negatif idi ve hiçbirinde alkolik karaciğer hastalığını düşündürecek alkol anamnezi mevcut değildi. Sonuç olarak, obezite ile karaciğer fonksiyon tesleri bozulmakta, ve obezite seviyesi artarken GGT, Globülin, ALT değerleri artarken, bilirübin seviyelerinde azalma olduğu, albümin, AST ve LDH parametrelerinin değişmediğini bulduk. Elde ettiğimiz bu sonuçlar tıp literatüründeki çalışmalar ile uyum göstermiştir.

KAYNAKLAR:

1. Björntorp P. International Textbook of Obesity Türkçe, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2002.
2. WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 3-5 June 1997.(Geneva: World Health Organisation, 1998 WHO/NUT/NCD/98:1.
3. Hodge AM, Zimmet PZ. The epidemiology of obesity. Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism. 1994;8:577-599.
4. Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu 2002, Türk Kardiyoloji Derneği, Yenilik Basımevi, İstanbul.
5. Mahan LK, Arlin M. Krause's food, nutrition and diet therapy, 9th Edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 1996.
6. Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. Ann Intern Med 1993;119:655-660.
7. Kopelman PG, Dunitz M. Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2003.
8. Jakicic JM, Donnelly JE, Jawad AE, et al. Association between blood lipids and different measures of body fat distributions: Effect of BMI and age. Int J Obes 1993;17:131-137.
9. Kopelman PG. Hormones and obesity. Bailliere's Clin Endocrinol Metab 1994;8:549-575.
10. Rasmussen MH, Frystkyk J, Andersen T, et al. The impact of obesity, fat distribution and energy restriction on insulin-like growth factor-1 (IGF-1), IGF-binding protein-3, insulin and growth hormone metabolism 1994;43:315-319.

11. Fletcher SW, Buring JE, Goodman SN, et al. Methods for voluntary weight loss and control. NIH Technology Assessment Conference Panel. *Ann Intern Med* 1992;116:942-949.
12. Fowler PA, Fuller MF, Glasbey CA, et al. Total and subcutaneous adipose tissue in women: The measurement of distribution and accurate prediction of quantity by using magnetic resonance imaging. *Am J Clin Nutr* 1991;54:18-25.
13. Mc Neill G, Fowler PA, Maughan RI, et al. Body fat in lean and overweight women estimated by six methods. *Br J Nutr* 1991;65:95-103.
14. Ferland M, Despres JP, Tremblay A, et al. Assessment of adipose tissue distribution by computed axial tomography in obese women: Association with body density and anthropometric measurements. *Br J Nutr* 1989;61:139-148.
15. Wadden AT, Stunkard JA. *Obezite Tedavi El Kitabı Türkçesi*, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2003.
16. Van Itallie TB. Health implications of overweight and obesity in the United States. *Ann Intern Med* 1985;103:983-988.
17. Lenter C. *Geigy Scientific Tables*, volume 3, Ciba-Geigy, 1984, Basle.
18. Albrink MJ. Overnutrition and the fat cell. Ed: Bondy PK, Rosenberg LE, *Duncan's Disease of Metabolism* volume 1, Genetics and Metabolism, WB Saunders Company, Philadelphia, 1974:417-425.
19. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults. *JAMA* 1994;272:205-211.
20. Van Itallie TB. Prevalence of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:887-905.

21. Keys A, Fidanza F, Karhoven MJ, et al. Incidence of relative weight and obesity. *J Chron Dis* 1972;25:329-343.
22. Stewart AL, Brook RH. Effects of being overweight. *Am J Publ Helth* 1983;73:171-178.
23. Whitaker R, Wright J, Pepe M, et al. Predicting adult obesity from childhood and parent obesity. *N Engl J Med* 1997;337:869-873.
24. Rolland-Cachera MF, Dehereger M, Guilloud-Bataille, et al. Tracking the development of adiposity from one month of age to adulthood. *Ann Hum Biol* 1987;14:219-229.
25. Dietz WH. Critical periods in childhood for the development of adiposity. *Am J Clin Nut* 1994;59:955-959.
26. Bray GA. Classification and evaluation of the obesities. *Med Clin North Am* 1989;73:161-184.
27. Wilson DJ, Foster DW, Kronenberg MH, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology* 9th Edition, WB. Saunders Company, Philadelphia, 1998.
28. Wright AR, Cameron HM, Lind T. Magnetic resonance imaging pelvimetry: A useful adjunct in the management of the obese patient. *Br J Obstetr Gynaecol* 1992;99:852-853.
29. Sencer E. *Beslenme ve Diyet*, Güven matbaası, İstanbul, 1991:258-287.
30. Popkin BM. The nutrition transition in low-income countries: An emerging crisis. *Nutrition Review* 1994;52:285-298.
31. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, ve ark. Türk erişkinlerinde kalp sağlığı, risk profili ve kalp hastalığı (Tekharf çalışması) 2000:62-70.
32. Gray DS. Diagnosis and prevalence of obesity. *Med Clin North Am*. 1989;73:1-3.

33. Bouchard C, Perusse L, Rice T. The genetics of human obesity. Handbook of obesity, Newyork, 1998:157-190.
34. Chagnon YC, Perusse L, Weisnagel SJ, et al. The human obesity gene map. Obesity Research 1999;8:89-117.
35. Sencer E. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, 1.Baskı, Nobel Tıp kitabevleri, İstanbul, 2001.
36. Taras HL, Sallis JF, Patterson TL, et al. Television's influence on children's diet and physical activity. J Devel Behav Pediatr 1989;10:176-180.
37. Buchowski MS, Sun M. Energy expenditure, television viewing and obesity. Int J Obes 1996;20:236-244.
38. Lukaski HC. Methods for the assesment of human body composition: Traditional and new. Am J Clin Nutr 1987;46:537-556.
39. Van Loan MD, Mayclin PL. Body composition assesment: Dual energy X ray absorptiometry (DEXA) compared to reference methods.Eur J Clin Nutr 1992;46:125-130.
40. Mendez J, Lukaski HC. Variability of body density in ambulatory subjects measured on different days. Am J Clin Nutr 1981;34:78-81.
41. Harsha DW, Bray GA. Body composition and childhood obesity. Endocrinol Metab Clin North Am 1996;25:871-885.
42. Nestel P, Galdrick B. Obesity, changes in lipid metabolism and the role of insulin. Clin Endocrinol Metab 1976;5:313-336.
43. Wellens R, Chumlea WC, Guo S, et al. Body composition in white adults by dual x ray absorptiometry, densitometry and total body water. Am J Clin Nutr 1994;59:547-555.

44. Heymsfield SB, Wang J, Kehayias J, et al. Chemical determination of human body density in vivo. Relevance to hydrodensitometry. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1282-1289.
45. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, et al. Sonography detection of small intraabdominal fat variations. *Int J Obes* 1991;15:847-852.
46. Armellini F, Zamboni M, Rabbi R, et al. Total and intraabdominal fat measurements by ultrasound and computerized tomography. *Int J Med* 1993;17:209-214
47. Van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurements of visceral fat. A practical guide. *Int J Obesity* 1993;17:187-196.
48. Seidell JC, Bakker CJG, Van der Kooy K. Imaging techniques for measuring adipose tissue distribution. A comparison between computed tomography and 1.5 T magnetic resonance. *Am J Clin Nutr* 1990;51:953-957.
49. Fox K, Peters D, Armstrong N, et al. Abdominal fat deposition in 11 year old children. *Int J Obes* 1993;17:11-16.
50. Gray DS, Fujika K, Coletti PM, et al. Magnetic resonance imaging used for determining fat distribution in obesity and diabetes. *Am J Clin Nutr* 1991;54:623-627.
51. Van der Kooy, Leenen R, Seidell JC, et al. Waist-hip ratio is a poor predictor of changes in visceral fat. *Am J Clin Nutr* 1993;57:327-333.
52. Doooms GC, Hricak H, Margulis AR, et al. MR imaging of fat. *Radiology* 1986;158:51-54.
53. Despre's JP, Prudhomme D, Pouliot MC, et al. Estimation of deep abdominal adipose tissue accumulation from simple anthropometric measurements in men. *Am J Clin Nutr* 1991;54:471-477.

54. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Impedance for body composition. *Exerc Sport Sci Rev* 1990;18:193-224.
55. Houtkopper LB, Lohman TG, Going SB, et al. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. NIH Technology Assessment Conference. *Am J Clin Nutr* 1996;64:436-448.
56. Chumlea WC, Guo SS. Bioelectrical Impedance and body composition: Present status and future directions. *Nutr Rev* 1994;52:123-131.
57. Nunez C, Gallogher D, Visser M, et al. Biompedance analysis: Evaluation of leg to leg system based on pressure contact food-pad electrodes. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:524-531.
58. Tan YX, Nunez C, Sun YG. New electrode system for rapid whole body and segmental bioimpedance assessment. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:1269-1273.
59. Kushner RF, Guidivaka R, Scholler DA. Clinical characteristics influencing bioelectrical impedance analysis measurements. *Am J Clin Nutr* 1996;64:423-427.
60. Guo SS, Chumlea WC, Cookram DB. Use of statical methods to estimate body composition. *Am J Clin Nutr* 1996;64:428-435.
61. Saunders NH, Al-Zeibak S, Ryde SJS, et al. The composition of weight loss in dieting obese females by electrical methods. *Int J Obes* 1993;17:317-322.
62. Heyden S, Hames CG, Bartel A. Weight and weight history in relation to cerebrovascular and ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 1971;128:956-960.
63. Schlemmer A, Hassager C, Haarbo J, et al. Direct measurement of abdominal fat by dual photon absorptiometry. *Int J Obes* 1990;14:603-611.

64. Gotfredsen A, Jensen J, Borg J, et al. Measurement of lean body mass and total body fat using dual photon absorptiometry. *Metabolism* 1986;35:88-93.
65. Svedsen OL, Hassager C, Bergmann I, et al. Measurement of abdominal fat in postmenopausal women by dual energy X-ray absorptiometry and anthropometry. Comparison with computerized tomography. *Int J Obes* 1993;17:45-51.
66. Wang ZM, Pierson RN, Heymsfield SB. The five level model. A new approach to organizing body composition research. *Am J Clin Nutr* 1991;54:970-975.
67. Lohman TG. Skinfolds and body density and their relation to body fatness: A review. *Hum Biol* 1981;53:181-225.
68. Sloan AW, Weir JB. Nomograms for prediction of body density and total body fat from skinfold measurements. *J Appl Physiol* 1970;28:221-222.
69. Despre's JP. Dyslipidemia and obesity. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1994;8:629-660.
70. Black D, James WPI, Besser GM. *Obesity* J R Coll Physicians London. 1983;17:5-65.
71. Seidell JC, Deurenberg P, Hautuast JGAJ. Obesity and fat distribution in relation to health. Current insights and recommendations. *World Rev Nutr Diet* 1987;50:57-91.
72. Segal KR, Van Loan M, Fitzgerald PI, et al. Lean body mass estimation by electrical impedance analysis. A four site cross validation study. *Am J Clin Nutr* 1988;47:7-14.
73. Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (W/H^2) as a measure of fatness. *Int J Obes* 1985;9:147-153.

74. Waaler HT. Height, weight and mortality: The Norwegian experience. *Acta Med Scand* 1984;679 (Suppl):1-56.
75. Tagliaferri M, Berselli EM, Calo G, et al. Subclinical hypothyroidism in obese patients: Relation to resting energy expenditure, serum leptin, body composition and lipid profile. *Obesity Research* 2001;9:196-201.
76. Lapidus L, Bengtson C, Larsson B, et al. 12 year follow-up of participants in the population study of women in Gothenberg, Sweden. *BMJ* 1984;289:1261-1263.
77. Kissebah AH, Peiris AN. Biology of regional body fat distribution and relationship to non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1989;5:83-109.
78. Abate N, Garg A, Peshock RM. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest* 1995;96:88-98.
79. Yılmaz C. Obezite Tanım, Sıklık, Tanı, Sınıflandırma Tipleri, Dereceleri ve Komplikasyonları. Yılmaz C (Ed.) Obezite, Nobel Tıp Kitabevleri, 1985;1-20.
80. Kültürsay H, Yavuzgil O. Obezite ve Kardiyovasküler Risk. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2003;3:129-135.
81. Suwaidi J, Higano ST, Shuichi H, et al. Association between obesity and coronary atherosclerosis and vascular remodeling. *Am J Cardiol* 2001;88:1300-1303.
82. Sowers JR, Whitfield LA, Beck FW. Role of enhanced sympathetic nervous system activity and reduced Na,K-dependent adenosine triphosphatase activity in maintenance of elevated blood pressure in obesity: Effects of weight loss. *Clin Sci* 1982;63:121-124.

83. Bray GA. Obesity: Health hazards of obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1996;25(4):907-919.
84. Maclure KM, Hayes KC, Colditz GA. Weight diet and risk of symptomatic gallstones in middle aged women. *N Eng J Med* 1989;321:563-567.
85. Anderson T. Liver and gallbladder disease before and after very-low-caloric diets. *J Clin Nutr* 1992;56:235-239.
86. Weinsier RL, Wilson LJ, Lee J. Medically safe rate of weight loss for the treatment of obesity: A guideline based on risk of gallstone formation. *Am J Med* 1995;98:115-117.
87. Hatemi H. *Obezite ve Metabolik Sendrom*, Bayer, İstanbul, 2003.
88. Onat A, Sansoy V. Halkımızın koroner hastalığın baş suçlusu metabolik sendrom: Sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002;30:8-15.
89. Yılmaz C. *Obezite, insulin direnci ve diabetes mellitus*. Yılmaz C (Ed.) *Obezite, Nobel Tıp Kitabevleri*,1985;65-69.
90. Kopelman PG. Hormones and obesity. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994;8(3):549-560.
91. Smith SR. Obesity: The endocrinology of obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1996;25(4):921-942.
92. Cooney GJ, Storlien LH. Insulin action, thermogenesis and obesity. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994;8(3):481-491.
93. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, et al. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(3):460-464.
94. Blanckaert N, et al: Measurement of bilirubin and its monoconjugates and diconjugates in human serum by alkaline methanolysis and high-

performance

liquid chromatography. J Lab Clin Med 96:198, 1980.

95. Blanckaert N, Servaes R, Leroy P: Measurement of bilirubin-protein conjugates in serum and application to human and rat sera. J Lab Clin Med 108:77, 1986.
96. Çakaloğiu Y, Ökten A, Yalçın S, Sivas A: Assessment of serum "prealbumin" as a liver function test. Med Bull İstanbul 20:27-40, 1987.
97. Dinarello C: Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute phase response. N Engl J Med 311:1413, 1984
98. Fishman WH: Perspectives on alkaline phosphatase isoenzymes. Am JMed 65:617 1974.
99. Hutchinson DR, Halliwell RP, Smith MG, Parke DV: Serum 'prealbumin" as an index of liver function in human hepatobiliary disease. Clin Chim Acta 114:69, 1981.
100. Ireland A, Hartley L, Ryley N, et al: Raised gamma-glutamyl transferase activity and the need for liver biopsy. Br Med J 302:388, 1991
101. Kaplan MM: Laboratory Tests." Disease of Liver" Ed: L Schiff, ER Schiff, JB Lippincott Co, Philadelphia. 108, 1993
102. Kaplowitz N, Stolz S: Biochemical Tests for Liver Disease. "Hepatology : A Textbook of Liver Disease" Ed: D Zakim, TD Boyer, WB Saunders Co, Philadelphia. 637 , 1990.
103. Karşıdağ K, Ökten a, Çakaloğlu Y: Karaciğer hastalıklarında " Glutamate Dehydrogenase " testinin değeri. T Klin Gastroenterohepatoloji 6:208-13, 1995

- 104.Krogsgaard K, Lindhart BO, Neilsen JO, et al: The influence of HTLV-III infection on the natural history of Hepatitis B Virus infection in male homosexual HbsAg carriers. *Hepatology* 7:37, 1987
- 105.Nalpas B, Vassault A, Le Guillou A, et al: Serum activity of mitochondrial aspartate aminotransferase: A sensitive marker of alcoholism with or without alcoholic hepatitis. *Hepatology* 4:893, 1984.
- 106.Niblock AE, Leung FY, Henderson AR: Serum aspartate aminotransferase storage and the effect of pyridoxal phosphate. *J Lab Clin Med* 108:461, 1986
- 107.Ökten A, Ulagay İ, Yalçın S: Karaciğer hastalıkları ile serum proteinleri arasındaki ilişkiler. *İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 33:545, 1970
- 108.Penn R, Worthington DJ: Is serum gamma-glutamyl transpeptidase a misleading test? *Br Med J* 286:531, 1983
- 109.Perlmutter DH, Dinarello CA, Punsal PI, et al: Cachectin/tumor necrosis factor regulates hepatic acute-phase gene expression. *J Clin Invest* 78:1349, 1986
- 110.Preisig R, Tygstrup N, Price C: Assessment of liver function.”Wright’s Liver and Biliary Disease “ Eds: GH Millwar-Sadler, R Wright, MJP Arthur. WB Saunders Co, London. 461-75, 1992
- 111.Rosenthal P: The laboratory method as a variable in the diagnosis of hyperbilirubinemia. *Am J Dis Child* 141:1066, 1987
- 112.Rothschild MA, Oratz M, Schreiber S: Serum albumin. *Hepatology* 8:385, 1988
- 113.Sherlock S, Dooley J: Assessment of Liver Funtion. “ Diseases of the Liver and Biliary System ” Blackwell Scin Pub, London. 17-32, 1993

114. Sherlock S, Dooley J. Jaundice. " Diseases of the Liver and Biliary System
Blackwell Scin Pub, London.199-202, 1993
115. Weiss Js: The clinical importance of a protein-bound fraction of serum
bilirubin in patients with hyperbilirubinemia. N Engl J Med 309:147, 1983
116. Yalçın S : Bilirubin conjugation and excretion capacity of liver.
Sonderdruck aus " Ikterus" internationales symposium. Freiburg,1976.
117. Mahan LK, Escott-Stump S: Weight management and eating disorders.
"Krause's food, nutrition and diet therapy, Ed: Mahan LK, Arlin M, WB
SaundersCompany, Philadelphia, 9.baskı, 1996", s: 315.
118. Heysmfield SB, Wang J, Lichtman S, Karnen Y, Kehayias J, Pierson Jr
RN: Body composition In elderly subjects. A critical appraisal of clinical
methodology. Am J Clin Nutr 50: 1167-1175, 1989.
119. Hanison GGA, Van Itallie TB: Estimation of body
composition. A new approach based on electromagnetic principles. Am J
Clin Nutr 35: 1176-1179, 1986.
120. Garrow JS: Treatment of obesity. Lancet 340: 409-413, 1992.
121. Gray DS, Fujioka K, Coletti PM, Kim H, Devine W, Cuyegkeng T, Pappas
T: magnetic resonance imaging used for determining fat distribution in
obesity and diabetes. Am J Clin Nutr 54: 623-627, 1991.