

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

VÜCUT KİTLE İNDEKSİ VE BEL/KALÇA ORANINA GÖRE SAĞLIKLI
OBEZ VE NON-OBEZLERDE İNFLAMATUAR DURUMUN
PROKALSİTONİN VE NEOPTERİNLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat ÇAĞLAYAN

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Erdiñç SERİN

BOLU - 2008

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca deneyim ve birikimlerini aktararak eğitimime büyük katkıları olan, çalışma disiplini ve bilgisi ile örnek aldığım sayın hocam Yrd.Doç.Dr. Erdiñ SERİN’e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

Uzmanlık eğitimi süresince emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini her fırsatta bizimle paylaşan Yrd.Doç.Dr. Güler BUĞDAYCI’ya, tezime olan katkısından dolayı Uzm.Dr. Altan YALÇINER’e teşekkür ederim.

Tez çalışmamda yardımını esirgemeyen eğitim sürem boyunca birlikte olduğum asistan, teknisyen ve personel tüm çalışma arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

Hayatım boyunca tüm desteklerini yanımda hissettiğim aileme minnet dolu duygularımı sunuyorum. Eşim Serpil ÇAĞLAYAN’a, oğullarım Ömer İslam ve Yakub Şamil’e varlıklarıyla motivasyonumu artırdıkları için sevgilerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 OBEZİTE	3
2.2 CRP	23
2.3 METABOLİK SENDROM	25
2.4 NEOPTERİN	28
2.5 PROKALSİTONİN	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	44
6. KAYNAKLAR	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKŞ	:	Açlık Kan Şekeri
BİA	:	Biyoelektrik İmpedans Analizi
BKO	:	Bel Kalça Oranı
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
CRP	:	C-Reaktif Protein
DEXA	:	Dual Enerji X-Işını Absorpsiyometrisi
DKK	:	Deri Kıvrım Kalınlığı
DM	:	Diabetes Mellitus
DPA	:	Dual Foton Absorpsiyometre
HDL	:	High Density Lipoprotein
IL-6	:	İnterlökin-6
IR	:	İnsülin Rezistansı
KVH	:	Kardiovasküler Hastalık
LDL	:	Low Density Lipoprotein
NMR	:	Nükleer Manyetik Rezonans
NP	:	Neopterin

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1. Prokalsitonin molekülünün yapısı	27
Şekil 2. Prokalsitonini oluşturan yapılar	28
Şekil 3. Işık saçılım aygıtının şematik diyagramı	32
Şekil 4. Prokalsitonin ölçüm prensibi	38

TABLÖLAR

	Sayfa
Tablo 1. VKİ değerlerine göre fazla kilolu ve obezite sınıflandırması	13
Tablo 2. Yağ hücresinden salgılanan ürünler ve fonksiyonları	19
Tablo 3. ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	23
Tablo 4. High sensitive-CRP testinin kesinlik değerleri	33
Tablo 5. VKİ'ye göre çalışma grubuna ait demografik veriler	39
Tablo 6. BKO'ya göre çalışma grubuna ait demografik veriler	39
Tablo 7. VKİ'ye göre CRP, NP, PCT seviyeleri	40
Tablo 8. BKO'ya göre CRP, NP, PCT seviyeleri	40
Tablo 9. VKİ'ye göre gruplar arası çoklu karşılaştırma	40

ÖZET

Obezite vücuttaki yağ miktarının fazlalılığı olarak tanımlanmıştır ve kardiyovasküler hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Obezite gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada artan prevalans hızı ve sebep olduğu riskler açısından günümüzün önemli tartışılan sağlık sorunlarından. Obez hastalarda hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperürisemi, bozulmuş açlık glukozu, glukoz intoleransı ve tip 2 diabetes mellitus gibi birçok hastalık riski artışı meydana gelmektedir. Obezitenin bir inflamatuvar durum oluşturması bu hastalıkların patogeneziindeki artışın sebeplerinden olabilir.

Bu çalışmada inflamasyonun kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturduğu bilindiğinden, fazla kilolu ve normal kilolu sağlıklı bireylerdeki VKİ ve BKO'ya göre inflamasyon belirteçleri olan high sensitive-CRP (hs-CRP), NP, PCT düzeylerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Bu çalışmaya vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel kalça oranı (BKO) değerlerine göre sınıflandırılan 67 sağlıklı yetişkin dahil edildi. Olgular, VKİ değerlerine göre 21 normal kilolu ($VKİ \leq 25$), 22 fazla kilolu ($VKİ 25-29.9$) ve 24 obezden ($VKİ \geq 30$) oluşan üç gruba ayrıldı. Ayrıca santral obeziteyi saptamak için olgular BKO değerlerine göre cut-off değeri 0,9 alınarak 2 gruba ayrıldı. Bu gruplar arasında inflamatuvar belirteçlerinden C-reaktif protein (CRP), neopterin (NP) ve prokalsitonin (PCT) düzeylerinde fark olup olmadığı araştırıldı.

Vücut kitle indeksine göre oluşturulan gruplar arasında CRP ve PCT düzeyleri arasında anlamlı farklılıklar saptanırken ($p < 0.05$), BKO değerlerine göre oluşturulan gruplar arasında saptanan istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Obezitenin genel olarak bir inflamatuvar duruma neden olabileceği bu çalışmayla gösterildi. Ancak bu farkın yağ dağılımından ziyade obezite derecesiyle daha yakından ilişkili olabileceği ve örnek sayısı artırılarak daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: *Obezite, inflamasyon, C-reaktif protein, Neopterin, Prokalsitonin*

ABSTRACT

Obesity has been defined as an excess amount of fat in the body and it is known that it is an independent risk factor by means of cardiovascular diseases. It is one of the important discussing health problems of today by means of risks produced by it and has an increasing rate of prevalence around the world, especially in developed countries. Many diseases such as, hypertension, hyperlipidemia, hyperuricemia, impaired fasting glucose, glucose intolerance and type 2 DM have an increased risk among obese patients. Generation of an inflammatory condition by obesity may be one of the reasons of increasing pathogenesis of these diseases.

In this study we aimed to conduct a study on the overweight and normal weight subjects grouped according to BMI and WHR, to investigate the effects of overinflammation as a risk factor for cardiovascular diseases, by comparing the levels of (hs-CRP), NP, and PCT.

Sixty-seven healthy adults were included in this study who were classified according to body mass index (BMI) and waist-to-hip ratio (WHR). Cases were divided into three groups according to BMI values; 21 normal weight ($BMI \leq 25$), 22 over-weighted ($BMI 25-29,9$) and 24 obese ($BMI \geq 30$). Also, cases were divided into two groups according to their WHR values to determine central obesity (cut-off was 0.9). Among these groups, whether there were any differences on the levels of CRP, NP and PCT, which are inflammatory indicators have been investigated. While statistically significant differences ($p < 0.05$) have been detected between CRP and PCT levels between the groups composed according to BMI, there was some difference among groups composed according to WHR values which was not statistically significant ($p > 0.05$).

It has been shown in this study that obesity can cause an inflammatory condition generally. However, it has been concluded that, this difference can be closely related to the degree of obesity more than the distribution of fat. More studies with expanded numbers of cases are needed to evaluate this situation.

Key Words: *Obesity, Inflammation, C-reactive protein, Neopterin, Procalcitonin*

1. GİRİŞ

Şişmanlık yüzyıllardan beri sağlık ve mutluluğun bir belirtisi sayıldı. Yaklaşık yarım yüzyıldır bu bakış açısı değişmiş ve önemli sağlık sorunlarını da beraberinde getirmiştir. Obezite özellikle gelişmiş ülkelerde ve hızlı gelişen ülkelerde benzeri görülmemiş bir şekilde artış göstermektedir (1).

Obezite yağ dokusundaki anormal artıştan kaynaklanan fizyolojik, hormonal, sistemik, metabolik, estetik ve psikolojik problemlere neden olabilen, mutlaka tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır (2). Hem kişisel hem de toplumsal olarak önemli tıbbi, sosyal ve ekonomik etkiler meydana getirmektedir.

Obezitenin ateroskleroz, arterial hipertansiyon, proteinüri ile birlikte olan glomerülopatiler, diabetes mellitus (DM), osteoartrit gibi çeşitli kronik hastalıklara yatkınlık oluşturduğu saptanmıştır (3). Obezite, dünya çapında epidemik boyutlara varan Tip 2 DM prevalansındaki artışın majör suçlususu sayılmaktadır (4).

Obeziteyi değerlendirmede kullanılan Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ve santral obeziteyi gösteren Bel Kalça Oranı (BKO) kardiyovasküler risklerin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir parametredir (5).

Obezitede artmış bulunan yağ dokusu, baskın olarak adipozitlerden oluşan özel bir bağ dokusu tipidir. Yağ dokunun otokrin, parakrin ve endokrin etkileri vardır. Yağ dokusu homojen olmayan bir dokudur. Farklı hücre tiplerinden oluşmaktadır. Bunlar; adipozitler, preadipozitler, stromal vasküler hücreler ve makrofajlardır (6).

Metabolik obezitedeki sistemik inflamasyonun kaynağı, son yıllarda tartışılan bir konudur. Karaciğerden C-reaktif protein (CRP) yapımını stimüle eden sitokinlerden interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) üretimindeki artıştan, yağ dokusunun majör olarak sorumlu olduğu konusunda kanıtlar giderek artmaktadır (7).

C-reaktif protein (CRP), adipoz dokudan salınan bu sitokinlerden IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın etkisi ile karaciğer tarafından üretilir ve bu sitokinlerle sinerjistik etkilere sahiptir (8). IL-6 düzeylerinin, TNF- α ve leptine göre obeziteye bağlı insülin direnciyle daha sıkı ilişkili olduğu bilinmektedir (9).

C-reaktif protein inflamatuvar yanıtın non-spesifik bir belirteçidir. İnflamatuvar yanıt; koroner olaylar, inme ve periferik arterial hastalıkları içeren aterotrombotik olaylarla birliktedir (10). CRP düzeylerinin vücut yağ dokusu ölçümleriyle orantılı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (11,12).

Neopterin (NP) inflamatuvar sitokin aracılı hücrel immüitenin yararlı ve hassas bir belirteçidir. VKİ ve NP arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir (13).

Prokalsitonin (PCT), tiroidin C hücrelerinde üretilen kalsitoninin prekürsörüdür. Endotoksin ve sitokinlerin etkisi altında son proteolitik basamak inhibe olur ve dolayısıyla PCT ve fragmanları dolaşıma salınır (14). Yapılan bir araştırmada polikistik over sendromlularda santral yağ dokusu artışına bağlanan PCT yüksekliği bildirilmiştir (15).

Sonuçta tüm bunların ışığında obezite, artış hızının yüksek oluşu ve neden olduğu sessiz inflamasyonun birçok komplikasyonla beraber sağlığı olumsuz yönde etkileyerek pek çok hastalığa zemin oluşturması nedeniyle önem kazanmıştır. Obezitenin önlenmesi ve tedavi edilmesinin gerekliliği yaygın bir şekilde kabul görmektedir.

İnflamasyonun kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet için risk oluşturduğu bilindiğinden bu çalışmada; obez, fazla kilolu ve normal kilolu sağlıklı bireylerdeki VKİ ve BKO'ya göre inflamasyon belirteçleri olan *high sensitive-CRP* (hs-CRP), NP, PCT düzeylerinin karşılaştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 OBEZİTE

Obezite vücutta aşırı yağ depolanması ile ortaya çıkan, fiziksel ve ruhsal sorunlara neden olabilen enerji metabolizması bozukluğudur. Vücuda alınan besinler yoluyla üretilen enerjinin vücudun harcadığı enerjiden fazla olmasından dolayı vücut yağ kitlesinin, vücudun yağ içermeyen kitlesine oranının artması ile karakterize kronik bir hastalıktır. “*Obesus*” sözcüğü Latince olup, “yemekten dolayı” anlamındadır (16).

Şişmanlık yüzyıllardan beri sağlık ve mutluluğun bir belirtisi sayılmış, kimi zaman bir zenginlik ve güç göstergesi olarak görülmüş, kimi zaman da doğurganlık, bereket, bolluk ile beraber anılmıştır. Yaklaşık yarım yüzyıldır, sanayi devrinin başlaması ile birlikte bu bakış açısı değişmiş, obezitenin günümüzün önemli sağlık sorunlarını hızla beraberinde getirdiği anlaşılmaya başlanmıştır (3,17).

Obezite özellikle gelişmiş ülkeler başta olmak üzere, dünya üzerinde prevalansı giderek artan önemli bir sağlık sorunudur. Dünya genelinde obezitenin görülme sıklığını etkileyen etmenler arasında; kalıtım, yaş, cinsiyet, besin tüketimi ve beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı ve alışkanlıkları sayılabilir.

Dünyada 400 milyonun üzerinde obez, 1.6 milyar fazla kilolu birey bulunmaktadır. 2015 yılında bu oranın sırasıyla 700 milyon ve 2.3 milyara ulaşacağı öngörülmektedir (4). Obezite ve bunların neden olduğu sağlık sorunları, günümüzde beslenme eksiklikleri ve enfeksiyöz hastalıklar gibi daha klasik sağlık sorunlarının yerini almaktadır (18). Bugüne kadar insanlığı etkileyen hastalıklardan hiçbiri obezite kadar yaygın olmamıştır.

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 olunması, obezite ise vücutta aşırı yağ bulunmasıdır. Aşırı kilolu bireylerde vücut yağı depoları fazla olabilir, ama kas kitlesi çok olan, aktivitesi fazla insanlar vücut yağlarının düşük olmasına rağmen boylarına göre standarttan biraz daha ağır olabilirler. Bu durumda insan aşırı kilolu olabilir ama aşırı

yağlı olmayabilir. Obezitenin geleneksel sınıflandırılması vücut yağ depolarına dayanarak yapılmıştır. Günümüzde 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 kullanışlıdır. (19).

Vaque ve arkadaşları ilk kez 1947 yılında kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve Tip 2 DM ile obezite arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Reaven ve arkadaşları, 1988 yılında obezitenin dislipidemi ile ilişkili KVH ve Tip 2 DM gelişimine neden olduğunu belirtmişlerdir (20).

Obezitenin; ateroskleroz, arteriyel hipertansiyon, proteinüri ile birlikte olan glomerulopatiler, DM, osteoartrit, çeşitli kanserler gibi kronik hastalıklara yatkınlık oluşturduğu saptanmıştır (3). Aynı zamanda yapılan çalışmalarda obezitenin, kardiyovasküler hastalık riski artmış bulunan ve artmış mortaliteden sorumlu olan metabolik sendromun bir parçası olduğu belirtilmiştir (21).

Yağ dokusunun enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma sağlama ve ısı regülasyonu gibi fonksiyonları vardır. Ayrıca adipositlerde ve adipoz stromal hücrelerde yapılan proteinlerin çeşitli otokrin, parakrin ve endokrin kaynaklı hem lokal hem de sistemik etkileri olduğu gösterilmiştir. Son on yıllık dönemde adipoz doku, aktif bir endokrin organ ve çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin, büyüme faktörleri ve kompleman proteinlerinin önemli bir kaynağı olarak tanımlanmıştır (22).

Vücut yağının dağılımı bu fonksiyonları önemli derecede etkilemektedir. Abdominal yağ, vücudun diğer alanlarındaki yağ depolanmasına oranla sağlığı kötü yönde etkilemesi açısından daha riskli bulunmuştur (7).

2.1.1 Obezitenin Saptanması

Vücut bileşiminin ölçülmesi ve obezite tanısı; sağlık personeli, beslenme ve diyet uzmanları ile spor bilimciler açısından oldukça önemlidir. Vücut bileşimi; büyüme ve gelişme, yaşlılık, ırk, cinsiyet, beslenme durumu, özel diyetler, egzersiz, hastalık ve genetik etmenlere göre değişkenlik göstermektedir.

Günümüzde vücut bileşimi beş düzeyde değerlendirilmektedir (23).

I. Atomik Düzeyde:

- a. Nöron Aktivasyon Tekniği,
- b. Total Vücut Potasyumu (K40),
- c. İzotop Dilüsyon Tekniği,
- d. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR)

II. Moleküler Düzeyde:

- a. Vücut Dansitesi,
- b. Total Vücut Suyu,
- c. Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA),
- d. Dual Enerji X-ışını Absorpsiyometresi (DEXA)

III. Hücresel Düzeyde

IV. Doku-Sistem Düzeyinde

- a. Kadavra Analizi,
- b. Bilgisayarlı Tomografi (BT),
- c. Ultrasonografi

V. Tüm Vücut Düzeyinde (Vücut bileşimi; vücut yapısı, şekli, görünüş ve fiziksel özellikleri ile ilgilidir.)

İnsanlar üzerinde doğrudan ölçümler yapılamadığından vücut bileşimi dolaylı yöntemlerle saptanmaktadır. Şişmanlığın saptanmasında doğrudan ve dolaylı yöntemler kullanılmaktadır.

Diğer bir sınıflama olan Derenberg (24). sınıflamasında ise;

- a. Direkt
- b. İndirekt
- c. Çift İndirekt olarak ayrılmaktadır

Bu sınıflamada vücudun yağ ve yağsız kitle şeklinde iki farklı kompartımandan oluştuğu hipotezine dayandırılmıştır.

Vücut bileşimini belirleme yöntemleri

I-Direkt

- a. Nekropsi Bulguları
- b. Nöron Aktivasyon Bulguları

II-İndirekt

- a. Vücut Dansitesi (Dansitometre)
- b. Total Vücut Suyu
- c. Total Vücut Potasyumu
- d. Bilgisayarlı Tomografi (BT)
- e. Dual-Enerji X-Işını Absorbsiyometrisi (DEXA)
- f. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR)
- g. Siklopropan veya Kripton ile Yağ Miktarı Tayini

III-Çift indirekt

- a. Total Vücut Geçirgenliği (TOBEK-TRIM)
- b. Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA)
- c. Antropometrik Ölçümler (Ağırlık ve Boy)
 - 1. İdeal Vücut Ağırlığı
 - 2. Vücut Kitle İndeksi
 - 3. Ponderal İndeks
- d. Deri Altı Yağ Dokusu Miktarı
 - 1. Deri Kıvrım Kalınlığı (DKK)
- e. İnfraruj Absorbsiyometrisi
- f. İdrarla Kreatinin Atımı
- g. İdrarla N-Metil Histidin Atımı

Obezitenin saptanması, araştırmacıların olanaklarına ve sağlanan koşullara göre çeşitlilik göstermektedir. Maliyet, bu yöntemlerin kullanılma yaygınlığını belirleyen ana unsurlardandır. Dansitometre, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme yöntemi, izotop verilmesi, total vücut suyu ölçülmesi, vücuttaki doğal bir izotop olan total potasyum 40 (K40) miktarı ölçümü gibi yöntemler vücut yağ miktarı hakkında net bir sonuç verebilmesine karşın oldukça pahalı olan yöntemlerdir. Özel laboratuvarlar kurup buralarda yüksek masraflı sarf malzemelerle çalışmak gerekmektedir. Bu nedenle klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda bu pahalı yöntemlerin kullanılması problem teşkil edebilmektedir.

Bunun yanında biyoelektrik impedans (BIA), total vücut geçirgenliği (TOBEK-TRIM) ve antropometrik ölçümler gibi yöntemler; taşınabilir aletler olmaları, düşük masraflı ve aşırı sarf malzemesi gerektirmemeleri nedeniyle klinik ve epidemiyolojik çalışmalar için daha uygun yöntemleri oluşturmaktadırlar. Ek olarak, yağ miktarını belirlemedeki etkinlikleri diğer yöntemler kadar yüksek ve güvenilir değildir.

Obezite tanısı için rutin klinik uygulamada, daha az zaman ve deneyimin gerektiği, basit, pratik yöntemler gereklidir. Ağırlık ve boy ölçümleri gibi basit ölçümlerin genellikle yeterli olduğu düşünülmektedir ve bu indeksler arasında en yaygın olarak kullanılanı vücut kitle indeksidir (VKİ:ağırlık/boy²) (25).

Nöron Aktivasyon Tekniği

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 kompartımanlı modellerde toplam vücut protein miktarı hesaplanır (26). Yansıyan karmaşık radyasyon spektrumu ölçülüp analiz edilerek azot (vücut proteininin ölçümü için), hidrojen (vücut suyunun ölçümü için), karbon (yağ ölçümü için) ve kalsiyum (kemik mineralinin ölçümü için) belirlenmektedir. Oldukça doğru sonuçlar vermesine rağmen sistemin pahalı oluşu, deneyimli personel gerektirmesi ve yaydığı radyasyon dozunun oldukça yüksek, anjiyokardiyogramdakinin yaklaşık 6 katı kadar olması geniş çapta kullanılmasını engellemektedir (27).

Dansitometri

Vücuttaki yağ oranının saptanmasında altın standart olarak kabul edilir. Burada yağ dokusunun farklı yoğunluğu olduğu düşüncesi hareket noktasını oluşturur (28). Son yıllarda geliştirilen pletismografik yöntemler kişinin tamamen suya batırılmasına ve akciğer hacminin hesaplanmasına gerek göstermemektedir. Ancak daha pahalı bir donanım gerektirmektedir (27).

Sualtı Ağırlık Ölçümü

Vücut içeriğini hassas olarak ölçen yöntemlerden biridir. İlk kez 1942 yılında Benke, Feen ve Wenham tarafından kullanılmıştır (23). “Sudaki ağırlık kaybı kütle hacmine eşittir” ilkesine dayanarak ölçüm gerçekleştirilir. Diğer yöntemler arasında geçerliliği ve güvenirliliği yüksek yöntemlerdendir. Bu nedenle pratik saha yöntemleri geliştirmek için yapılan çalışmalarda en sık kullanılan yöntemdir.

Toplam Vücut Potasyum Ölçümü (K40)

Vücut kompozisyonunu belirlemede en hassas yöntemlerden biridir. Potasyumun başlıca intrasellüler bir katyon olduğundan dolayı vücuttaki trigliserit depolarında bulunması esasına dayanır. Vücuttaki doğal bir izotop olan total potasyum 40 (K40) miktarı ölçülür. Yağsız dokunun K40’ı emmemesi nedeniyle kas kitlesi hesaplanabilir. Yağsız vücut kitlesi total potasyum (mmol) x 68.1 formülü ile hesaplanır. Daha sonra elde edilen ağırlıktan yağsız vücut kitlesi çıkarılarak mevcut yağ dokusu miktarı bulunur. Total hata miktarı %5 kadardır. Bununla beraber pahalı bir yöntem olması nedeniyle yaygın kullanım alanı bulamamıştır (17).

Radyografi Tekniği

Ölçümü yapılacak olan kişinin üst kolunun tomografik röntgeni çekilerek altı bölgesinin yağ miktarının milimetrik olarak toplanması elde edilmektedir. Yağ miktarının yüzey alanı ile bir katsayı da hesaplamaya katılmaktadır. Bu ölçümle deri altı yağı, cilt, kas, kemik ayrımı yapmak mümkündür. X-ışını verilerinin çözülmesinden

kaslardaki toplam yağ miktarının tahmini ile ilgili teorik sonuçlar henüz matematiksel kesinliğe ulaşmamıştır (23).

Ultrasonografi (USG)

Normal ağırlıklı ve obez bireylerde çok iyi sonuçlar alınan bir tekniktir. Yüksek frekanslı ses dalgalarının (*ultrasound*) vücuda gönderilerek, farklı doku yüzeylerinden yansımalarının saptanarak değerlendirilmesine dayanan bir yöntemdir. Ses dalgasının dokuların yoğunluğu ve kalınlığına göre dokulardan geçerken absorbanı ve yansıması farklılık gösterir. Bu absorban dokunun absorpsiyon katsayısı ve doku kalınlığı ile doğru orantılıdır. Elde edilen sonuçlar deri kıvrım kalınlığı ile ilgili denklemlere konarak total vücut yağı da hesaplanabilir. Cihazla çalışma maliyetinin düşük olması, uygulanan ultrason dalgalarının insan vücuduna zararsız oluşu ve aynı zamanda batin içi yağının da değerlendirilebilmesi mevcut avantajlarıdır. Probu kullanırken uygulanan basınç sonuçları etkileyeceğinden bu kişinin özel eğitilmiş olmasının gerekliliği dezavantajlarıdır (23,29).

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

X_ışınına dayanan farklı vücut dokuları arasında ayırım sağlayan bir tekniktir. Yağsız doku, yağ dokusu ve kemik arasında kesin ayırım sağlar (30). Kadavra çalışmalarında elde edilen sonuçlar ile iyi bir ilişki göstermektedir (27). L 3-4 ve L 4-5 arasında alınan bir tek görüntüyle invaziv bir girişimde bulunmadan visceral yağ miktarı hesaplanabilir. Ancak periton görüntülenemediği için retroperitoneal yağ ile intraperitoneal yağ arasında bir ayırım yapılamaz. BT pahalı bir yöntem sayılabilir ve hastaların az da olsa radyasyon almalarına neden olur (31).

Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemi (MRG)

Yöntemin uygulanacağı birey manyetik alana yerleştirilir ve radyo dalgalarına maruz bırakılır. Sinyal şiddeti, incelenen dokulardaki su ve yağın derişim ve gevşeme özellikleri aracılığıyla belirlenir. Yağ dokusu, diğer dokulara göre, çok daha kısa gevşeme zamanına sahiptir ve bu şekilde kesin olarak belirlenmektedir (32). BT'ye göre

radasyon riskinin olmaması avantajına karşılık, cihaza ulaşabilme olanaklarının sınırlı olması, pahalı oluşu ve yöntemin uzun zaman alması mevcut dezavantajlarıdır (17).

Dual Foton Absorpsiyometre (DPA) ve Dual Enerji X-Işını Absorpsiyometre (DEXA)

Dual Foton Absorpsiyometre (DPA) ve Dual Enerji X-Işını Absorpsiyometre (DEXA) gibi yöntemler kemik mineral içeriğinin saptanması için tasarlanmış girişimlerdir. Bununla beraber, vücudun yumuşak doku içeriği hakkında fikir verebilir (30). Üç kompartımanlı bir modele dayanmaktadır: Yağ dokusu, yağsız doku ve kemik mineralleri. DPA ve DEXA yöntemleri yumuşak doku kompozisyonunu belirlemede yani dokulardaki yağ miktarının hesaplanmasında da kullanılabilir. 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). Bu nedenle bebek ve çocuklarda da kullanılabilmektedir. 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). Vücut bileşimini saptamada en güvenilir yöntemlerden biridir.

Biyoelektriksel İmpedans Analizi (*Bioelectric Impedans Analysis, BIA*)

Vücut kompozisyonunun belirlenmesinde kullanılan bu yöntemde dokulardan geçirilen alternatif akımı dokuya özgü dirence bağlı olarak bir voltaj düşüşü gösterir (33). Biyoelektrik impedans hesaplanması, sahada kullanılan yağsız doku kitlesi ile yağ dokusunun elektriksel geçirgenlik farkına dayalı bir yöntemdir. Vücuda elektriksel zayıf akım (800 μ A; 50 kHz) verilerek oluşan direnç (impedans) ölçülmektedir. Kemik ve yağ dokusu gibi spesifik direnci yüksek olan bileşenler elektrik akımına karşı daha fazla direnç gösterirken visceral organlar ve iskelet kası gibi düşük dirençli bileşenler elektrik akımını daha kolay geçirir. Bu durum BIA tekniğinin temel prensibidir. Tüm vücut ve bölgesel impedanstaki değişkenlik doku kompozisyonu ile ilişkilidir (23,33). 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 (33). Elektrotların farklı pozisyon ve sayıda kullanılması yarı vücut (koldan bacağı), tüm vücut (her iki koldan her iki bacağı) ve bölgesel (ekstremita veya ekstremitenin bir bölümü gibi) impedans, direnç ve reaktans analizlerine imkan vermektedir (34). Tüm vücut için yalnızca yağ analizi yapılabilmesine rağmen çeşitli ölçüm bölgelerine denk gelen yağsız doku formülleri de geliştirilebilmektedir (35). 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 (36). Bu yöntemin kullanıldığı alet taşınabilir özelliktedir ve ucuz bir yöntem olduğu söylenebilir.

2.1.2 İndirekt Saptama Yöntemleri

Bireyler yalnızca dış görünüşüne bakarak “zayıf”, “fazla kilolu”, “obez”, “aşırı obez” olarak sınıflandırılabilir. Bununla birlikte daha nesnel antropometrik ölçümler de ileri sürülmüştür. Boy ve ağırlık ölçümleri obezite kliniklerinde ve saha araştırmalarında en çok kullanılan antropometrik ölçümlerdir. Boy uzunluğu, genelde vücut iskelet yapısı ve beslenme durumunun temel göstergesidir. Vücut ağırlığı ise basit ancak önemli bir morfolojik gösterge olup, büyüme hızı, obezite ve yetersiz beslenmenin saptanmasında kullanılır (37). Ağırlık, boy ve vücut çapları ile ilgili parametreler antropometri bilimini, deri kıvrım kalınlıkları ile ilgili ölçümler ise plikometri bilimini oluşturmaktadır. Gövde ve ekstremitelerin çeşitli yerlerindeki çevre ölçümleri daha çok yağ toplanma biçimi hakkında bilgi vermekle beraber toplam vücut yağının tahmin edilmesinde de kullanılmaktadır. Antropometrik ölçümler uygulanması kolay, çabuk ve ucuz yöntemler olmakla birlikte, kullanılan araçların düzenli olarak kontrol edilmesi, ölçüm yapan kişilerin sürekli eğitilmesi, referans değerlerin bulunması ve kesişim noktalarının belirlenmiş olması da gerekmektedir. En sık kullanılan yöntemler; “boy uzunluğu ve vücut ağırlığı”, “çevre ölçümleri”, “deri kıvrım kalınlıkları (DKK)” ve “vücut kitle indeksi (VKİ)” ’dir (37,38).

Deri Kıvrım Kalınlıkları (DKK)

Deri altı yağ dokusu vücudun değişik bölgelerinden ölçülebilir. Ancak en çok kullanılan bölgeler biceps, triseps, subskapular ve suprailiyak deri kıvrımlarıdır. Deri kıvrım kalınlığı ölçülerek elde edilen sonuçlar çeşitli denklemler ve nomogramlar ile total vücut yağının hesaplanmasında kullanılabilir. Avrupa’da, dört DKK ölçümüyle (triseps, biceps, subskapular ve suprailiyak) elde edilen toplamın logaritmik transformasyonunun yaş ve cinsiyete dayandırıldığı Durnin ve Womerley formülü daha yaygın kullanılırken (39). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) daha yaygın kullanılan Jackson ve Pollack formülü ise yedi DKK ölçümüyle (göğüs, aksilla, triseps, subskapular, batin, femur ve suprailiyak) elde edilen toplamın logaritmik transformasyonu; yaş, bilek ve önkol çevresine dayanmaktadır (40). Pediatrik yaş grubunda triseps deri kıvrım kalınlığı ile obezite derecesi arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir (41). Bulunan DKK değeri standart yaş, boy ve cinse göre düzenlenmiş tablolar ile kıyaslanarak kişinin obez olup olmadığı belirlenir. Triseps DKK’nın erkeklerde 23 mm’den, kadınlarda ise 30 mm’den fazla olması obezite olarak kabul edilmektedir (42). ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri (*National Institutes of Health*) sonuç raporunda, triseps ve subskapular deri kıvrım kalınlığı toplamının erkeklerde 38 mm’den, kadınlarda ise 52 mm’den fazla olmasının obezite bulgusu olarak değerlendirilmesi sürülmüştür.

Vücut Kitle İndeksi (*Quetelet indeksi*)

Obezite tanısı için çeşitli ölçümler geliştirilmiştir. Obezitenin tayininde günümüzde boy ve vücut ağırlığını kullanarak kişinin obez olup olmadığını saptamak pratik ve oldukça doğru sonuç veren objektif bir ölçüm yöntemidir. Bu tanım Quetelet tarafından 1835 yılında ilk kez tarif edilmiştir. Günümüzde obeziteyi belirlemek için Dünya Sağlık Örgütü (WHO)’nün 1988’de Garrow tarafından tanımlanmış olan tartı ve boy parametrelerinden yararlanılarak geliştirilen VKİ kullanılmaktadır. Toplam vücut yağı ile korelasyon gösteren ağırlığın, boyun karesine bölünmesiyle (Ağırlık (kg) / Boy (m^2)) bulunan bir indeks olup günümüzde en sık kullanılan yöntemdir (43) Direkt

dansitometreyle ölçülmüş vücut yağı miktarıyla korelasyonu iyidir (44). Genel olarak VKİ'nin 30 kg/m^2 'nin üzerinde olması obezite ölçütü olarak kabul edilmektedir (45). Şiddetli veya morbid obezite ile mortalite arasındaki ilişki kesindir, bununla beraber hafif ve orta derecede VKİ değerlerinin sağlık sorunları ile ilişkileri şüpheli bulunmuştur. Bazı çalışmalar zayıflığın kendi başına mortalite riskini arttırdığı gösterilmiştir (46). Hiç sigara içmemiş kadınlarda yapılan analizlerde VKİ ile kardiyovasküler hastalıklar, kanserler ve diğer nedenlerle ölüm riski doğrudan ilişkilidir (28).

Tablo1. VKİ değerlerine göre fazla kilolu ve obezite sınıflandırması

VKİ	WHO Sınıflandırması	Genel Tanım
<18.5	Düşük kilo	Zayıf
18.5–24.9	Sağlıklı, normal	Normal kilolu
25.0–29.9	Pre-obez	Fazla kilolu
30.0–39.9	Obez	Şişman
≥ 40	Morbid obez	Aşırı şişman

Bel Kalça Oranı (BKO)

Bel Kalça Oranı, yağ dağılımı belirlenmesinde en sık kullanılan antropometrik yöntemlerdendir. Bel çevresinin kalça çevresine oranı olarak ifade edilir. 1980'lerin başında Wisconsin (ABD) ve Gotherburg (İsveç) grupları vücut yağ dağılımının belirlenmesinde bel kalça çevresi oranını (BKO) ileri sürmüşler ve bunun üst vücut şişmanlığı ile alt vücut şişmanlığı ayırımında değerli olduğunu vurgulamışlardır (17).

BKO erkeklerde 0.95, kadınlarda 0.80'nin üzerinde olması abdominal obezite olarak kabul edilmektedir (47). Bazı araştırmacılar ise erkek tipi ile kadın tipi obezite arasındaki ayırım noktası olarak kadınlarda 0.8, erkeklerde 1.0'i kabul etmektedir (48).

Araştırmacılar BKO ile intraabdominal yağ toplanması yani abdominal obezitenin hem erkek hem de kadınlarda obeziteden bağımsız bir faktör olarak;

dislipidemi, DM, hipertansiyon ve ateroskleroz riskini artıran bir faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir (17).

Santral şişmanlık tanısında David S. Gray tarafından BKO yerine abdomen/gluteus oranı (AGO) veya AGR (*android/gynoid ratio*) terimi kullanılmıştır. AGO'nun kadınlarda 0.8'in, erkeklerde 0.9'un üzerinde olması erkek tipi obezite, bu değerlerin altı ise kadın tipi obezite olarak kabul edilmektedir (17,49). Kalça çevresi ölçümü ayaktaki pozisyonda trokanter majorisler üzerindeki en geniş çap olarak alınmalıdır. Kalça çevresi intraabdominal yağ kitlesinden çok subkütan 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 (35). Metabolik sendromda önemli bir rol oynayan abdominal obezitenin saptanmasında VKİ'ye göre BKO ölçümü daha fazla önerilmektedir (50). KVH riski yönünden 11 yıl takipli "Kuopio İskemik Kalp Hastalığı Risk Faktörleri" çalışmasında, orta yaşlı erkeklerde hem BKO hem de bel çevresi bağımsız anlamlı risk faktörleri olarak saptanmış olup abdominal obezitenin KVH riski açısından önemi vurgulanmıştır (51).

Bel çevresi

Bel çevresi total yağ miktarından daha çok vücut yağ dağılımı hakkında bilgiler vermektedir. *Airlie* konferansında kabul edilen kıstas gövdenin en dar çapıdır. WHO tarafından önerilen bel çevresi ölçümü sonuncu kosta alt kenarı ile krista iliaka arasındaki mesafenin ortasından yapılan ölçümdür (17). Bel çevresi, VKİ'ye göre ayarlandığında, bel çevresinin tüm mortalite sebepleri ile direkt ilişkili olduğu görülür (52).

Bel çevresi ölçümlerinde en büyük problem, ölçümün içine hem viseral yağ kalınlığının hem de cilt altı yağ dokusu kalınlığının girmesi yani ölçümün hem viseral yağ doku miktarını hem de cilt altı yağ dokusu miktarını yansıtmasıdır (53). Bel çevresindeki yağ, tüm vücut yağına oranla hastalık prevalansları ile daha çok ilişki içindedir (54). Çeşitli çalışmalarda bel çevresinin BKO'ya göre DM ve kardiyovasküler risk durumunu yansıtmada daha yararlı olduğu ileri sürülmektedir (17).

Bel çevresi ölçümü ile ilgili çalışmalar çok yeni değildir. Morris ve arkadaşları, 1956 yılında Londra otobüs şoförlerinin vücut biçimlerini ve sağlık durumlarını inceleyen bir araştırmada arşivlerden sağlanan üniforma pantolonlarının bel çevrelerini kullanmışlardır (17).

Pouliot ve arkadaşları, bel çevresi 100 cm'nin üzerinde olan hastaların ciddi bir kardiyovasküler risk altında olduğunu ileri sürmüşlerdir (55).

Kadınlarda ve erkeklerde abdominal viseral yağ dokusu birikiminin ve buna bağlı kardiyovasküler riskin en basit antropometrik indeksi bel çevresi ve abdominal sagittal çaptır (55).

Han ve McLean bel çevresi erkek tipi obez sınırlarında olan hastalardaki, VKİ ve bel çevresi ilişkisine dayanarak, sadece bel çevresi ölçümüne dayanan ve abdominal yağ miktarı bakımından risk taşıyan hastaları belirleyecek iki kritik sınır tarif etmişlerdir. Uyarı düzeyi (*alerting zone, action level I*) VKİ 25 kg/m²'ye uyan erkek tipi obezleri yansıtmaktadır. Bu, kadınlarda 80 cm, erkeklerde 94 cm'ye kadar uygunluk göstermektedir. Uyarı düzeyine gelen hastaya artık kilo almaması ve yaşam stilini değiştirmesi önerilir. Eylem düzeyi (*action zone, action level II*) VKİ 30 kg/m²'ye uyan erkek tipi obezliği yansıtmaktadır. Kadınlarda 88 cm, erkeklerde 102 cm'ye kadar uygunluk göstermektedir. Bu gruba acilen zayıflamaları önerilir. Uygulamanın avantajı basit olması ve viseral yağ miktarı ile olan ilişkinin BKO'dan iyi olmasıdır. Dezavantajları, VKİ ile yüksek ilişki göstermesidir (17).

2.1.3 Obezite Tipleri

Hipokrates MÖ 400'lerde iki ana vücut yapısını; kısa-şişman ve uzun-zayıf olarak tanımlamıştır. 18. yüzyılın sonlarında Abernathy (1793), vücudun yüzey alanının hesaplanması için matematiksel bir formülün üzerinde çalışmıştır. Bu çalışma bugünkü modern tekniklerle hesaplanan teorik yaklaşımların başlangıcı olarak kabul edilmektedir (23). Obezitenin tiplendirmesinde birkaç yöntem mevcuttur. 1956 yılında Vague ve arkadaşları yağ dağılımının önemine dikkati çekmiş, obeziteyi “erkek tipi” ve “kadın

tipi” olarak sınıflandırmıştır. Aynı çalışmada erkek tipi obezitenin kadın tipi obeziteye kıyasla daha fazla diyabet ve koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (56).

İnsan vücudunda yağ dokusu subkutan, karın içinde (omentum, mezenkimal dokularda ve intraabdominal organların etrafında) ve retroperitoneal bölgelerde yer alır. Cilt altı yağ dokusu dışında kalanlar viseral yağ dokusu adını almaktadır.

Yağ dağılımına göre obezite

Kadın tipi obezite:

Gluteofemoral, armut tipi, kadın tipi veya periferik tip obezite isimleri de verilir. Yağ dokusundaki artış, bel, kalça ve bacaklarda olur. Hastalar genellikle venöz dolaşım bozuklukları ve eklem hastalıklarından şikayet ederler. Kadınlarda daha sık görülür (17). Bu obezite tipi yağ hücrelerinin sayısındaki artışla karakterize hiperplastik tipte bir obezitedir. Kadın tipi obezite ile venöz dolaşım arasında anlamlı bir ilişki varken, kadın tipi obezitenin, obeziteden kaynaklanan diğer komplikasyonlarla arasında herhangi bir ilişki mevcut değildir (57).

Erkek tipi obezite:

Bu obezite türü için santral, abdominal, viseral veya elma tipi obezite gibi adlandırmalar yapılmıştır. Bu obezite tipi beraberinde birçok medikal problemi de taşır. Diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Hastanın özellikle karın ve bel bölgesinde yağ dokusu artışı vardır. BKO erkek tipi obezitede kadınlarda 0,8 ve erkeklerde 1,0'den fazladır. Bu tipteki obezite daha çok erkeklerde görülür (17). Viseral yağ dokusu depolarındaki adipozitin hassas lipolitik bir etkisi mevcuttur. Lipolize hassas adipozit ile genişlemiş yağ depoları sonucunda portal ve sistemik dolaşımdaki plazma serbest yağ asitleri (SYA) konsantrasyonu artar. Böylece periferde insülin duyarsızlığı meydana gelebilir. Yapılan çalışmalar yüksek portal serbest yağ asitlerinin, hepatik insülin alımını inhibe ettiği ve periferik hiperinsülinemiye sebep olacağını göstermektedir. Bu dönüşüm insülinin reseptör düzeyindeki periferik duyarlılığını azaltmaktadır (58). Abdominal obez hastalarda yapılan çalışmalarda HDL düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır. Abdominal obezitelilerde HDL₃'ten HDL₂ oluşumunu sağlayan lipoprotein lipaz enzim (LPL)

seviyelerinin azalmış olduğu görülmüş, bunun tersine HDL₂'den HDL₃ oluşumunu sağlayan hepatik trigliserit lipaz seviyeleri artmıştır. Buradan hareketle abdominal obezitelilerde gözlenen HDL azalması esas olarak HDL₂'deki azalmadan kaynaklanmaktadır. HDL₃ düzeylerinin ise bu hastalarda normal veya artmış olduğu görülmüştür (59). Yapılan çalışmalarda vücuttaki yağ dağılımı ile plazma total kolesterolü ve LDL düzeyleri arasında ilişki bulunmadığı veya zayıf düzeyde olduğu bildirilmiştir (60). Abdominal obezite vakalarında VLDL ve trigliserit düzeyleri artmış olarak bulunur (61).

Obeziteyle ilgili bir başka sınıflama da yağ hücrelerinin sayısının ve hacminin, mevcut yağ miktarını göstermesi nedeniyle oluşturulmuş “Yağ Hücresine Göre” sınıflamadır;

Yağ Hücresine Göre Sınıflama

Hiperplazik Tip Obezite:

Çocukluk yaşlarında başlayan ve yağ hücrelerinin sayısında artışla karakterize olan obezite tipidir. Bazı araştırmacılar çocukluk yaşlarında gereğinden fazla kalori almanın yağ hücrelerinin sayısında artışa neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu tip obezitenin tedaviye dirençli olduğunu, hatta tedavinin imkansız olduğunu ileri sürmüşlerse de, yağ hücrelerin sayısında büyük yanılmaların olabileceğinin anlaşılması ve çocukken şişmanlayanların zayıflayabildiği görüldüğünde bu iddiaların geçerliliği azalmıştır (16).

Hipertrofik Tip Obezite:

Yağ hücrelerinin sayısında artış olmadan hacimlerinin artıp irileşmesi (hipertrofi) ile ortaya çıkan ve genelde yetişkinlikte görülüp sonradan olan obezite tipidir.

Hipertrofiye olmuş intraabdominal adipozitler, artmış lipolize duyarlı bir durumla karakterizedir (62). Bunun sonucunda bozulan SYA metabolizmasının viseral obeziteli bireyler arasında gözlenen insüline dirençli duruma katkıda bulunabildiğine dair güçlü kanıtlar vardır (50).

Karaciğere SYA akımı hepatik glukoz üretiminin artışına neden olarak karaciğer metabolizmasının bozulmasına neden olabilir. Hepatik insülin direnci, azalmış

apolipoprotein B parçalanması ve triaçilgliserolden zengin lipoproteinlerin artmış üretimi ile ilişkilidir (50).

Son yıllarda metabolik sendromun proinflamatuvar bileşenini düzeltme konusuna ilgi artmaktadır. Bazı lipit düşürücü ajanların CRP düzeyini azaltması, antiinflamatuvar etkilerini yansıtmaktadır (63).

Yüksek yağlı diyet nedenli visceral obeziteli bir köpek modelinde, glukoz üretimi sırasında bu durumun hepatik insülin direncine neden olabileceği gösterilmiştir. Oysa periferel dokuların duyarlılığı visceral obezitede diyetle bağı artış yanında daha az etkilenmiş gibi görünmektedir (64). Açlık SYA seviyelerindeki önemsiz farklılıklara rağmen yüksek yağlı diyet sonrası visceral obez köpeklerin 24 saatlik SYA profilinde ara ara belirgin artışlar gözlenmiştir (50).

İnsanlarda ise her ne kadar visceral yağ artışı ile karaciğere SYA'ların portal yoldan taşınması arasında bir korelasyon varsa da portal SYA'ların kaynağının büyük kısmı sistemik dolaşımdan kaynaklanmaktadır.

2.1.4 Obezitenin Biyokimyasal Özellikleri

Obezite birçok preanalitik değişikliğe neden olur. Rutin laboratuvar tetkiklerinden total kolesterolde % 2,5, LDL kolesterolde % 3, trigliseritte % 18,2 artışa neden olmakta ve serum glukoz konsantrasyonunda da artışlar görülebilmektedir. Özellikle 80 kg üzerindeki kişilerde serum ürik asit miktarında artışlar saptanabilmektedir. Serum fosfat düzeylerinde de ağırlık artışıyla negatif korele azalmalar mevcuttur. Cinsiyet değişikliğine bağı olarak kadınlarda serum kalsiyum düzeyleri artarken, erkeklerde serum Aspartat transaminaz (AST), kreatinin, total protein, hemoglobin değerlerinde artışlar görülebilmektedir (65).

Hormon düzeylerinde de önemli değişiklikler söz konusudur. Kortizol üretimi artar. Fakat yüksek metabolizmasından dolayı serum total ve serbest kortizol düzeyleri normal sınırlarda kalırken idrardaki metabolitleri olan 17-OH kortikosteroidler ve 17-ketosteroidler artar. Plazma insülin düzeyleri yüksektir ama glukoz toleransı azalmıştır. Tiroid hormonlarından total T₄ değişmezken total T₃ düzeyinde kilo artışına bağı yükselmeler görülür. Obez erkeklerde testesteron düzeyinde düşme izlenmiştir.

Çocuklardaki pübertal gelişim sırasında dihidroepiandrostenedion (DHEA) ve dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS) oldukça artar. Fakat erişkin düzeylerinde böyle bir artış sözkonusu değildir (65).

İştahla ilgili merkezler hipotalamusta bulunur. Bu merkezler 3. ventrikül etrafında lokalizedir. Ventromedial hipotalamus tokluk merkezidir, hasarlandığında veya bası olduğunda hiperfaji gelişir. Sonuçta “hipotalamik obezite” meydana gelir. Lateral hipotalamus ise açlık merkezidir, hasarında hipofaji ve kilo kaybı gerçekleşir. Beslenme ile ilgili merkezler karşılıklı koordineli olarak çalışıp vücut ağırlığının oldukça dar sınırlar içinde sabit tutulmasını sağlarlar (66).

Üçüncü ventrikülün tabanında bulunan arkuat nükleus etrafındaki kan-beyin bariyeri gelişmediğinden yağ dokudan salınan leptin ve pankreastan salınan insülin bu çekirdeğe ulaşip uyarı yapabilmekte ve bu şekilde iştahı kontrol edebilmektedir (65).

İştahı etkileyen faktörler:

Arttıranlar:

Nöropeptid Y (NPY), agouti-related peptid (AgRP), adrenalin, noradrenalin, aldosteron, dinorfin, opioidler, büyüme hormonu salgılatıcı hormon, galanin, insülin, melanin yoğunlaştırıcı hormon, oreksin A ve B sayılabilir.

Azaltanlar:

Kokain ve amfetamin ile regüle transkript (CART), pro-opiomelanokortin (POMC), glukagon like peptid-1 (GLP1), kolesistokinin (CCK), Ghrelin, Leptin'dir.

Hipotalamik haberciler:

Nöropeptid Y (NPY): Arkuat nükleustan sentezlenir ve etkisini paraventriküler nükleustaki NPY5 reseptörleri üzerinden gösterir. 36 aminoasitten oluşan bir peptittir. Sempatik aktiviteyi azaltırken, parasempatik aktiviteyi artırıcı etkisi vardır. Beslenmenin en güçlü uyarıcılarından biridir. Yine NPY kahverengi yağ dokusunun sempatik uyarılmasını azaltarak termogenezi baskılar ve enerji harcanmasını azaltır (66).

Agouti-related peptid (AgRP): Santral melanokortin reseptörleri olan MC3-R ve MC4-R reseptörlerine antagonistik etkiyle iştah artışı sağlar. NPY'nin etkisi kısa süreli

iken AgRP'nin etkisi kemirgenlerde bir haftayı geçen iştah artışına neden olmaktadır (65,66).

Hormonlar:

İnsülin: Glukoz yüklenmesi sonrası insülin artışı vücut yağ oranı artışı ile doğru orantılıdır. İnsülinin kan-beyin bariyerini aşarak santral sinir sistemine geçişi, reseptör aracılı transport veya görece permeabilitesi yüksek yerlerden geçerek olur (65).

Kolesistokinin (CCK): Mide boşalmasını yavaşlatır ve CCK-B reseptörler aracılığı ile gıda alımını azaltır ve sempatik aktiviteyi artırır. Besin alımını inhibe ettiği bulunan hormonların ilkidir. Protein ve yağların sindirim ürünlerinin barsak içinde bulunmasına cevap olarak CCK plazmada artar (65).

Serotonin (5-hidroksitriptamin (5HT)): Hem santral sinir sistemi hem de gastrointestinal sistemde kromaffin hücrelerden salınır. Limbik sistem ve hipotalamusa yerleşik serotonin reseptörleri üzerinden etki eder. Bu reseptörler ruhsal durumu ve davranışları kontrol eder. 5HT etkisini taklit eden veya 5HT geri alımını azaltarak miktarını ve etkisini arttıran ilaçlar aynı zamanda yemeyi de azaltırlar(65).

Periferik iştah sinyalleycileri: Midenin yavaş boşalımı, midenin gerilmesine ve mide duvarında bulunan gerilime duyarlı reseptörleri uyarır. Bu uyarı vagus siniri tarafından nukleus solitarius taşınır. Sonuçta hipotalamusun iştahı regüle eden periventriküler nukleuslara etki ile doyumluk hissinin oluşumunu sağlar(65).

Leptin: Leptin, ob geni tarafından kodlanan, yağ doku ve plasentada sentezlenen bir peptiddir. Vücutta yağ doku miktarı arttığı zaman adipositlerden leptin salınarak hipotalamustaki merkezler inhibe edilir, gıda alımı azaltılır ve enerji tüketimi artırılır. Leptinin plazma düzeyi yağ dokusu hacmi ile korelasyon göstermektedir. Leptin yokluğu olan farelerde (ob/ob) enerji kullanımında azalma, hiperfaji ve obezite görülmektedir (65).

Ghrelin: Midenin endokrin hücrelerinden ve çok az da hipotalamusta sentezlenen ghrelin, hipofizer büyüme hormonu salgılatan reseptörü uyarır. Açken yüksek olan ghrelin seviyeleri gıda alımı ile baskılanır. Bu etkiden bağımsız olarak hipotalamusta besin alımını ve yağ depolanmasını artıran mekanizmayı uyarır.

Obezlerde ghrelin düzeyleri, yüksek insülin ve leptin düzeyleri nedeniyle düşüktür. Uzun dönem vücut ağırlığının kontrolünde etkilidir. Ghrelinin ekzojen verilmesi iştahı ve günlük kalori alımını ve büyüme hormonu salınımını artırır. (65,66)

Glukagon Like Peptide-1(GLP-1): Sadece pankreas adacık alfa hücrelerinden değil, aynı zamanda intestinal-L hücrelerinden ve santral sinir sisteminden de salgılanmaktadır. Beslenme ve depolama fonksiyonlarında görev alır ve anti-diyabetik bir ajandır. Obezlerde yapılan bir başka çalışmada, olguların bazal GLP-1 düzeyleri, düşük kalorili diyet sonrasında, kilo vermeyi takiben ölçülen GLP-1 düzeyleriyle karşılaştırıldığında, anlamlı derecede düşme olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak; aşırı kilolu ve kilolu bireylerde, fizyolojik olarak GLP-1 düzeyleri yüksektir ve bu da negatif enerji dengesini sağlamaktadır. Kilo kaybıyla beraber, yine fizyolojik olarak GLP-1 düzeyinde düşme olmaktadır (66).

2.1.5 Obezite ve İnflamasyon

Adipoz doku homojen bir organ değildir. Farklı hücre tiplerini içermektedir; adipozitler, preadipozitler, stromal/vasküler hücreler ve makrofajlar. Adipoz doku yalnız yağ depolama ve lipidlerin mobilize olduğu bir organ değil, içinde IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar moleküllerin bulunduğu, adipokinler de denen, çok sayıda sitokin salgılayan, vücudun en büyük endokrin organı olarak öne sürülmüştür (50,67).

Abdominal obez hastalarda bildirilmiş olan inflamatuvar duruma katkıda bulunan adipoz dokuya makrofaj infiltrasyonu olduğu açıktır (68,69). Visceral adipoz dokunun artışı ile abdominal obez hastalar, yükselmiş IL-6 ve TNF- α seviyeleri ile birlikte artmış CRP konsantrasyonu ve azalmış adiponektin seviyelerine sahiptirler (70,71). Visceral obezlerde gözlenen azalmış adiponektin seviyeleri bu hastaların aterojenik ve metabolik risk faktör profilinden sorumlu ana faktörlerden biridir.

Tüm bu sonuçlar genişlemiş visceral adipoz dokunun endokrin fonksiyonunun sadece bozulmuş SYA metabolizmasına değil ayrıca insülin direncine katkıda bulunabilen ve visceral obez hastaların değişmiş glukoz homeostazına katkıda bulunabilen proinflamatuvar duruma da neden olabilir (72).

Tablo 2. Yağ hücresinden salgılanan ürünler ve fonksiyonları (73).

Leptin	Enerji homeostazisini düzenler ve vücut yağ dokusu hakkında hipotalamusa bilgi verir.
Rezistin	İnsülin direnci ve periferik doku insülin hassasiyeti ile ilgili olabilir.
TNF- β (tümör nekrozis faktör- β)	İnsülin reseptör sinyaline karışır ve obezlerde insülin direnci gelişimine neden olur.
Adiponektin	Yağ dokusu metabolizmasından sorumludur.
IL-6 (İnterlökin-6)	Vücut savunmasında, glukoz ve yağ metabolizmasında yer alır.
PAI-1 (Plazminojen aktivatör inhibitör-1)	Fibrinolitik sistemin en önemli inhibitörüdür.
TGF β (Transforming growth faktör- β)	Proliferasyon, diferansiasyon ve apoptozis gibi biyolojik cevapları düzenler.
Anjiotensinojen	Kan basıncı ve elektrolit homeostazisinde düzenleyici rol alan anjiotensin-II'nin öncül maddesidir.
ASP (Acylation stimulating protein)	Trigliserit sentez hızını artırır.
IGF-I (İnsülin benzeri büyüme faktörü)	Hücrelerde proliferasyonu stimüle eder ve büyüme hormonunun etkisine aracılık eder.
PGI ₂ ve PGF _{2a} (Prostoglandin I ₂ ve prostoglandin F2a)	İnflamasyon, pıhtılaşma, ovulasyon, menstruasyon ve asit sekresyonu gibi düzenleyici fonksiyonlarda yer alır.
MIF (Makrofaj inhibitör faktör)	İnflamasyon öncesi süreçlerde ve immünitenin düzenlenmesinde yer alır.

En iyi karakterize olan adipokinler adiponektin, leptin, TNF- α ve IL-6'dır. Diğer tanımlanmış adipokinler ise PAI-1, anjiotensinojen, rezistin, visfatin ve glukokortikoidlerdir (75).

2.2 C-REAKTİF PROTEİN (CRP)

Akut faz proteinlerinin öncüsüdür. *Streptococcus pneumonia*'nın hücre duvarındaki C-polisakkarite bağlanabilen bir madde varlığı ilk kez 1930 yılında pnömokok pnömonisi geçiren hastaların akut fazında saptanmıştır. 1941 yılında bunun protein yapısında olduğu belirlenip CRP adı verilmiştir (74). IL-6'ya yanıt olarak hepatositlerde üretilen CRP beş alt birimden oluşur ve pek çok uyarımdan sorumlu olan akut faz proteinidir. IL-6 ve diğer sitokinlerin kaynağı ise yağ hücresi ve aterosklerotik lezyondaki inflamatuvar hücrelerdir (77). Karaciğer fonksiyonu normal olan kişilerde serum CRP düzeyi inflamatuvar aktivasyonu gösteren iyi bir parametredir ve serumdaki konsantrasyonu, IL-6 ve TNF- α seviyeleri ile ilişkilidir (78). CRP inflamatuvar yanıtın non-spesifik bir belirteçidir. İnflamatuvar yanıt çok geniş bir hastalık grubunu ifade eder ve koroner olaylar, inme ve periferik arterial hastalıkları içeren aterotrombotik olaylarla birliktedir (10).

Akut faz reaktanı olan CRP, herhangi bir enfeksiyon veya doku hasarı durumunda hızla yükselir. Sağlıklı kişilerde serum CRP düzeyi 0,5 ng/dL gibi çok düşük konsantrasyonlarda bulunur (78). İnflamasyon, enfeksiyon ve travmalara yanıt olarak serum düzeyi artmaktadır (78,79). Bundan başka ileri yaş, sigara içimi, obezite, plazma trigliserit düzeyi yükselmesi ve çeşitli kardiyovasküler belirteçlerin artışı ile de yükselir (80). CRP düzeylerinin vücut yağ dokusu ölçümleriyle orantılı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (11). CRP'nin doğal immün sistem üzerinde etkisi vardır, komplemanı aktive eder, Fc reseptörlerine bağlanır ve pek çok patojen için opsonin davranışı sergiler. CRP'nin, Fc reseptörlerine bağlanması ile proinflamatuvar sitokinlerin salınımını gerçekleştirdikleri (78) CRP'nin monositlerin sitokin ile doku faktörü sentezini artırdıkları ve endotel hücrelerinden de intrasellüler adezyon moleküllerinin ekspresyonunu stimüle ettikleri gösterilmiştir (81).

Önceki çalışmalar akut myokardial enfarktüs ve akut koroner sendrom sonrası CRP üretimi artışının olduğunu desteklemektedir (82). CRP'nin metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklarda arttığı istatistiksel olarak gösterilmiştir (83) ve CRP plazma düzeyi arttıkça kardiyovasküler hastalıklara sebep olduğu bilinmektedir. Bu

bulgular kilolu olgularda kardiyovasküler hastalık artışının sebebini yansıtabilir (84). CRP artışı aynı zamanda Tip 2 DM gelişimi ile birlikte (85).

Amerikan Kalp Birliğinin (AHA) CRP düzeylerine karşılık kardiyovasküler risk sınıflaması şu şekildedir.

hs-CRP<1.0	mg/L= Düşük risk
hs-CRP 1-3	mg/L= Orta risk
hs-CRP>3	mg/L= Yüksek risk

CRP düzeyini etkileyen pek çok neden vardır ve diurnal bir değişim gözlenmemiştir.(86)

CRP Düzeyini Arttıran Faktörler:

- Enfeksiyon
- Travma
- Obezite
- Yaş
- Sigara kullanımı
- DM
- Kronik inflamasyon
- Hormon replasman tedavisi (HRT)
- Obstrüktif uyku apnesi

CRP Düzeyini Azaltan Faktörler:

- Artmış egzersiz
- Kilo kaybı
- Alkol tüketimi

1999 yılında yapılan bir çalışmada yüksek CRP düzeyi ile obezite arasında ilişki olduğu saptanmıştır. VKİ değerlerine göre fazla kilolu ve obezlerde düşük dereceli bir sistemik inflamasyon varlığı belirlenmiş, mevcut CRP yükselişinin ise artmış olan yağ dokusu tarafından sentez edilen IL-6 seviyesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (88).

2.3 METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom dünyada ve ülkemizde giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir.

Vague ve arkadaşları, 1947 yılında erkek tipi obezitenin Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olan metabolik anormalliklerle birlikte görüldüğünü öne sürmüşlerdir (88).

Reaven ve arkadaşları 1988’de; obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının aynı hastada bulunmalarının normal popülasyona göre daha sık karşılaşılan bir durum olduğunu gözlemlemişler ve bunların aynı metabolik bozukluktan ortaya çıkabileceğini öne sürerek insülin direnci sendromunu tarif etmişlerdir. Bu sendromda obezite, hiperinsülinemi, glukoz tolerans bozukluğu, azalmış HDL kolesterol düzeyi, hipertrigliseridemi, hipertansiyon ve koroner hastalık birlikte görülebilmektedir. Bunlar arasından özellikle insüline bağımlı olmayan diyabet, esansiyel hipertansiyon ve koroner kalp hastalığının önemi, giderek artan morbidite ve mortaliteden sorumlu olmakla beraber yine de insülin direnci ile bunlar arasındaki bağa ilişkin birçok konu henüz açıklığa kavuşmamıştır (20).

Metabolik sendrom yüksek yağlı yiyeceklerle sınırsız beslenme ve fiziksel inaktivite ile karakterize olan batı tipi bir yaşam şekli ile güçlü bir ilişki içindedir. Abdominal obezite ile ilişkilidir ve bozulmuş glukoz toleransı, dislipidemi ve hipertansiyon gibi KVH için önemli risk artışı sağlayan anormalliklerle birliktedir (75). Metabolik sendromun çocukluk çağı obezitesi ile de ilgili olduğu düşünülmektedir (89).

Metabolik sendrom Tablo-3’te gösterilen metabolik bozukluklar grubunu içerir, bunlar aterosklerotik KVH için risk faktörüdür (89).

Tablo 3. ATP III (Adult Treatment Panel III) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Abdominal Obezite (Bel çevresi)	Kadın >88 cm Erkek >102 cm
Trigliserit	>150 mg/dL
HDL	Kadın < 50 mg/dL Erkek < 40 mg/dL
Kan Basıncı	>135/85 mmHg
Açlık Plazma Glukozu	110–125 mg/dL

Bir kısım sınırlı kanıta rağmen, halen NCEP (National Cholesterol Education Program)-ATP III kriterlerinin beşinden oluşabilecek üçlü tüm kombinasyonların, benzer KVH riski artışı oluşturup oluşturmadığı belirsizdir (50).

Metabolik Sendrom için en yaygın kullanılan kriterler NCEP-ATP III (87) kriterleri olmakla beraber halen ayrı tanımlamalar da mevcuttur. Bunlar; *The European Group for the Study of Insulin Resistance* (90), *The American Association of Clinical Endocrinologist* (AACE)(92), *The International Diabetes Federation* (IDF)(92), *The American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute* (AHA/NHLBI) kuruluşlarının yaptıkları tanımlamalardır (93).

World Health Organization (WHO) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

DM, bozulmuş açlık glukozu veya insülin rezistansı ile birlikte aşağıdakilerden iki veya daha fazlası varsa;

1. VKİ >30 kg/m², veya BKO erkeklerde >0,9, kadınlarda >0,85
2. Trigliserit ≥150 mg/dL ve/veya HDL erkeklerde <30 mg/dL, kadınlarda <35 mg/dL.
3. Kan basıncı >130/90 mmHg
4. Albümin ekskresyonu >20 µg/dak.

International Diabetes Federation (IDF) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Abdominal obezite (etnik spesifik değerler), ilave olarak aşağıdakilerden iki veya daha fazlası;

1. Trigliserit ≥ 150 mg/ dL veya tedavi altında olmak,
2. HDL erkeklerde < 40 mg/dL ve kadınlarda < 50 mg/dL veya tedavi altında olmak,
3. Sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 85 mmHg veya tedavi alıyor olmak,
4. AKŞ ≥ 100 mg/dL veya Tip 2 diabetes mellitus tanısı olmak.

European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Diyabetik olmayanlarda, insülin direnci veya hiperinsülinemi ile birlikte aşağıdaki kriterlerden en az ikisi:

1. Santral obezite: Bel çevresi erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm,
2. HDL < 40 mg/dL veya Trigliserit ≥ 180 mg/dL,
3. Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi,
4. AKŞ ≥ 110 mg/dL

American College of Endocrinology (ACE) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Yüksek riskli bireylerde; VKİ > 25 kg/m² veya bel çevresi erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm ve aşağıdaki kriterlerden en az ikisi;

1. AKŞ ≥ 110 mg/dL veya ikinci saat şekeri ≥ 140 mg/dL
2. HDL erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL
3. Trigliserit ≥ 150 mg/dL
4. Kan Basıncı $\geq 130/85$ mmHg

Metabolik sendromun prevalansı uygulandığı çalışma popülasyonunun yaşına ve etnik yapısına bağlı olarak belirgin şekilde değişecektir (94). ABD’de metabolik sendromun prevalansı % 23,7 olarak saptanmıştır (95). *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) kriterlerine göre ABD’de yaklaşık 47 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur (96). Onat ve arkadaşlarının yapmış olduğu prospektif TEKHARF çalışması ülkemizin 7 coğrafi bölgesinde rasgele yöntemle seçilen ve 12 yıl süre ile izlenen yetişkinler üzerinde olup kalp hastalığı prevalansı ile risk faktörlerini incelemeye yöneliktir (97). Bu çalışmada yeni Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (*The National Cholesterol Education Programme-NCEP*) kılavuzunda belirtilen kriterlere göre; Türkiye’de metabolik sendromun 30 yaş ve üstü nüfusun %37’sinde (9.1 milyon yetişkin) bulunduğu tahmin edilmektedir. Yine bu çalışmada metabolik sendromun Türkiye’deki koroner kalp hastası olgularının yaklaşık yarısından sorumlu olduğu, bu oranın erkeklerde % 42, kadınlarda % 64 olduğu bildirilmiştir (97). METSAR araştırmacıları tarafından 2004 yılında tamamlanan 4264 kişinin tarandığı çalışmanın sonuçlarına göre ülkemizde erişkinlerde metabolik sendrom görülme sıklığı %33,9 olarak tespit edilmiş ve yaşın artmasıyla her iki cinsiyette metabolik sendrom görülme oranının arttığı görülmüştür (98).

2.4 NEOPTERİN (NP)

Neopterin (NP) inflamatuvar sitokinlerle aracılık eden hücresel immünitinin hassas ve yararlı bir belirteçidir. NP bir pteridin [2-amino 4-hidroksi-(1’,2’,3’-trihidroksi propil) –pteridin] olup aromatik pteridinler grubundandır. Pteridinler başta, böceklerde pigment olarak tanımlanmış sonraları pek çok farklı pteridin saptanmıştır. Bunlar aromatik pteridinler, 7,8 dihidropteridinler, 5,6,7,8-tetrahidropteridinler, lumazinler ve misellanöz pteridinlerdir.

İlk kez 1963 yılında arı larvalarında keşfedilmiş ve kimyasal yapısı yeni sentez edilmiş materyallerle kıyaslanarak tanımlanmıştır (99). İnsanlarda 1967 yılında tanımlanmış olup malign hastalıklar ve viral enfeksiyonlarda artış olduğu daha sonraki çalışmalar sonrasında saptanmıştır. İleriki yıllarda yapılan çalışmalarda gama-

interferonun makrofajlardan in-vitro olarak fazla miktarda NP salınımına yol açtığı gösterilmiştir (99).

Neopterin monosit ve makrofajların aktivitesiyle ilişkili bir belirteç olup aktive olmuş monosit ve makrofajlardan üretilerek hücre sıvılarına salınır. Gamma-interferon en önemli ve güçlü moleküldür (100). Bunu monosit ve makrofajları aktive ederek gerçekleştirir. NP konsantrasyonları immün sistem aktivasyonu nedeniyle oluşan oksidatif stres düzeylerini yansıtır (101). Neopterin herhangi bir değişime uğramadan başlıca böbreklerden atılır. Klirensi inülin klirensinden daha yüksektir. Glomerüler filtrasyon yanında tübüler sekresyonla da atılımı gerçekleşir (102).

İnsanda normal serum düzeyleri 5,5 nmol/L olup normal üst sınırı 10 nmol/L olarak kabul edilmektedir (99,103).

Neopterin konsantrasyonlarının arttığı haller:

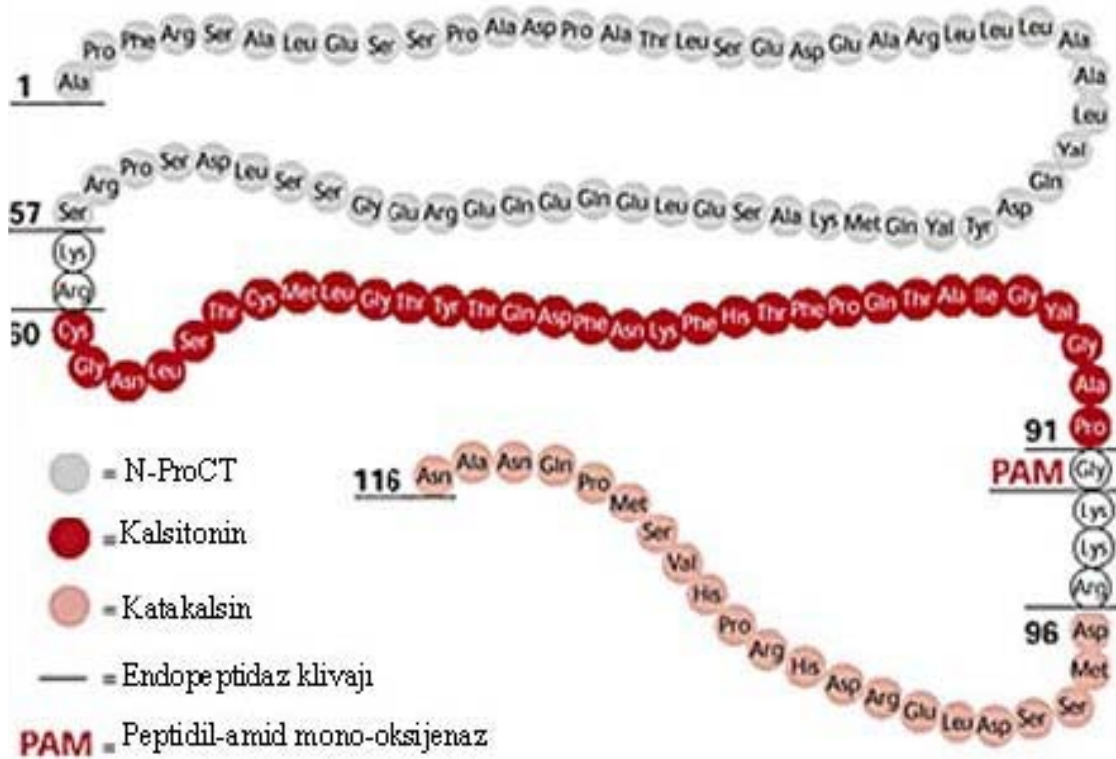
- Virüs enfeksiyonları başta olmak üzere birçok enfeksiyon hastalıkları,
- Otoimmün hastalıklar,
- Malign hastalıklar,
- Kardiyojenik ve renal hastalıklar,
- Allograft atılımı gibi durumlardır (103).

Aterosklerotik hastalıklarda gözlenen yüksek NP konsantrasyonları ateroskleroz gelişimi ve aterosklerozun komplikasyonları için immünolojik mekanizmaların sorumlu olabileceğini göstermiştir (105).

Neopterin düzeyindeki artış T-helper 1 (Th1) tipi hücresel immün yanıtın önemli göstergelerindendir. Bu yüzden inflamasyon varlığının erken belirleyicisi olarak klinik ve tanısal önemi büyüktür (100).

2.5 PROKALSİTONİN (PCT)

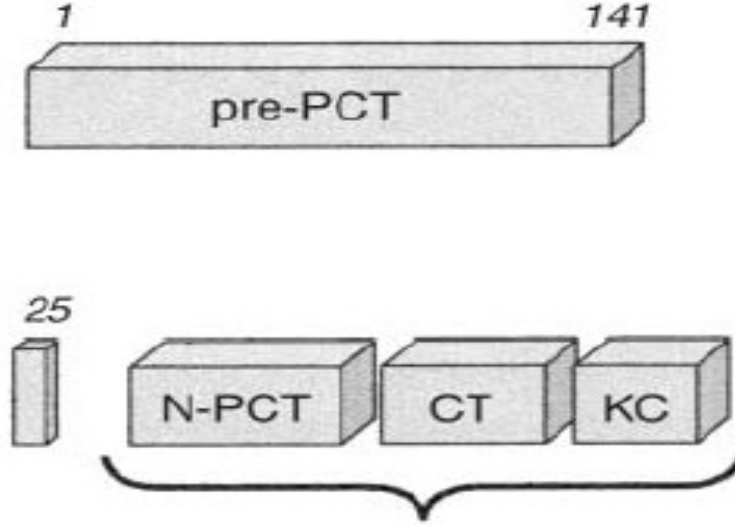
Bir polipeptid olan PCT 116 aminoasitten oluşur ve 13 kDa ağırlığındadır. Bir prohormon olan PCT bazı proteolitik olaylar sonrası tiroid bezinin C hücrelerinden sentezlenen ve 32 aminoasitten oluşan kalsitonin hormonunun prekürsörüdür (106). İlk kez 1989 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (107).



Şekil 1. Prokalsitonin molekülünün yapısı - Meisner ve ark. (104).

Viral enfeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklarda PCT düzeylerinde hafif bir artış saptanmakla beraber bakteriyel enfeksiyonlara daha özgül olduğu kabul edilmektedir (108). Kalsitoninin ve PCT sentezi kompleks bir olaydır. İlk aşama 141 aminoasitten oluşan preprokalsitoninin transkripsiyonu ile başlar. Bu proteinin içeriğinde 1-25. aminoasitlerden oluşan bir sinyal dizisi, prokalsitoninin N-terminal

bölgesi (N-ProCT), kalsitonin dizisi ve katakalsin adı verilen PCT'nin C-terminal bölgesi vardır (106).



Şekil 2. Prokalsitonini oluşturan yapılar- Whicher ve ark. (107).

Sinyal dizisi, proteininin endoplazmik retikulumu alınmasına aracılık eder. Sinyal dizisi bu aşamada parçalanır. Bu aşamada elde edilen, PCT'dir. Daha sonra ileri proteoliz ile kalsitonin PCT'den ayrılır. Bu basamaktan sonra tüm PCT parçalanır. Bu yüzden normalde insan plazmasında 0,1 ng/mL'nin altında değerler görülür (106). Endotoksin ve sitokinlerin etkisi ile mevcut proteolitik basamak inhibe olur. Dolaşıma PCT, katakalsin ve N-ProCT salınır (110). Sistemik semptomlar gösteren ciddi enfeksiyonlarda (bakteriyel, parazitik ve fungal) 100 ng/mL'nin üzerine dahi çıkabilir. Kalsitoninin yarı ömrü çok kısa olmasına karşın (10 dakika), PCT'nin yarı ömrü oldukça uzundur 3–4 saatte tepe değerine ulaşır ve 6 saatten 24 saate kadar plato yapar (111). Spesifik proteaz ile parçalanır ve 25–30 saatlik yarı ömre sahiptir (112).

Bakteriyel enfeksiyonların tetiklediği PCT üretim yerinin tiroid C hücreleri olduğuna inanılmamaktadır. Çünkü tiroidektomi yapılan hastalarda ağır enfeksiyonlar sırasında kalsitonin salgılanması olmaksızın PCT düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir.

Sepsiste PCT'nin esas üretim yeri tam olarak bilinmemekle beraber karaciğer ve akciğerdeki nöroendokrin hücreler PCT'nin muhtemel üretildiği yerlerdir (113).

Prokalsitonin seviyeleri fungal enfeksiyonlarda (114) malarya (115) ve melioidosisde de (116) artış göstermekteyse de, özellikle bakteriyel ve viral enfeksiyonlar arasındaki ayırımı göstermede ve ciddi bakteriyel enfeksiyonları tanımlamada önem kazanmaktadır. Viral enfeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklarda hafif bir PCT artışı olsa bile bu artış belirgin değildir. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT seviyelerinde önemli bir artış görülmemekte, bununla beraber PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlara özgün olduğu kabul edilmektedir (106).

Prokalsitoninin serumdan kaybolma yolu da tam olarak bilinmemektedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda PCT'de herhangi bir birikim olmadığı ve PCT düzeyinin hemofiltrasyondan etkilenmediği saptanmıştır. PCT'nin diğer plazma proteinleri gibi proteoliz ile parçalandığı düşünülmektedir. PCT nereden ve nasıl salınırsa salınsın, enfeksiyonlar esnasında artmış olan PCT seviyesi ile birlikte kalsitonin seviyesinde veya aktivitesinde herhangi bir artış olmamaktadır. Ayrıca kalsiyum seviyeleri ile PCT artışı arasında da herhangi bir ilişki bulunmamaktadır (117).

Ciddi sistemik inflamasyonun infeksiyöz ve noninfeksiyöz nedenlerini ayırt etmede PCT kullanılmaktadır. Örneğin, ARDS'nin infeksiyöz ya da noninfeksiyöz nedenlerini, organ transplantasyonundan sonra greft rejeksiyonu ile sistemik fungal ve bakteriyel enfeksiyonları ayırt etmede PCT kullanılmaktadır (106).

2.5.1 Prokalsitonin ve İnflamasyon

Prokalsitoninin bir akut faz proteini olduğu tartışılmaktadır. İnflamasyondan sonra PCT düzeylerinde gözlenen ani yükseliş bu görüşü desteklemektedir. Karaciğerde IL-6 ve TNF- α etkisi ile sentezlendiği düşünülmektedir. PCT'nin, hemodiyaliz hastalarında CRP ve fibrinojen gibi diğer inflamasyon belirteçleri ile birlikte korele davrandığı saptanmıştır (108).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Kan Alma Ünitesine rutin kontrol için gelenler veya hasta yakınları arasından sistemik herhangi bir hastalığı olmayan bireylerden seçildi. Normal kilolular kontrol grubu olarak düşünüldü. Çalışmaya katılacak olan bireylere yaşam şekilleri, alışkanlıkları, sigara kullanıp kullanmaması çeşitli sorularla anket şeklinde soruldu. Sigara içimi, alkol kullanımı, ilaç terapisi (antiinflamatuvar ve oral kontraseptif vs.), hızlı kilo alıp verme, hipertansiyon, DM, aktif enfeksiyon varlığı, sistemik inflamatuvar hastalıklar, hepatitler, kardiyovasküler hastalıklar, malignansiler dışlama kriterleri olarak kabul edildi. Çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Etik Kuruluna başvuruldu (Başvuru no: 2007/100-44). Kurul 18.06.2007 tarih 88 sayılı kararı ile çalışmayı etik olarak uygun bulmuştur.

Yaşları ortalama $41,1 \pm 10$ yıl olan, toplam 67 yetişkin çalışmaya dahil edildi. Boy, kilo, bel ve kalça çevresi ölçümleri en az 8 saatlik gece açlığından sonra yapıldı. VKİ değeri, deneklerin ağırlıkları (kg) boy ölçümünün (m) karesine bölünerek elde edildi. BKO değeri bel çevresinin ölçümünün (cm) kalça çevresi ölçümüne oranı olarak hesaplandı. Tüm olguların VKİ ve BKO'ları hesaplanarak cut-off değerleri sırasıyla 25 kg/m^2 ve 0,9 kabul edilerek gruplara ayrıldı. Grup 1 ($\text{VKİ} \leq 25 \text{ kg/m}^2$), Grup 2 ($\text{VKİ} 25\text{--}30 \text{ kg/m}^2$) ve Grup 3 ($\text{VKİ} \geq 30$) VKİ değerlerine göre, Grup A ($\text{BKO} < 0.9$) ve Grup B ($\text{BKO} > 0.9$) ise BKO değerlerine göre sınıflandırıldı. Bu çalışmayı yaptığımız hastanemizde hasta sayısı az olduğundan ve daha fazla gruplandırmaya imkan verecek düzeyde denek sayısına ulaşamayacağımızı düşündüğümüzden kadın ve erkek ayrımına gidilmeden gruplandırma yapıldı.

Bütün veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Tüm parametrelerin dağılımları Shapiro-Wilk testi ile test edildi. BKO'ya göre oluşturulan iki grup için normal dağılımlarda T testi, anormal dağılımlılar için ise Mann-Whitney U testi uygulandı. VKİ'ye göre oluşturulan gruplar için normal dağılımlılarda parametrik One-Way ANOVA daha sonra Post-Hoc Tukey testi uygulandı, anormal dağılımlılar da Kruskal Wallis testi uygulandı iki test sonuçları arasında istatistiksel açıdan fark

görülmediğinden sonuçlar One-Way Anova sonuçlarına göre verildi. İstatistikler için SPSS 15.0 programı kullanıldı. İstatistik olarak anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Hasta ve kontrol gruplarından sabah aç karnına oturur vaziyette venöz kan örnekleri alındı. PCT ve NP için alınan kan örnekleri oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra 4000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri analiz yapılacak güne kadar $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Analizden hemen önce dondurulmuş örnekler çözöldü ve çalışıldı. Tekrarlanan dondurma ve çözme işleminden kaçınıldı.

Tüm hastaların ve kontrollerin glukoz, lipitler (Trigliserit, Total kolersterol, HDL (High Density Lipoprotein)). Abbott C8000 (Chicago, IL, USA) otoanalizöründe çalışıldı. Glukoz testi heksokinaz yöntemiyle Abbott kiti (Chicago, IL, USA) kullanılarak (Katalog no: 3L82-20), TG enzimatik yöntem ile Abbott kiti (Chicago, IL, USA) kullanılarak çalışıldı (Katalog no: 7D74-20). Total kolesterol enzimatik yöntem ile Abbott kiti (Chicago, IL, USA) kullanılarak çalışıldı (Katalog no: 7D62-20). HDL enzimatik yöntemi ile Abbott kiti (Chicago, IL, USA) ile çalışıldı (Katalog no: 3K33-20). LDL sonuçları Friedawald formölü ile hesaplandı. VLDL Trigliseritin 5'e bölünmesi sonucu elde edildi. Otoanalizörde internal kalite kontrol serumları olarak *BIO-RAD Lyphochek Assayed Chemistry Control* (Katalog no: C-310-5, Hercules, CA, USA) kullanılmakta, Eksternal kalite kontrol için *EQAS Clinical Chemistry (Monthly) Program* (Hercules, CA, USA) kullanılmaktadır. hs-CRP, lökosit, eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) düzeyleri bekletilmeden çalışıldı. Lökosit sayımı Cell-Dyn 3700 cell counter (Abbott Diagnostics Division, Abbott Laboratories, Illinois, USA) cihazında yapıldı. ESR ölçümleri Westergreen yöntemi ile Sed Rate Screener 100 (SRS 100, Greiner Bio-one GmbH, Kremsmünster, Austria) cihazı ve Vacuette sedimantasyon tüpleri (Greiner Bio-one GmbH, Kremsmünster, Austria) kullanılarak yapıldı.

3.1 HIGH SENSITIVE CRP (hs-CRP) ÖLÇÜMÜ:

High sensitive-CRP (hs-CRP) düzeyleri nefelometrik yöntemle (BN prospec, DadeBehring Marburg, Germany) tayin edildi. Serumlar kan alınan gün, bekletilmeden iki saat içinde çalışıldı.

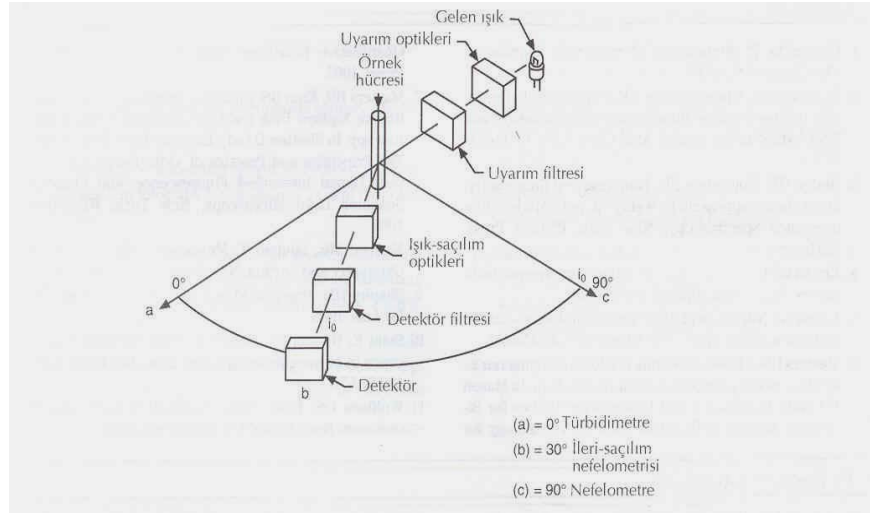
Nefelometri, çözeltide süspansiyon halinde bulunan bir partikül tarafından saçılan ışığın ölçümünü yapar. Bu saçılan ışık gelen ışıkla aynı yönde değildir, genelde gelen ışığa dik olan ışık ölçülür.

- Sensitif bir detektör kullanımını gerektirir.
- Işığın absorpsiyonu ve yansıması ihmal edilmelidir (Kalibrasyon).
- Spesifik proteinler için immunonefelometri geniş bir deteksiyon sınırına sahiptir.

Türbidimetriden de daha iyi duyarlılığa sahiptir.

Bu yöntemin sensitivitesi başıboş ışık saçılımının olmamasına bağlıdır. İdeal olarak saçılım yapacak partiküllerin yokluğunda hiçbir ışık detekte edilmemelidir. Ancak, optik yoldaki, örnek küvetindeki veya örneğin kendisindeki bileşenlerin ürettiği başıboş ışığa bağlı olarak, nefelometrik ölçümlerde tamamen karanlık alan elde etmek zordur.

Bazı nefelometreler büyük moleküllü taneciklerden (ör; immün kompleksler) saçılan ileri-saçılım enerjisini ölçmek için 90 derece dışındaki açılarda ölçüm yapar. Bu ölçümü yapan cihazlar Rayleigh-Debye saçılımı ilkesini kullanır.



Şekil 3. Işık saçılım aygıtının şematik diyagramı. Optik yerleşimleri, türbidimetre için (a), ileri-saçılım nefelometresi için (b), dar-açı nefelometresi için (c) (76).

Tablo 4. High sensitive-CRP testinin kesinlik değerleri.

Kesinlik			
CRP Konsantrasyonu (mg/L)	Test içi (her biri n=20) CV(%)	CRP Konsantrasyonu (mg/L)	Testler arası (her biri n=10) CV(%)
0,5	3,1	0,5	2,5
1,1	3,8	1,3	3,8
2,1	3,4	2,1	2,1
15	4,0	14	2,6
26	2,3	24	3,9
62	4,4	56	5,7

Testin referans aralıkları 0-3 mg/L'dir. Okuma aralığı 0,175-204 mg/L arası idi. İnternal kalite kontrol için Dade Behring N/T Rheumatology SL/1 Control (Katalog no: OQDB13, Dade Behring Marburg GmbH Marburg/Germany)

3.2 PROKALSİTONİN ÖLÇÜMÜ

Hasta serumları oda ısısına gelinceye kadar bekletildi. Brahms firmasına ait PCT kriptor kiti (*Brahms Diagnostica, Berlin, Germany*) ile kriptor cihazında ölçüm yapıldı.

Bu teknik enerjinin ışınsal olmayan non-radyatif transferini esas alan TRACE (*time resolved amplified cryptate emission*) yöntemi olarak adlandırılır. Bu transfer iki floresans madde arasında oluşur. Verici olan madde *Europium cryptate*, alıcı olan madde XL665'dir. İmmünometrik analiz sırasında bu maddeler PCT molekülüne bağlanırlar. Uyarıdan sonra cryptate, 620 nm dalga boyunda uzun ömürlü bir floresan sinyal yaymaya başlar. XL665, cryptate'dan enerjinin transfer edilmediği durumda, 665 nm dalga boyunda kısa ömürlü bir sinyal yayar. XL 665, cryptate'dan enerji transferi ile uyarıldığında daha uzun ömürlü bir sinyal yayar. Antijen antikor kompleksi oluştuğunda ölçülen sinyale bir şiddetlenme eşlik eder. Örneklerde bulunan PCT'nin molekülleri antikorlar arasında tutulur. Oluşan sinyalin şiddeti ile PCT'nin miktarı orantılıdır. Antijen konsantrasyonu ile orantılı olan spesifik floresans sinyali, ikili seçim yoluyla elde edilir.

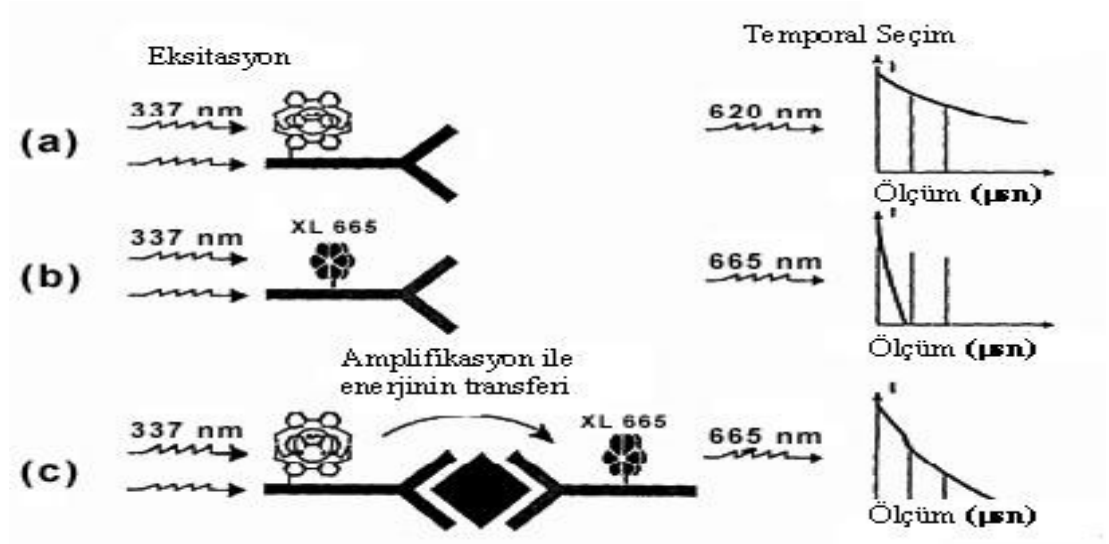
1- Spektral seçim (*Separation depending on wave-length*)

2- Temporal seçim (*Time resolved measurement*)

İkili seçim immünolojik kompleks tarafından yayılan sinyallerin doğru bir şekilde değerlendirilmesine imkan sağlar. Bu seçim içerisinde, iki dalga boyu arasındaki oranın gerçek zamanlı değerlendirilmesi ile optik transmisyonadaki ortalamadan sapan değişimlerin saptanması mümkün olur. Böylece immünolojik kompleks tarafından yayılan sinyallerin okunarak sayısal değerlere dönüştürülmesi sağlanır.

Kriptor, immünolojik kompleksi ayırmadan analiz eder. Böylece immünolojik reaksiyonu kesmeden ve immünolojik reaksiyon devam ederken veri elde etmek mümkün olur. Yüksek konsantrasyonlu örnekler inkübasyonun ilk bir kaç saniyesi içerisinde saptanır. Bu örnekler uygun dilüsyon faktörü ile dilüe edilerek, otomatik olarak tekrar analiz edilir.

Analiz örnekleri içerisindeki PCT molekülleri antikor içerisinde sandviç gibi sıkıştırılmıştır. Sinyalin yoğunluğu PCT miktarı ile orantılıdır. Bu metotla 0.02 – 5000 ng/mL arasındaki PCT konsantrasyonları ölçülebilir (106).



Şekil 4. Prokalsitonin ölçüm prensibi - Meisner ve ark. (106).

3.3 NEOPTERİN ÖLÇÜMÜ

Neopterin ölçümleri *DRG neopterin ELISA* enzim immünoassay kiti (*Instruments GmbH, Germany*) ile *Benchmark Plus BioRAD (Hercules, USA)* ELISA okuyucusu ve *ThermoLab Systems Corp. Wellwash Model 4-MK2 microplate washer (Denley Instruments, Billingham, UK)* ELISA yıkayıcısı cihazında çalışıldı. Kitin normal değer aralığı 0-10 nmol/L idi.

Çalışma Hazırlığı:

Tüm standartlar, kontroller, serumlar, mikropalak kuyucukları, kitler kullanmaya başlamadan önce oda ısısına getirildi.

Test Çalışması:

- 1- Mikroplak kuyucukları içine, 25'er μL standart, kontrol ve örnek serumlarından konuldu. NSB kuyucuğunu hazırlarken 25 μL "0" ng/mL'lik standarttan ve 100 μL "Neopterin Enzim Dilüent" konuldu.
- 2- Ardından tüm kuyucuklara 100 μL test prosedürüne göre hazırlanan dilüe edilmiş "Enzim Konjugat" NSB harici tüm kuyucuklara eklendi.
- 3- Mikroplak parafilmle kapatılıp oda ısısında 2 saat horizontal karıştırıcıda 200 rpm hızında çevrildi.
- 4- Daha sonra bütün kuyucuklar boşaltılıp aspire edildi.
- 5- Tüm kuyucuklar 300'er μL dilüe Yıkama Tamponu üç kez yıkanıp aspire edildi.
- 6- Kuyucuklara 100 μL "Renk Substratı" eklenip 30 dakika yatay karıştırıcıda inkübe edildi.
- 7- Tüm kuyucuklara 100 μL "Durdurucu Solüsyon" ilave edildi.
- 8- 450 nm'de absorbanslar okunarak sonuçlar hesaplandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 67 olgu antropometrik ölçümlere göre gruplandırıldı. Bu 67 olgu VKİ değerlerine göre;

- Grup 1; 21 olgu ($VKİ \leq 25$)
- Grup 2; 22 olgu ($VKİ 25-29.9$)
- Grup 3; 24 olgu ($VKİ \geq 30$)

BKO değerlerine göre de olgular;

- Grup A; 31 olgu ($BKO < 0.9$)
- Grup B; 36 olgu ($BKO \geq 0.9$) olarak gruplandırıldı.

Bütün veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Tüm parametrelerin dağılımları Shapiro-Wilk testi ile test edildi. BKO'ya göre oluşturulan iki grup için normal dağılımlarda T testi, anormal dağılımlılar için ise Mann-Whitney U testi uygulandı. VKİ'ye göre oluşturulan gruplar için normal dağılımlılarda parametrik One-Way ANOVA daha sonra Post-Hoc Tukey testi uygulandı, anormal dağılımlılar da Kruskal Wallis testi uygulandı iki test sonuçları arasında istatistiksel açıdan fark görülmediğinden sonuçlar One-Way Anova sonuçlarına göre verildi. İstatistikler için SPSS 15.0 programı kullanıldı. İstatistik olarak anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Tüm olguların yaş ortalaması $41,1 \pm 10$ yıldır (Tablo 5). Ortalama VKİ $28,7 \pm 5,7$ kg/m^2 iken BKO ortalaması ise $0,88 \pm 0,08$ olarak saptandı (Tablo 6). VKİ'ye göre oluşturulan gruplar arasında yaş farkı saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 5). VKİ'ye göre oluşturulan grupların (Grup 1-2 ve Grup 2-3) bel çevresi ölçümleri arasında farkın ileri düzeyde anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,01$) (Tablo 5). Gruplar arası CRP düzeyleri obeziteyle birlikte yükselmiş olarak bulundu. Grup 1 ile Grup 2 (Tablo 9) ve Grup A ile Grup B arasında fark vardı, ancak anlamlı değildi (Tablo 8). Grup 1 ile Grup 3 arasında ise bu fark anlamlı düzeyde idi ($p < 0,05$) (Tablo 9). NP düzeylerinde gruplar arası fark olmadığı görüldü ($p > 0,05$) (Tablo 7,9). PCT seviyelerinde Grup 1 ile Grup 2 arası ve Grup 1 ile Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmekle beraber Grup 2 ile Grup 3 arasında fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 9). HDL düzeyleri arasında

Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı fark görülürken ($p<0,05$) Grup 1 ve Grup 3 arasında bu fark ileri düzeyde anlamlı idi ($p<0,01$) (Tablo 9). Grup 2 ve 3 arasında fark saptanmadı. VLDL düzeylerinde Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 2 ile Grup 3 arasında anlamlı bir fark görülmekle birlikte (her ikisi de $p<0,05$) bu fark Grup 2 ve Grup 3 arasında saptanmamıştır (Tablo 9). ESR değerlerinde Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 2 ile Grup 3 arasında anlamlı fark varken ($p<0,05$), Grup 2 ile 3 arasında bu fark daha belirgindi ($p<0,01$) (Tablo 9). BKO değerleri açısından VKİ değerlerine göre sınıflandırılan Grup 1 ve Grup 2 arası fark ileri düzeyde anlamlı iken ($p<0,01$) Grup 2 ve Grup 3 arasında herhangi bir fark saptanmamıştır (Tablo 9).

Bel kalça oranına göre oluşturulan Grup A ($BKO < 0.9$) ve Grup B ($BKO \geq 0.9$) arasında yaş farkı açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 6). Glukoz, trigliserit, HDL, VLDL, CRP, ESR ve PCT değerlerinin normal dağılıma sahip olmamalarından dolayı bu gruplar arasındaki karşılaştırma Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır (Tablo 6,8). BKO'ya göre oluşturulan gruplar arasında CRP, NP, PCT, ESR'de anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 6,8). Glukoz ve LDL değerleri arasında da anlamlı fark yokken ($p>0,05$), trigliserit ve VLDL'nin Grup B'de yüksekliği ileri düzeyde anlamlı idi ($p<0,01$) (Tablo 6). HDL düzeyleri ise Grup B'de ileri düzeyde anlamlı düşük saptandı (Tablo 6).

Tablo 5. VKİ'ye göre çalışma grubuna ait demografik veriler

	Tüm olgular	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Yaş, yıl	41,1 ± 10	38,5 ± 10,4	42,3 ± 9,4	42,1 ± 10,3	0,381
VKİ (kg/m ²)	28,4 ± 5,7	22,2 ± 2,7	27,5 ± 1,5	34,7 ± 3,1	<0,001
BKO	0,88 ± 0,8	0,82 ± 0,08	0,92 ± 0,04	0,90 ± 0,09	<0,001
Glukoz (mg/dL)	93,3 ± 8,5	92,2 ± 10,7	92,8 ± 6,8	94,7 ± 7,8	0,605
T. Kol. (mg/dL)	193 ± 32,8	179,2 ± 29,4	205,9 ± 33,3	193,4 ± 28,1	0,026
Trigliserit (mg/dL)	144,4 ± 90,1	87,4 ± 29,4	167,2 ± 102,5	173,3 ± 93	0,01
HDL (mg/dL)	44,7 ± 9,8	51,8 ± 12	43,2 ± 6,9	40,0 ± 6,0	<0,01
VLDL (mg/dL)	28,9 ± 18	17,5 ± 5,9	33,45 ± 20,4	34,6 ± 18,6	0,01
Lökosit sayısı (x1000)	6,6 ± 1,3	6,3 ± 1,2	6,58 ± 1,1	6,9 ± 1,4	0,292
ESR (mm/h)	8 ± 6,9	4,6 ± 3,1	7,0 ± 5,3	12,0 ± 1,4	0,01
Erkek/kadın sayısı	43/24	16/5	17/5	10/14	-

Tablo 6. BKO'ya göre çalışma grubuna ait demografik veriler

	Tüm olgular	Grup A	Grup B	p
Yaş, yıl	41,1 ± 10	38,9 ± 9,2	43,4 ± 10,6	0,108
BKO	0,88 ± 0,8	0,81 ± 0,06	0,94 ± 0,04	<0,001
Glukoz (mg/dL)	93,3 ± 8,5	93,1 ± 6,9	93,9 ± 9,9	0,395
T. Kol. (mg/dL)	193 ± 32,8	186,6 ± 34,1	200,0 ± 31,2	0,139
Trigliserit (mg/dL)	144,4 ± 90,1	109,4 ± 68,6	171,1 ± 95,3	<0,001
HDL (mg/dL)	44,7 ± 9,8	48,5 ± 11,0	42,0 ± 7,0	0,004
VLDL (mg/dL)	28,9 ± 18	21,9 ± 13,7	34,2 ± 19,0	<0,001
Lökosit sayısı (x1000)	6,6 ± 1,3	6,5 ± 1,2	6,7 ± 1,3	0,605
ESR (mm/h)	8,0 ± 6,9	9,3 ± 7,6	6,88 ± 6,2	0,083
Erkek/kadın sayısı	43/24	12/19	29/5	-

Tablo 7. VKİ'ye göre CRP, NP, PCT seviyeleri

	Tüm olgular	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
CRP (mg/L)	3,1 ± 3,57	1,4 ± 1,9	2,8 ± 3,6	4,8 ± 4,0	0,005
NP (nmol/L)	1,8 ± 0,48	1,7 ± 0,5	1,9 ± 0,5	1,8 ± 0,5	0,650
PCT (ng/mL)	0,27 ± 0,18	0,18 ± 0,14	0,3 ± 0,20	0,30 ± 0,18	0,011

Tablo 8. BKO'ya göre CRP, NP, PCT seviyeleri

	Grup A	Grup B	p
CRP (mg/L)	2,6 ± 3,2	3,5 ± 3,9	0,251
NP (nmol/L)	1,7 ± 0,5	1,9 ± 0,4	0,073
PCT (ng/mL)	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,16	0,419

Tablo 9. VKİ'ye göre gruplar arası çoklu karşılaştırma

	Grup 1-2 (p)	Grup 2-3 (p)	Grup 1-3 (p)
CRP (mg/L)	0,340	0,126	0,003
NP (nmol/L)	0,625	0,914	0,848
PCT (ng/mL)	0,013	0,825	0,050
Glukoz (mg/dL)	0,973	0,744	0,609
T. Kol. (mg/dL)	0,019	0,375	0,295
Trigliserit (mg/dL)	0,007	0,966	0,003
HDL (mg/dL)	0,004	0,435	<0,001
VLDL (mg/dL)	0,006	0,968	0,003
Lökosit sayısı (x1000)	0,792	0,630	0,265
BKO	<0,001	0,798	0,002

5. TARTIŞMA

Obezite günümüzün en önemli sağlık sorunlarından biridir. Obezitenin tüm dünyadaki prevalansının arttığı bilinmekte olup Dünya Sağlık Örgütü (WHO) obeziteyi tüm ülkeler için “global epidemi” olarak ilan etmiştir. Bu artış dünya çapında halk sağlığını tehdit eder boyutlara gelmiştir. ABD’de obezite son 5 yılda, % 8 oranında artmıştır.

Viseral obezitenin insülin rezistansı, DM ve KVVH riskini artırmasında belirli iki mekanizma söz konusudur. Birincisi; hakkında oldukça fazla kanıt bulunan, viseral obezitelilerde, bozulmuş SYA metabolizmasının insülin direncine katkıda bulunmasıdır. Hipertrofiye intraabdominal adipozitetler, insülinin antilipolitik etkisine dirençli, lipolize duyarlı bir durumla karakterizedir (62,119) karaciğere SYA akışı karaciğer metabolizmasını bozarak, hepatik glukoz üretiminin artışına neden olur. Hepatik insülin rezistansı apolipoprotein B parçalanması ve triaçilgliserolden zengin lipoproteinlerin üretimindeki artışla birlikte (50). Diğer mekanizma ise yağ dokusunun, önemli sayılabilecek bir endokrin organ olarak TNF- α , IL-6 gibi proinflatuvar molekülleri de içeren pek çok sitokini salgılaması ve bundan dolayı obezlerde sistemik bir inflamasyona neden olmasıdır. Metabolik obezitede sistemik inflamasyonun orijini son yıllarda tartışılan bir konu olmuştur. Obezlerde adipoz dokuya makrofaj infiltrasyonu olduğu (68) ve bu durumun abdominal obez hastalarda inflamatuvar profile katkıda bulunduğu bildirilmiştir (69). Yağ dokusu artışıyla karaciğerde CRP’nin üretimini uyaran sitokinler olan IL-1, IL-6 ve TNF- α üretimindeki artış, bunu desteklemektedir. İlk çalışmalar Hotamışlıgil ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (7). Viseral adipoz dokunun arttığı abdominal obeziteli hastalar, azalmış adiponektin konsantrasyonu, yükselmiş IL-6 ve TNF- α ile beraber artmış plazma CRP konsantrasyonuna sahiptir (70,71). Obezitede görülen bu kronik, düşük dereceli inflamatuvar durumun, insülin direnci ve KVVH’lar için risk faktörleri ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (120,121). Bu çalışma, obezite ve BKO yüksekliği ile görülen abdominal obezitede KVVH ve insülin direnci riskini artıran inflamatuvar durumu, bazı yeni inflamasyon belirteçleri ile

saptamaktı. Bu amaçla CRP, NP, PCT obez ve normal kilolu sağlıklı erişkinlerde VKİ ve BKO değerlerine göre sınıflandırarak karşılaştırma yapıldı.

Bir akut faz reaktanı olan CRP, inflamasyonun bir göstergesi olup birçok hastalıkta yükselmektedir. Yapılan çalışmalarla diyabetliler ve sağlıklı bireylerde, yükselmiş CRP düzeyleri ile KVH (122), iskemik inme, periferik arter hastalığı ve mortalite riskinin artmış olduğu görülmüştür (123,124).

Son yıllarda, artmış CRP konsantrasyonunun, yaş, sigara, hipertansiyon, sedanter yaşam, artmış plazma lipit ve homosistein düzeyleri gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikte önemli olduğu gösterilmiştir (125,126). Tüm bu çalışmalar inflamatuvar sürecin aterosklerotik ilerleyişi hızlandırması, düzenlemesi ve protrombotik etki oluşturmada çok önemli rolü olduğunu göstermiştir (127).

C-reaktif protein KVH'lar açısından patojeniteye sahiptir. CRP'nin kesin fonksiyonu tam bilinmemekle beraber; doku faktörü üretimini uyarmakta ve kompleman sistemi aktive etmektedir (69,128,129). İn vitro çalışmalar agree olmuş CRP'nin, LDL ve HDL'ye bağlandığını göstermiştir. CRP kompleman sistemini aktive eder, makrofajlardan doku faktörü üretimini uyarak koagülasyon sürecini başlatır. Bu nedenle de CRP bir prokoagülan faktör olarak değerlendirilebilir (127).

Yeni elde edilen veriler CRP'nin makrofajlar içine LDL'leri alarak köpük hücrelere dönüşümünü sağladığını desteklemektedir (130). Bu nedenle de bir vasküler inflamasyon belirteci olarak dikkate değerdir (131).

Lemiux ve arkadaşları, sağlıklı asemptomatik bireylerde kan CRP düzeyleri ile adipozite ve insülin direnci arasında anlamlı bir ilişkinin varlığını gösterirken, plazma lipoprotein profili ve CRP arasında bir ilişki saptamamışlardır (132).

Ford ve arkadaşlarının çalışmasında 17–39 yaş arası yetişkinlerde hs-CRP ile VKİ ve BKO arasında korelasyon saptanmıştır (133). Bu çalışmada da benzer şekilde CRP düzeylerinde artış saptanmıştır fakat bu artış BKO'ya göre yapılan karşılaştırmada anlamlı değildi.

Eren ve arkadaşlarının dahiliye polikliniğine başvuran 50 sağlıklı yetişkinde yaptıkları çalışmada abdominal obezite göstergesi olan bel çevresi ölçümü ile CRP düzeyleri arasında orta derecede ($r=0,72$; $p<0,001$) pozitif korelasyon saptanmıştır (134).

Chambers ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları çalışmada, Doğu Asyalı 35-60 yaş arası, 1025 sağlıklı kişide CRP düzeyi bakılmış, insülin direnci ve abdominal obezitede CRP düzeyinin anlamlı yüksek olduğu saptanmış. Buna bağlı olarak da CRP düzeyi ile KVH arasında anlamlı bir korelasyon olabileceği gösterilmiştir (135). Bu çalışmada abdominal obezitenin göstergesi olan BKO'ya göre CRP düzeylerinde anlamlı olmayan bir yükseklik saptandı.

Bozdemir ve arkadaşlarının 49 sağlıklı yetişkin üzerindeki (32 kadın, 17 erkek) çalışmasında da denekler VKİ ve BKO'ya göre sınıflandırılmış, VKİ ile CRP düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmış, BKO ile CRP arasında ise daha güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür ($p=0.0001$) (127). Bu çalışmada BKO'ya göre VKİ değerlerinde daha anlamlı fark olduğu görülmüştür. VKİ'ye göre CRP düzeylerinin karşılaştırılmasında da normal kilolulara (5 kadın, 16 erkek, VKİ $22,2 \pm 2.7 \text{ kg/m}^2$, yaş $38,5 \pm 10,4$ yıl) göre fazla kilolularda (5 kadın, 17 erkek, VKİ $27,5 \pm 1.5 \text{ kg/m}^2$, yaş $38,5 \pm 10,4$ yıl) CRP düzeyleri yüksek fakat anlamlı değildi ($p>0.05$). Aynı şekilde fazla kilolular ve obezler (14 kadın, 10 erkek, VKİ $34,7 \pm 3.1 \text{ kg/m}^2$, yaş $42,1 \pm 10,3$ yıl) arasında da fark vardı, fakat anlamlı değildi ($p>0.05$). Buna rağmen normal kilolular ve obezler arasında ileri düzeyde anlamlı fark vardı ($p<0.01$). Bu durum CRP düzeylerinde ancak çok fazla kilo artışları olduğunda anlamlı fark olabileceğini düşündürmektedir.

BKO değerlerine göre sınıflandırmada; normal kilolu (5 kadın, 15 erkek, VKİ $27,5 \pm 1.5 \text{ kg/m}^2$, yaş $38,5 \pm 10,4$ yıl) ve obezler (12 kadın, 19 erkek, BKO $0,8 \pm 0,06 \text{ kg/m}^2$, yaş $38,9 \pm 9,1$ yıl) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Yapılan çalışmalarda akut ve kronik koroner arter hastalarında yükselmiş NP düzeyleri gösterilmiştir. Stabil koroner arter hastalığında aktive makrofaj sayısının azlığından dolayı daha hafif yükselmeler söz konusudur (136). Aterosklerotik hastalıklarda gözlenen yüksek serum NP düzeyleri, aterosklerozis ve komplikasyonlarının gelişiminden immünolojik mekanizmaların sorumlu olabileceğini akla getirmektedir (103).

Ledochowski ve arkadaşlarının 1999 yılında, 1234 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada, VKİ değerlerinin obez fakat sağlıklı bireylerde artmış NP konsantrasyonları

ile arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($p=0.0003$). Aynı çalışmada VKİ değerleri ile yükselmiş glukoz konsantrasyonları arasında da önemli korelasyon olduğu görülmüştür ($p=0.02$) (139). Bu çalışmada VKİ ile NP konsantrasyonları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Glukoz konsantrasyonlarında VKİ değerlerine göre bir artış görülse de istatistiksel öneme sahip değildi.

Brandacher ve arkadaşlarının 2006 yılında, 22 morbid obez hastada, bariatrik cerrahi uygulamasından önce ve sonra bakılan NP düzeyleri, 20 normal kilolu kontrol grubu değerleriyle karşılaştırılmış, her iki grupta da normal kilolu gruba göre anlamlı farkın ortaya çıktığı görülmüştür (cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası $p<0.001$) (13).

Ursavaş ve arkadaşlarının 2008 yılında Uludağ Üniversitesinde yaptıkları çalışmada obezite ve obstrüktif uyku apnesi (OUA) ile NP düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Yeni tanı konmuş 22 OUA'lı hasta ve OUA'sı olmayan 18 sağlıklıda NP düzeyleri çalışılmış, serum NP seviyelerinde OUA (+) hastalar ve OUA (-) hastalar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Aynı çalışmada VKİ değerleri ile NP düzeyleri arasında ise pozitif korelasyon olduğu görülmüştür ($r=0.320$, $p=0.044$) (138).

Bozdemir ve arkadaşlarının VKİ ve BKO değerlerine göre sınıflandırılmış olan 49 sağlıklı yetişkinde yaptıkları çalışmada VKİ değerlerine göre NP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış saptanmış, artmış BKO değerlerine sahip örneklerde NP düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.033$) (127). Bu çalışmada NP düzeyleri BKO'ya göre oluşturulan abdominal obez grup hafif derecede bir yüksekliğe sahipti fakat bu yüksekliğin istatistiksel anlamı yoktu ($p>0,05$).

Kalsitoninin yarı ömrü kısa olduğu halde (10 dak.) PCT'nin yarı ömrü yaklaşık 20–24 saattir ve dolaşımında kalsitonine göre daha uzun süre kalır.

Son zamanlarda PCT'nin bir akut faz rektanı olduğu tartışılmaktadır. PCT'nin enfeksiyon dışında diğer bazı klinik durumlarda da arttığı, yapılan çalışmalarda gösterilmişti (140). İnflamasyondan sonra PCT düzeylerinde gözlenen ani artış bu görüşü desteklemektedir. PCT'nin IL-6 ve TNF- α tarafından uyarılmasıyla karaciğerden üretildiği düşünülmektedir (141).

Prokalsitoninin üretimindeki artıştan sorumlu en güçlü uyarıcı endotoksin iken, endotoksinden sonra en güçlü uyaran TNF- α 'dır. IL-6 ve TNF- α sistemik inflamatuvar

yanıtın büyüklüğü ile yakından ilişkilidir. Normal kişilere endotoksin enjeksiyonunu takiben, TNF- α düzeyleri 1. saatte keskin bir şekilde artış gösterir, 2. saatte pik yapar ve daha sonra düşmeye başlayarak 6. saatte normal düzeylere iner. IL-6 düzeyleri daha yavaş bir artış gösterir, 3. saatte pik yapar, 8. saatte normale döner. Serum PCT düzeyi ise; TNF- α ve IL-6'dan daha sonra artmaya başlar. PCT endotoksin verilmesinden 4–6 saat sonra artar, 6–8. saatte pik yapar ve 25–30 saatlik uzun yarılanma süresi nedeniyle maksimum değerler 12–48. saatler arasında plato yapar. PCT'nin plazmada saptanmasından önce TNF- α ve IL-6'nın pik yapması, hedef hücreden PCT salınımının indüklenmesinde bu sitokinlerin rolü olabileceğini düşündürmektedir (111).

Prokalsitonin, büyük ameliyatlar ya da multipl travmalardan sonra da yükselir. Bu durumdaki PCT düzeyleri her ne kadar tanıya yardımcı olmasa da büyük ameliyat ya da çoklu travmalardaki risk gruplarının tanınmasına hizmet eder.

Prokalsitoninin, hemodiyaliz hastalarında CRP ve fibrinojen gibi diğer inflamasyon belirteçleri ile birlikte korele davrandığı saptanmıştır.

Level ve arkadaşlarının 2002 yılında hemodiyaliz hastalarında yaptıkları çalışmada PCT'nin CRP ve fibrinojen gibi diğer inflamasyon belirteçleri ile pozitif korelasyon gösterdiği, hastaların nutrisyonel durumunu gösteren albüminle ise negatif korelasyon sahip olduğu saptanmıştır (140).

Bununla beraber yapılan bazı çalışmalarda PCT düzeylerinde, otoimmün hastalıklar veya inflamatuvar barsak hastalığı gibi inflamatuvar hastalık durumlarında, CRP, IL-6 veya NP gibi akut faz proteinlerinin aksine herhangi bir yükselme görülmemiştir (142).

Diğer bir çalışmada inflamasyon ve kronik infeksiyonların akut koroner sendroma neden olabileceği öne sürülmüş ve unstable angina veya non-Q-wave myokardiyal enfarktüsli hastalarda CRP, serum amyloid A protein, fibrinojen ve IL-6 düzeylerinin hepsinde yükselme saptanırken PCT ve NP düzeyleri değişmemiş olarak kalmıştır (143).

Jardena ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada polikistik over sendromlularda mevcut olan düşük düzeyli kronik inflamasyonun kendiliğinden mi yoksa santral yağ artışıyla mı ilişkili olduğu araştırılmıştır. Polikistik over sendromlu 20 hasta ile 15 kişilik

kontrol grubu üzerinde yapılan çalışmada yaşa ve VKİ değerlerine göre gruplandırma yapılmış, DEXA yöntemi kullanılarak bölgesel yağ dağılımı belirlenmiştir. Polikistik over sendromlularda saptanan PCT yüksekliği santral yağ dokusu artışı ile ilişkilendirilmiştir (15).

Prokalsitonin düzeyleri açısından bu çalışmada VKİ'ye göre sınıflandırılan Grup 1 ve Grup 2 arasında görülen anlamlı fark, Grup 2 ve Grup 3 arasında da mevcuttu (Her ikisinde de $p<0.05$). BKO' ya göre ise (Grup A ve Grup B) küçük bir fark olmasına rağmen bu fark anlamlı değildi.

Çalışma sonunda gruplar arasında VKİ değerlerine göre yapılan sınıflandırmada CRP düzeyleri arasında anlamlı ($p<0,05$) ve ileri düzeyde anlamlı farklar ($p<0,01$) saptandı. Diğer inflamasyon belirteci olan PCT düzeylerinde de anlamlı farklar ortaya çıkarken, NP düzeylerinde ise BKO ile korele olan anlamsız çok küçük bir artış saptanmıştır.

Vücuttaki total yağ kitlesi artışının inflamasyon belirteçlerinde artışa neden olabileceği bu çalışmada gösterildi. CRP ve PCT gibi inflamasyon belirteçlerindeki bu artış, obezitenin risk artışına neden olan insülin direnci, KVH gibi klinik durumların önceden tespitinde bir uyarıcı olarak değerlendirilebileceği düşünüldü.

Vücut yağ dağılımının göstergesi olan BKO değerlerine göre oluşturulan gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Sonuçta yağ dağılımının inflamatuvar duruma etkisinin total vücut yağ artışının etkisine göre çok daha düşük düzeyde kalmasının neden olabileceği düşünüldü. Diğer olasılık ise her erkek tipi obezitenin, visceral yağ dokusu artışına neden olmayıp, buna subkütan yağ dokusu artışının da sebep olabileceğidir. Antropometrik ölçüm yöntemlerinin (VKİ, BKO) direkt vücut yağ dağılımını saptayan yöntemlere göre intraabdominal yağ artışını subkütan yağ doku artışından tam olarak ayırımını yapamaması buna etken olabilir. Bu konuda ileride planlanacak çalışmaların daha fazla örnek içeren ve daha homojen gruplarda, yağ doku miktarını ve lokalizasyonunu hassas olarak belirleyen yöntemlerle yapılmasının gerektiği sonucuna varıldı.

6. KAYNAKLAR

1. Chandalia M, Abate N. Metabolic complications of obesity: inflated or inflamed? *J Diab Comp* 2007; 21: 128-136.
2. Keskin S, Sayalı E, Temeloğlu E, Ekizoğlu İ. Obezite ve İnflamasyon. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 25: 636-641.
3. Chudek J, Wiecek A. Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction. *Pharmacol Rep*. 2006; 58 : 81-88.
4. WHO. WHO consultation, definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus e Geneva. World Health Organisation; 1999.
5. Dalton M, Cameron AJ, Zimmet PZ, et al. Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation with cardiovascular disease risk factors in Australian adults. *J Intern Med* 2003; 254: 555–563.
6. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2792–2800.
7. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : Direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87–91.
8. Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. cellular and molecular immunology Philadelphia. WB Saunders Company 1994; 240-261.
9. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, et al. Elevated levels of interleukin-6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3338-3342.
10. Pepys MB, Hirschfield GM. CRP: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-1812.
11. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196-4200.
12. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and inflammation an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thirtiness. *Diabetologia* 1999; 42: 1367-1374.
13. Ledochowski M, Murr C, Widner B, Fuchs D. Association between insulin resistance, body mass and neopterin concentrations. *Clin Chim Acta* 1999; 282: 115–23.
14. Ertuğrul Ö, Ertuğrul MB. Prokalsitonin ve enfeksiyon, *Klinik Dergisi* 2005; 18: 59–62.
15. Puder JJ, Varga S, Kraenzlin M, et al. Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 6014-6021
16. Yılmaz C. Obezite. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1985: 1-20.
17. Bozboru A. Obezite ve Tedavisi. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1-61.

18. Çimen MY, Çimen ÖB, Erçetin N. et al. Obezite ve çeşitli akut faz reaktanları arasındaki ilişkiler Türkiye Fiziks Tıp ve Rehab Der 2005; 51: 58-61
19. Wadden AT, Stunkard JA. Obezite Tedavi El Kitabı. 1.Baskı, İstanbul: And, 2003
20. Reaven GM. Links Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-1607.
21. Jeffreys M, McCarron P, Gunnell D, McEwen J, Smith GD. Body mass index in early and mid-adulthood, and subsequent mortality: a historical cohort study. Int J Obes Relat Metab Disord 2003; 27: 1391-1397.
22. Chudek J, Adamczak M, Nieszporek T, Wiêcek A. The adipose tissue as an endocrine organ – a nephrologists' perspective. Contrib Nephrol 2006; 51: 70–90.
23. Akbulut GÇ, Özmen M, Besler HT.Çağın hastalığı obezite. Tübitak Bil Tek Der Ek 2007; 2-15
24. Derenberg P. Assesment and classification of obesity. Obesty in Europe. John Libbey and Co, Londra 1994; 83-88
25. Fuller N, Jebb SA, Goldberg G, et al. Inter-observer variability in the measurement of body composition. Eur J Clinical Nutr 1991; 45: 43-49.
26. Heymsfield SB, Wang J, Kehayias J, et al. Chemical determination of human body density in vivo. Relavence to hydrosensitometry. Am J Clin Nutr 1989; 50: 1282-1289.
27. Lukaski HC. Methods for the assesment of human body composition: Traditional and new. Am J Clin Nutr 1987; 46: 537-556.
28. Wilson DJ, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology 9th ed, WB. Saunders Company, Philadelphia, 1998: 1509-1625.
29. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, et al. Sonography detection of small intraabdominal fat variations. Int J Obes 1991; 15: 847-852.
30. Van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurements of visceral fat. A practical guide. Int J Obesity 1993; 17: 187-196.
31. Seidell JC, Bakker CJG, Van der Kooy K. İmaging 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.
32. 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.
33. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Impedance for body composition. Exerc Sport Sci Rev 1990; 18: 193-224.
34. 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.
35. Björntorp P. ed. International Textbook of Obesity (Türkçe). Kahramanoğlu M, (çeviren). 1. Baskı, And, 2002: 305-322

36. Kushner RF, Guidivaka R, Scholler DA. Clinical characteristics influencig bioelectrical impedance analysis measurements. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 423-427.
37. Pekcan G. Şişmanlığın Tanımı ve Saptanması. III. Ulusal Beslenme ve Diyetetik Kongresi. Kongre Bildirileri. 12-15 Nisan, Ankara. 2000
38. Poskitt E. Body mass index and child obesity: Are we nearing a definition ? *Acta Pediatr* 2000; 89: 507-509.
39. Durnin JVGA, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness. Measurements on 481 men and women aged from 16-72 years. *Br J Nutr* 1974; 32: 77-97.
40. Barata J, Schoen T, Van DK, Wilmore J. Comparison of two generalised skinfolds porotocols for assessing fat mass in young adult populatian engaged in sports. *Int J Obesity* 1993; 17: 16.
41. Gray D, Bauer M, Kaplan K. Skinfold thickness measurements in obese subjects. *Am. J. Clin* 1990; 51: 571-577.
42. Mayer J. Some aspects of the problem of regulation of food intake and obesity. Part I *N Engl J Med* 1996; 274: 610-616.
43. Garrow JS, Webster J. Quetelet's Index (W/H^2) as a measure of fatness. *Int J Obes* 1985; 9: 147-153.
44. Black D, James WPT, Besser GM, et al. Obesity. A report of the Royal College of Physicians, *J R Coll Physicians Lond* 1983; 17; 5-65.
45. 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.
46. Waaler HT. Height, weight and mortality: The Norwegian experience. *Acta Med Scand* 1984; 679: 1-56.
47. National Academy of Sciences Diet and Health. Washington DC: National Academy Of Sciences Press. 1991
48. Rasmussen MH, Anderson T, Bruem L, et al. Observer variation in measurements of waist-hip ratio and the abdominal sagittal diameter. *Int J Obes* 1993; 17: 323-327.
49. Gray DS. Diagnosis and prevalance of obesty. *Med Clin Nort Am* 1989; 73: 1-14.
50. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444: 881-887.
51. Lakka H-M, Lakka TA, Tuomilehto J, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur Heart J* 2002; 23: 706-713.
52. Bigaard J, Frederiksen K, Tjonneland A, et al. Waist circumference and body composition in relation to all-cause mortality in middle-aged men and women. *Int J Obes* 2005; 29: 778-784.
53. Lean MEJ, Han TS, Morrison C. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *Brits J Med* 1995; 311: 158-161.

54. Hartz AJ, Rupley DC, Rimm AA. The association of girth measurements with disease in 32856 women. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 71-80.
55. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994; 73: 460-468.
56. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4: 20-34.
57. Kissebah AH, Freedman DS, Peiris AN. Health risks of obesity. *Med Clin North Am* 1989; 73: 111-138.
58. Kissebah A. Central obesity: measurement and metabolic effects. *Diab Rev* 1997; 5: 8-20.
59. Despres JP. Dyslipidemia and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 8: 629-660.
60. Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, Trembley A. Regional distribution of body fat, plasma, lipoproteins and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 497-511.
61. Patsch JR, Prasad S, Gotto AM, Patsch W. High density lipoprotein 2 Relationship of plasma levels of this lipoprotein species to its composition to the magnitude of postprandial lipemia and to the activities of lipoprotein lipase and hepatic lipase. *J Clin Invest* 1987; 80: 341-347.
62. Mittelman SD, Van Citters GW, Kirkman EL, Bergman RN. Extreme insulin resistance of the central adipose depot in vivo. *Diabetes* 2002; 51: 755-761.
63. Albu JB, Murphy L, Frager DH, Johnson JA, Pi-Sunyer FX. Visceral fat and race-dependent health risks in obese nondiabetic premenopausal women. *Diabetes* 1997; 46: 456-462.
64. Bergman RN, Kim SP, Catalano KJ, et al. Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring) Suppl* 2006; 16-19.
65. Marshall WJ, Bangert SK. *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects*. Second edition: Churchill Livingstone Elsevier, 2008
66. Ersoy R, Çakır B. Obezite. *Turkish Medical Journal* 2007; 1:107-116.
67. Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: Relationship to the Metabolic Syndrome. *Am J Med Sci* 2005; 330: 280-289.
68. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1796-1808.
69. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-978
70. Côté, M, Mauriège P, Bergeron J, et al. Adiponectinemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1434-1439.

71. Cartier A, Lemieux I, Alméras N, et al. Contribution of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α to the elevated C-reactive protein levels found in abdominally obese men. *Obes Res* 2001; 9: 66.
72. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 51–59.
73. Ergun A. Yağ hücresi ve salgı ürünlerinin fonksiyonları. *Ank Ün Tıp Fak Mecmuası* 2003; 56: 179-188*
74. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1066-1076.
75. Ritchie SA, The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *J.M.C. Conn Nutr, Metab & Card Dis* 2007; 17: 319-326.
76. Burtis A, Ashwood R. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. Aslan D (çeviren). 1. Baskı, Ankara: Palme, 2005: 332-333
77. Blake GJ, Ridker PM, Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001; 89: 763-771.
78. Gümüşdiş G, Doğanavsargil E. Klinik Romatoloji. 1. Baskı, İzmir: Güven, 1999: 148.
79. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, et al. C-reactive protein concentration in children: realtionship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2000; 149: 139-150.
80. Haverkete F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349: 462-466.
81. Ballou SP, Lozanski G. Induction of İnflammatory cytokine release from cultured human monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993; 82: 513-520.
82. de Beer FC, Hind CR, Fox KM, et al. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br. Heart J.* 1982; 47: 239–243.
83. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005; 28: 385-390.
84. Das UN, Fanrs MD. Is obesity inflammatory condition? *Nutrition* 2001; 17: 953-966.
85. Bo S, Gambino R, Uberti B, et al. Does C-reactive protein identify a subclinical metabolic disease in healthy subjects? *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 265–270.
86. Meier-Evert HK, Mainous AG, Gilbert G. Relation between alcohol consumption and C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47: 426-430.

87. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282: 2131-2135.
88. Vague J. La differenciación sexual, factor determinante de formas de L'obesidad. *Pres Med* 1947; 30: 339-340.
89. Han TS, Lean MEJ. Metabolic syndrome. *Nutr and Coex Dis* 2006; 1-7.
90. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16: 442-443.
91. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome. *Diab Care* 2003; 26: 933-939.
92. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062.
93. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-2752.
94. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 351-375.
95. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003; 163: 427-436.
96. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third national health and nutrition examination survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
97. Onat A, Sansoy V. Halkımızda Koroner Hastalığın Başlıca Metabolik Sendrom: Sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Araş* 2002; 30: 8-15.
98. Kozan O, Oğuz A, Abacı A, ve ark. Türkiye Metabolik Sendrom Prevalans Çalışması (METSAR) Sonuçları. II. Metabolik Sendrom Sempozyumu. İstanbul Mart 2005
99. Fuchs D, Weiss G, Reibnegger G, Wachter H. The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious, and malignant diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1992; 29: 307-341.
100. Cesur S. Enfeksiyonların izleminde kullanılan bir belirleyici: Neopterin. *Mikrobiyol Bül* 2005; 39: 251-260,
101. Weiss G, Widner B, Zoller H, Schobersberger W, Fuchs D. Immune response and iron metabolism. *Brits Jour of Anaesth* 1998; 81: 6-9.
102. Oda K, Arai T, Nagase M. Increased serum and urinary neopterin in nephrotic syndrome indicate cell-mediated immune dysfunction. *Am Jour of Kidn Dis* 1999; 34: 611-617.

103. Millner MM, Frantal W, Thalhammer GH, et al. Neopterin concentrations in cerebrospinal fluid and serum as an aid in differentiating central nervous system and peripheral infections in children. *Clin Chem* 1998; 44: 161–167.
104. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Curr Drug Metab* 2002; 3: 175-187.
105. Rudzite V, Silava A, Kalnins U, et al. Association between increased serum neopterin and homocysteine concentrations as well as pyridoxal-5-phosphate deficiency in patients with coronary heart disease. *Pteridines* 2001; 12: 130–134.
106. Meisner M. Procalcitonin: a new, innovative infection parameter. *Bioch and Clin Aspects*, expanded ed. Stuttgart 2000; 15-46.
107. Ghillani PP, Motté P, Troalen F, et al. Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patients with malignant diseases. *Cancer Res* 1989; 49: 6845-6851.
108. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Internat J Antimic Ag* 2002; 20: 1-9.
109. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 483-493.
110. Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 202-209.
111. Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605-1608.
112. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Lett* 1984; 167: 93-97.
113. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-518.
114. Gerard Y, Hober D, Petitjen J, et al. High serum procalcitonin level in a four-year-old liver transplant recipient with a disseminated candidiasis (letter). *Infection* 1995; 23: 310-311.
115. Chiwakata CB, Manegold C, Bonicke L, et al. Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with plasmodium falciparum malaria. *J Infec Dis* 2001; 183: 1161-1164.
116. Smith MD, Suputtamongkol Y, Chaowagul W et al. Elevated serum procalcitonin levels in patients with melioidosis. *Clin Infec Dis* 1995; 20: 641-645.
117. Carlstedt F, Lind L. Hypocalcemic syndromes. *Critical Care Clinics* 2001; 17: 1.
118. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553.

119. Mauriège P, Marette A, Atgié C, et al. Regional variation in adipose tissue metabolism of severely obese premenopausal women. *J Lipid Res* 1995; 36: 672–684.
120. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res* 2004; 12: 962-971.
121. Das UN. Obesity, metabolic syndrome X, and inflammation. *Nutrition* 2002; 18: 430–2.
122. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499.
123. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731–3.
124. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984-1992. *Circulation* 1999; 99: 237–242.
125. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, et al. C-Reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002; 51: 1596–1600.
126. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-Reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391–397.
127. Bozdemir AE, Barutcuoglu B, Dereli D, et al. C-reactive protein and neopterin levels in healthy non-obese adults. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 317-321.
128. Volanakis JE. Complement activation by C-reactive protein complexes. *Ann NY Acad Sci* 1982; 389: 235–250.
129. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993; 91: 1351–1357.
130. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-Reactive protein-mediated low-density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 1194–1197.
131. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, et al. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 1000–1006.
132. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, et al. Elevated C-reactive protein. Another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 961-967.

133. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999; 22: 1971– 1977.
134. Eren ES, Öner FA, Gül R, et al. Metabolik sendrom, C-reaktif protein ve fibrinojen ilişkisi (online). *Nob Med* <http://www.nobelmedicus.com/contents/200623/31-35.htm>[06.09.2008 18:42:07]
135. Chambers JC, Eda S, Bassett P, et al. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European Whites. *Circulation* 2001; 104: 145– 150.
136. Schumacher M, Halwachs G, Tayzber F. Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 703-707.
137. Brandacher G, Winkler C, Aigner F, et al. Bariatric surgery cannot prevent tryptophan depletion due to chronic immune activation in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2006;16: 541-548.
138. Ursavas A, Karadag M, Oral AY, et al. Association between serum neopterin, obesity and daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Respir Med*. 2008; 102: 1193-1197.
139. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996; 1: 331-333.
140. Level C, Chauveau P, Delmas Y, et al. Procalcitonin: a new marker of inflammation in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 980-986.
141. Nijsten MW, Olinga P, The TH, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 2000; 28: 458-461.
142. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, et al. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1250-1256.
143. Choussat R, Montalescot G, Collet J, et al. Effect of prior exposure to *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, or cytomegalovirus on the degree of inflammation and one-year prognosis of patients with unstable angina pectoris or non-Q wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 86: 379-384.