

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTEDE KARDİOVASKÜLER
SİSTEMİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KARDİYOMETABOLİK
RİSKİN YENİ BİYOMARKERLARLA BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MELİS DENİZ**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. MUSTAFA DOĞAN**

DENİZLİ - 2015

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTEDE KARDİYOVASKÜLER
SİSTEMİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KARDİYOMETABOLİK
RİSKİN YENİ BİYOMARKERLARLA BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MELİS DENİZ

DANIŞMAN

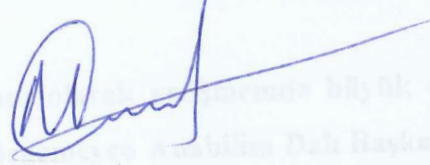
DOÇ. DR. MUSTAFA DOĞAN

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 18.11.2014 tarih ve 2014TPF046 nolu kararı ile desteklenmiştir.

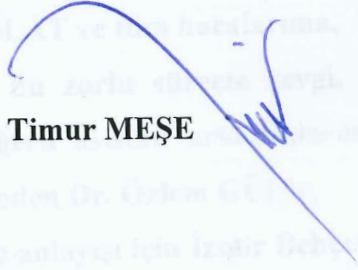
DENİZLİ - 2015

Doç. Dr. Mustafa Doğan danışmanlığında Dr. Melis Deniz tarafından yapılan 'Çocukluk çağı obezitede kardiyovasküler sistemin değerlendirilmesi ve kardiyometabolik riskin yeni biyomarkerlerle belirlenmesi' başlıklı tez çalışması 15.06.2015 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Doç. Dr. Mustafa DOĞAN



ÜYE : Doç. Dr. Timur MEŞE



ÜYE : Yrd. Doç. Dr. Sebahat Yılmaz AĞLADIOĞLU



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

21.04.2015

Prof. Dr. Günferi TURGUT

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı ✓

TEŞEKKÜR

Bu tezin oluŐturulmasında beni baŐından sonuna kadar yönlendiren, yardım ve bilgilerini esirgemeyen, çok sevdiğim ve saydığım değerli tez hocam Doç. Dr. Mustafa DOĞAN 'a,

Tezimin yapılmasında büyük katkıları olan ve hasta desteklerini esirgemeyen Yrd. Doç.Dr. Sebahat YILMAZ AĞLADIOĞLU ve Yrd. Doç. Dr. Bayram ÖZHAN' a,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı olarak yetişmemde büyük emeği geçen , disiplinli, hoşgörülü ve desteğini esirgemeyen Anabilim Dalı BaŐkanımız Prof. Dr. Aziz POLAT ve tüm hocalarıma,

Dört yıllık bu zorlu süreçte sevgi, anlayıŐ ve dostluklarıyla hayatımı kolaylaştıran değerli asistan arkadaşlarıma, tezimde emeği geçen pediatrik kardiyoloji ekibinden Dr. Özlem GÜL'e,

HoŐgörü ve anlayıŐı için İzmir Behçet Uz Hastanesi Pediatrik Kardiyoloji bölümünden Doç. Dr.Timur MEŞE'ye,

Tez istatistik aŐamasında desteğini esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim dalından Hande ŐENOL'a, laboratuvar konusunda beni destekleyen Biyokimya Anabilim Dalından Doç. Dr. YaŐar ENLİ'ye

YaŐamımın her döneminde sevgi ve sabırlarıyla bana büyük destek olan, beni yetiŐtiren aileme

Sonsuz saygı ve teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Melis DENİZ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLOLAR DİZİNİ.....	IX
ÖZET.....	X
İNGİLİZCE ÖZET.....	XII
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
A. ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİ.....	2
1. Tanımı.....	2
2. Prevalansı.....	2
3. Etiyopatogenezi.....	3
4. Risk Faktörleri.....	4
5. Etiyolojiye göre sınıflandırılması.....	6
6. Obezitenin Tanısı.....	7
7. Eşlik Eden Hastalıklar ve Komplikasyonlar.....	8
8. Obezite ve KVS Sistemi.....	9
B. ADRENOMEDULLİN.....	14
a) Moleküler Özelliği.....	14
b) ADM Reseptörleri.....	14
c) ADM Metabolizması ve Etkileri.....	15
C. COPEPTİN.....	17
D. BNP.....	19
E. EKOKARDİYOĞRAFİ.....	20
1. M- Mod İnceleme.....	20
2. İki Boyutlu Ekokardiyografi.....	21
3. Doppler Ekokardiyografi.....	22

F. EFOR TESTİ.....	26
a) Egzersiz Kapasitesi.....	26
b) Egzersize Kan Basıncı Cevabı.....	27
GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
BULGULAR.....	39
TARTIŞMA.....	50
SONUÇLAR.....	66
KAYNAKLAR.....	69

KISALTMALAR ÇİZELGESİ

A	: Geç diyastolik akım hızı
ADM	: Adrenomedullin
AgRP	: Agouti related protein
AMI	: Akut miyokart infarktüsü
ANP	: Atrial natriüretik peptid
AKA	: Ana karotis arter
AVP	: Arjinin vazopressin
BDNF	: Beyin ilişkili nörotrofik faktör
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BNP	: Beyin natriüretik peptid
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
CART	: Kokain- amfetamin regüle transkript
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
CIMT	: Karotid intima media kalınlığı
CNP	: C tip natriüretik peptid
Cm	: Santimetre
CRLR	: Kalsitonin reseptör benzeri reseptör
Dk	: Dakika
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DNP	: Dendroaspis natriüretik peptid
DM	: Diyabetes Mellitus
DT	: Deselerasyon zamanı
E	: Erken diyastolik akım hızı
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
GLP- 1	: Glukagon like protein
GLUT	: Glukoz transporter
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA-IR	: İnsulin direnci indeksi
HT	: Hipertansiyon

IFNY	: Interferon gama
ICAM	: İntersellüler adezyon molekül
İKA	: İnternal karotis arter
IL	: İnterlökin
IMT	: İntima media kalınlığı
İR	: İnsülin direnci
İVRT	: İzovolemik gevşeme zamanı
İVCT	: İzovolemik kasılma zamanı
İVSd	: Ventriküller arası septum diyastolik kalınlığı
KF	: Kısalma Fraksiyonu
LA	: Sol atriyum
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LV	: Sol ventrikül
LVEDG	: Sol ventrikül diastol sonu volümü
LVSDG	: Sol ventrikül sistol sonu volümü
LVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
LVK	: Sol ventrikül kitlesi
LVKI	: Sol ventrikül kitle indeksi
M	: metre
M²	: metrekare
M-mode	: Motion mod
MR	: Manyetik rezonans
MET	: Metabolik eşdeğer
Msn	: milisaniye
MPI	: miyokardiyal performans indeksi
MSS	: Merkezi sinir sistemi
MSH	: Melanosit stimüle hormon
NCEP	: Ulusal Kolesterol Uygulama Programı
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması sonuçları
NO	: Nitrik Oksit
NPY	: Nöropeptid Y
POMC	: Propiomelanocortin
PPARY	: Peroxizom proliferator aktive reseptör gama

PW	: Pulsed wave
RAMP	: Reseptör aktive düzenleyen protein
SKB	: Sistolik kan basıncı
Sm	: Miyokardiyal sistolik dalga velositesi
Sn	: Saniye
TRKB	: Tropomiyozin ilişkili kinaz B
VA	: Vücut ağırlığı
VCAM	: Vasküler adezyon protein
VKI	: Vücut kütle indeksi
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
VYA	: Vücut yüzey alanı
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1	2 D ekokardiyografide parasternal uzun eksen	32
Şekil 2	2 D ekokardiyografide apikal dört boşluk.....	32
Şekil 3	M-mode ekokardiyografi ile parasternal uzun eksen kesitte ölçülen parametreler	33
Şekil 4	Pulsed dalga doppler ile E ve A akım hızları	34
Şekil 5	Doppler zaman aralıklarının mitral giriş ve sol ventrikül çıkış hız zaman aralıklarından ölçülmesi	35
Şekil 6	Doku Doppler ekokardiyografi parametreleri.....	36
Şekil 7	Epikardiyal yağ dokusunun 2D ekokardiyografi ile parasternal uzun aksta sağ ventrikül ön duvarından görüntülenmesi	37
Şekil 8	Ana karotis arterden intima-media kalınlığının longitudinal pozisyonda görüntülenmesi	37
Şekil 9	Hasta gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı.....	39
Şekil 10	Obez olguların kan basıncı özellikleri.....	40
Şekil 11	Obez çocukların insülin direncine göre dağılımı.....	43
Şekil 12	Obez ve kontrol grubunun biyomarker düzeyinin grafik olarak gösterilmesi.....	44

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 Obeziteye eşlik eden hastalıklar ve komplikasyonlar.....	8
Tablo 2 VKI ile bel çevresi, sistolik ve diastolik kan basıncı korelasyon analizi.....	41
Tablo 3 Grupların demografik özellikleri.....	41
Tablo 4 Obez ve kontrol grubunun laboratuvar verileri.....	42
Tablo 5 VKI ile lipid profili korelasyon analizi.....	43
Tablo 6 Obez ve kontrol grubunun BNP, ADM ve Copeptin bulguları.....	44
Tablo 7 Grupların lineer ekokardiyografi ölçüm parametrelerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 8 Grupların karotid intima media kalınlığı, epikardiyal yağ doku ölçümlerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 9 CIMT ile lipid profili, epikardiyal yağ doku korelasyon analizi.....	46
Tablo 10 Pulse doppler ile sol ventrikül diyastolik işlevleri karşılaştırılması.....	47
Tablo 11 Pulse doppler ile sağ ventrikül diyastolik işlevleri karşılaştırılması.....	47
Tablo 12 Obez ve kontrol gruplarında DDE yöntem ile değerlendirilen parametrelerin karşılaştırılması.....	48
Tablo 13 Grupların efor testi parametrelerinin karşılaştırılması.....	49

ÖZET

Çocukluk çağı obezitede kardiyovasküler sistemin değerlendirilmesi ve kardiyometabolik riskin yeni biyomarkerlarla belirlenmesi

Dr. Melis DENİZ

Amaç: Obez çocuklarda kardiyovasküler komplikasyonlar ile ilişkili karotis intima-media kalınlığı, epikardiyal yağ dokusu ve pulsed ve doku Doppler ekokardiyografik parametreler araştırılması, copeptin, BNP ve adrenomedullin düzeyleri ile kardiyometabolik riskin belirlenmesi, obez çocuklara efor testi uygulanarak egzersiz kapasitesi, sistolik –diastolik kan basıncı değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmamıza 50 obez ve 29 sağlıklı çocuk alındı. Tüm çocukların antropometrik ölçümleri ve kan basıncı ölçümleri alındı. Açlık serum lipidleri, glukoz ve insülin düzeyleri belirlendi Ana karotis intima-media ve epikardiyal yağ dokusu kalınlıkları 2D ekokardiyografik yöntemle ölçüldü. Her iki grupta da M-mode ekokardiyografik ölçümler, mitral ve triküspid kapak pulsed Doppler ölçümleri ile triküspit ve interventriküler septum doku Doppler ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Obez ve kontrol grubunda serum copeptin, BNP, adrenomedullin düzeyleri ölçüldü. Aynı hasta grubuna treadmill efor testi uygulandı, egzersiz kapasitesi, efor sırasında kan basıncı kaydedildi.

Bulgular: Obez grupta ortalama vücut ağırlık, vücut kitle indeksi, bel çevresi kontrol grubuna göre belirgin yüksek olarak tespit edildi. Obez olguların total kolesterol, LDL düzeyleri obez grupta anlamlı olarak yüksek , HDL düzeyleri obez hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. Obez grupta kontrol grubuna göre açlık kan şekeri açısından anlamlı fark bulunmazken, açlık insülin düzeyi obez grupta anlamlı olarak yüksek saptandı. Çalışma obez grubunda 39 olguda (%78) insülin direnci saptandı. Serum BNP düzeyleri ve serum adrenomedullin düzeyleri obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. Copeptin düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel anlamda anlamlı fark saptanmadı. Çalışma grubundaki obez olguların 47'sinin sistolik tansiyonu 95 persentil üzerinde(%94); diastolik tansiyonları 21' i 95p ve üzerindeydi. Sol ventrikül kitlesi indeksi, karotis intima-media ve epikardiyal yağ dokusu kalınlıkları obez grupta istatistiksel olarak artmış bulundu. M-mode ekokardiyografik

ölçümlerde ejeksiyon fraksiyonu ve kısalma fraksiyonu gruplar arasında farklılık bulunmazken, sol ventrikül sistol sonu çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, interventriküler septum çapı , posterior duvar kalınlığı obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha büyük saptandı. . Treadmill efor testinde hedef kalp hızına ulaşma süresi obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. Efor sırasında ölçülen maksimum sistolik kan basıncı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Sonuç: Obez çocuklarda kardiyak fonksiyon bozukluklarının erken dönemde tespit edilmesi, ileride ortaya çıkabilecek komplikasyonların engellenebilmesi açısından önemlidir. Obez adolösanlar hipertansiyon açısından daha yüksek risk altındadırlar. Obez çocuklarda sağ ve sol ventrikülde sistolik fonksiyonlarda bozulma olmaktadır. Ayrıca, karotis arter intima-media ve epikardiyal yağ dokusu kalınlıkları obez çocuklarda ateroskleroz riskinin belirlenmesinde kullanılabilir. Obez çocuklarda egzersiz kapasitesi anlamlı olarak düşük, egzersize hemodinamik yanıt obez çocuklarda defektiftir. Erişkinlerde kardiyometabolik riskin öngörülmesinde kullanılan BNP, copeptin ve adrenomedullin düzeylerinin çocukluk çağı obezitede bu riski belirlenmesini sağlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Obezite, doku doppler ekokardiyografi, copeptin, BNP, adrenomedullin, treadmill efor testi

SUMMARY

Evaluation of cardiovascular system and determination of cardiometabolic risk using novel biomarkers in childhood obesity

Dr. Melis Deniz

Aim: It is aimed to investigate carotid intima-media thickness, epicardial fat tissue, and pulsed and tissue Doppler echocardiographic parameters that are associated with cardiovascular complications, to determine cardiometabolic risk using copeptin, BNP and adrenomedullin levels, and to evaluate exercise capacity and systolic-diastolic blood pressure during exercise stress testing in obese children.

Method: Fifty obese and 29 healthy children were included in the study. Anthropometric measurements and blood pressure measurement was performed in all children. Fasting levels of serum lipids, glucose and insulin were measured. Thickness of main carotid intima-media and epicardial fat tissue were assessed with 2D echocardiogram. M-mode echocardiographic measurements, mitral and tricuspid valve measurements with pulsed Doppler, and tricuspid and interventricular septum measurements with tissue Doppler echocardiography were performed in both groups. Levels of serum copeptin, BNP, adrenomedullin were measured in obese and control groups. Treadmill stress testing was performed in the same patient group; exercise capacity and blood pressure were assessed during stress testing.

Results: Average body weight, body mass index, waist circumference were significantly higher in obese group than in control group. Levels of total cholesterol and LDL were significantly higher, and level of HDL was significantly lower in obese group compared to control group. While there was no difference in fasting blood glucose between groups, fasting insulin levels were significantly higher in obese group. There was insulin resistance in 39 (78%) cases in obese group. Serum BNP and serum adrenomedullin levels were significantly lower in obese group compared to control group. There was no statistically significant difference in copeptin levels between the two groups. Forty seven obese cases in the study group had systolic blood pressure above 95th percentile (94%), and 21 cases had diastolic blood pressure at or above 95th percentile. Left ventricular mass index, thickness of carotid intima-media and epicardial fat tissue were statistically higher in obese group.

While there was no difference in ejection fraction and shortening fraction in M-mode echocardiography between the two groups, left ventricular end-systolic diameter, left ventricular end-diastolic diameter, interventricular septum diameter, posterior wall thickness were significantly higher in obese group than in control group. Time to reach target heart rate in treadmill stress testing was significantly shorter in obese group than in control group. Maximum systolic blood pressure during stress testing was significantly higher in obese group compared to control group.

Conclusion: It is important to diagnose disorders in cardiac function at early period in obese children in order to prevent the complications that might occur in the future. Obese adolescents are under a higher risk for hypertension. Systolic functions of right and left ventricle can be disrupted in obese children. In addition, thickness of carotis intima-media and epicardial fat tissue can be used to assess the risk of atherosclerosis in obese children. Exercise capacity is significantly lower, and hemodynamic response to exercise is defective in obese children. Further studies are needed to determine utilization of BNP, copeptin and adrenomedullin levels that are used in assessment of cardiometabolic risk in adults, in order to predict this risk in obese children.

Key words: Obesity, tissue doppler echocardiography, copeptin, BNP, adrenomedullin, treadmill stress testing

GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, vücut yağ dokusunun aşırı artışı olarak tanımlanan, genetik, çevresel, metabolik ve hormonal faktörlerle oluşan ve sosyal, psikolojik, medikal komplikasyonları olabilen önemli bir metabolik bozukluktur (1). Vakaların çoğunda belirlenmiş bir hastalık nedeni yoktur, bu tür obeziteye primer obezite ya da ekzojen obezite denir. Primer obezitede alınan enerji harcanandan fazladır (2,3). Çocukluk döneminde obezite gelişimi ileriki yaşamda kardiyovasküler risk için majör belirleyicidir (4). Kronik bir hastalık olan obezitenin özellikle çocukluk döneminde erkenden tanınması, gerekli önlemlerin alınarak tedaviye başlanması, hem çocukluk döneminde hem erişkin dönemde oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir (5). Çocukluk çağı obezitesine eşlik eden hastalıklar ve komplikasyonlar arasında psikososyal sonuçlar (depresyon, öğrenme güçlükleri, kendini beğenmeme. . vs.), tıbbi sonuçlar (hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, tip 2 DM sıklığında artış ile glukoz tolerans bozukluğu, hipertansiyon, karaciğer yağlanması, kolelitiazis, psödötümörserebri, uyku apnesi, polikistikover hastalığı ,ortopedik komplikasyonlar) mevcuttur. Obezite morbidite ve mortaliteyi etkiler aynı zamanda sosyal ve ekonomik boyutları olan bir sorundur (6). Obezite prevalansına bakacak olursak tüm dünyada 155 milyon fazla kilolu, 30- 45 milyon obez çocuk bulunmaktadır (7). Çocukluk çağında obez olanlarda erişkin dönemde morbidite ve mortalitenin artması, çoğunlukla aileler tarafından tedavi edilmesi gereken bir hastalık olarak görülmemesi nedeni ile önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (8). Obezite tanısında ve değerlendirilmesinde vücuttaki yağ dokusunun belirlenmesi önemlidir(9,10).

Bu çalışmanın amacı obez cocuklarda kardiyak fonksiyonların, karotid intima media kalınlığının, epikardiyal yağ dokusunun, kardiyak mass indeksinin ekokardiyografi ile, egzersiz kapasitesinin efor testi ile değerlendirilmesi, yeni biyomarkerlar ile kardiyometabolik riskin belirlenmesi, hipertansiyonun kardiyak fonksiyona etkisinin incelenmesidir.

GENEL BİLGİLER

A. ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİ

1. Tanım

Obezite, vücut yağ dokusunun aşırı artışı olarak tanımlanan, genetik, çevresel, metabolik ve hormonal faktörlerle oluşan ve sosyal, psikolojik ve medikal komplikasyonları olabilen önemli bir metabolik bozukluktur (1).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından vücut kompozisyonunda insan sağlığını olumsuz şekilde etkileyecek düzeyde yağ miktarının artışı olarak tanımlanmıştır (11).

2. Prevalansı

Yapılan birçok çalışmada çocukluk çağı obezitesinin prevalansının son yıllarda artmakta olduğu gösterilmiştir. Dünyada genel olarak toplam nüfusun %7'sinin obez (yaklaşık 300 milyon kişi) bunun 2-3 katı nüfusun da fazla kilolu olduğu tahmin edilmektedir. İngiltere'de 2006 yılında 2- 16 yaş çocuklarda obezite sıklığı %16 olarak bildirildi. Bu veri ile birlikte 1987- 2006 yılları arasında obezite sıklığının 2,5 kat arttığı görülmektedir (12). Son yapılan çalışmalara göre Amerika'da çocukların %16,9'u obez, %31,6'sı fazla kiloludur (13). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010 ön çalışma raporuna göre Türkiye'de 0 -5 yaşta obezite sıklığı %8,5 (erkek %10,1, kız %6,8) , 6- 18 yaşta obezite sıklığı %8,2 (erkek %9,1, kız %7,3) olarak bulunmuştur. Sağlık Bakanlığı, Milli Eğitim Bakanlığı ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümünce yürütülen "Türkiye'de Okul Çağı Çocuklarında Büyümenin İzlenmesi Projesi" araştırma raporuna (2009) göre Türkiye'de fazla kilolu ve şişman oranları 0-5 yaşta fazla kilolu olanlar %17,9, fazla kilolu ve şişman olanlar %26, 6-18 yaşta fazla kilolu olanlar %14,3, fazla kilolu ve şişman olanlar %22,5 olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalar incelendiğinde ülkemizde fazla kilolu olma ve obezite sıklığının giderek arttığı, çocukluk çağı obezitesinin %6,5, fazla kilolu oranının %14,3'e ulaştığı görülmektedir (14). Aşırı kilolu çocukların büyük kısmı yetişkinlik döneminde de aşırı kilolu olmaktadır. Bogalusa Kalp Çalışması sonuçlarına göre 8 yaş altı aşırı kilolu çocukların %87'si, yetişkin dönemlerinde de obez olmaktadır (15). Erişkindeki en önemli sağlık sorunlarının çocukluk çağında başlayan obezite ile ilgili olduğu düşünüldüğünde bu

konu toplum sağlığı için önemli bir tehdit olarak görülmelidir (16). Norveç, Hollanda, Rusya gibi kuzey Avrupa lkelerinde obezite oranları , Almanya Macaristan gibi orta ve doğu Avrupa ülkelerinden düşüktür. Avrupa’da 7- 11 yaş arası çocuklar incelendiğinde Rusya %10 ile en düşük, İtalya %36 ile en yüksek obezite oranına sahip ülkeler olarak bildirilmiştir. Tüm Avrupa’da 12-17 yaş arası adölesanlarda saptanan obezite prevalansı %8- 25 arasında değişmektedir (17).

3. Etiyopatogenezi

Enerji dengesi, afferent iletilerin MSS tarafından alındığı ve işlendiği, uygun yanıtların efferent yol ile iletildiği sistemlerin birlikte çalışması ile düzenlenir. Obezite bu sistemlerdeki dengesizlik sonucunda enerji alımının, harcanımdan fazla olması ile gerçekleşir. Enerji dengesinin nöroendokrin düzeninde beyin afferent iletileri alır, nöronlar ve otonom sinir sistemi ile efferent yolu denetler (18).

A) Afferent sistem: Leptin ve diğer beslenme sinyallerinden oluşur. Periferal açlık sinyalleri glukoz, kortizol, ghrelin iken, tokluk sinyalleri insülin, leptin, glukagon, bombesin, somatostatin ve kolesistokinindir. Afferent sistemde beslenme ile ilgili afferentler (açlıkla uyarılan afferent vagus, ghrelin ile toklukla uyarılan peptid YY 36 ve GLP-1) ve metabolik afferentler (leptin ve insülin) mevcuttur (18). Ghrelinin ratlara IV verilmesi iştah açıcı peptidlerin düzeyini artırır. Obezlerde ghrelin düzeyi düşük olarak saptanmıştır. Kuvvetli bir büyüme hormonu uyarıcısıdır, iştah açar, beslenmeyi stimüle eder. Asetillenmiş formu santral sistemine etki ederek büyüme hormonu salınımını artırır. Asetillenmemiş formu da yağ doku oluşumu ve hücre proliferasyonunu sağlar (19). Peptid YY 3- 36 ventromedial hipotalamustan salınır, nöropeptid Y mRNA düzeyini azaltır. Glukagon like peptid (GLP- 1) mide boşalmasını geciktirir, glukoz tolerans gelişimine yol açar. Leptin enerji alım ve harcanımını kontrol eder, ventromedial hipotalamusa bildirir, yiyecek alımını azaltır, sempatik sinir sistemini uyarır. Nöropeptid Y salınımını azaltarak iştahın azalmasına neden olur. Ayrıca termogenezi artırıcı etkisi de vardır. Obezlerde kan leptin düzeyi yüksektir, bu durum obezlerde leptin direncinin varlığı ile açıklanmaktadır (20). Leptin direncinin hipotalamus ve pankreas β hücrelerindeki reseptör duyarsızlığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Enerji depoları azalırsa leptin azalır, iştah artar. İnsülinin intraserebroventriküler infüzyonunun tokluk hissine yol açtığı saptanmıştır.

İnsülin anaboliktir, leptin salınımını artırır. Hormonu iştah baskılayıcı etkisinin arkuat nükleusta reseptörler yolu ile olduğunu gösteren çalışmalar vardır (18).

B) Merkezi Sinir Sistemi: Ventromedial hipotalamus, paraventriküler nükleus ve lateral hipotalamusun oluşturduğu kısımdır. Arkuat nükleus periferden sinyaller alan ve sinyalleri diğer merkezlere yönlendiren bu şekilde beslenmeyi düzenleyen bir doyum merkezidir. Leptin reseptörü eksprese eder. Lateral hipotalamus yemek yeme merkezidir (21). Obezite etiopatogenezinde santral işlemlerde ana rolü anoreksijenik olarak POMC (Propiomelanokortin, CART (Kokain- amfetamin regüle transkript), oreksijenik olarak nöropeptid Y, Aguti related protein (AgRP) ile norepinefrin, serotonin, oreksin A ve B üstlenir. Propiomelanokortin (POMC), α , β , γ MSH ve endorfin üretimi sağlar. POMC'un prohormon konvertaz ile parçalanmasından α MSH oluşur. α MSH ana anoreksijeniktir, iştahı azaltır. Nöropeptid Y (NPY) arkuat çekirdekte bulunur, aşırı iştah ve obeziteye yol açar. Leptin hipotalamustaki leptin reseptörlerine etki ederek CART ve α MSH gibi anoreksiyan peptidleri salınımını artırırken, NPY ise oreksinler, AgRP gibi oreksiyan peptid salınımını azaltır. Nöropeptid Y, enerji harcanmasını azaltır; lipoprotein lipazı aktive ederek yağ depolanmasını artırır (22).

C) Efferent Sistem: Merkezi sinir sisteminden çıkan düzenleyici sinyalleri periferik dokulara ileten sistemdir. Efferent sistemde sempatik sinir sistemi ile enerji harcanması gerçekleşir. Parasempatik sinir sisteminin etkisiyle nervus vagus uyarılır, insülin salınımı artar ve enerji depolanması olur. Afferent, merkezi işlemler ve efferent kollardaki anatomik, genetik ve metabolik bozukluklar obeziteye yol açar (17).

4. Obeziteyi Etkileyen Risk Faktörleri

Yaş: Çocuklarda obezite açısından üç önemli dönem mevcuttur. İlk dönem birinci yaşı ikinci altı aylık dönemi, ikinci risk dönemi 4-6 yaş arası, üçüncü risk dönemi ise pubertedir. Adölesan kızlarda şişmanlığın getirdiği morbidite, erkeklere göre daha yüksek oranda bildirilmiştir (23). Vücut yağ dokusunun fizyolojik olarak en yüksek olduğu iki dönem vardır (Süt çocukluğu ve prepubertal dönem). Vücuttaki yağ oranı süt çocukluğu döneminde %28, prepubertal dönemde ise %25'tir. Puberteye girilmesi ile erkek çocuklarda vücut yağ oranı azalmakta, kas oranı artmaktadır. Çocukluk ve adölesan dönemde başlayan obezitenin erişkin dönemde de devam etme

riski yüksektir. Obez çocukların 1/3 'i , obez adölesanların ise %80'i erişkin yaşa ulaştıklarında obez kalmaktadır. Düşük ya da iri doğum ağırlıklı bebeklerin çocukluk ve erişkin dönemde obez olma riskleri yüksektir (24).

Cinsiyet: Kız çocuklarında daha yüksek oranda bildirilmiştir (23).

Genetik: Tutumlu gen hipotezi, doğal seçicilik ve kısıtlı besin kaynakları ile yaşayanların hayatta kalması, kısıtlı besin kaynaklarına göre metabolizmasını ayarlamış kişiler fazla besin ile karşılaşınca obezitenin ortaya çıkmasına dayanır.

Epigenetik, fetal, neonatal programlanma hipotezi de öne sürülmüştür. Olumsuz koşullara kendini programlayan fetusta, doğumdan sonra adaptasyon mekanizması ile insülin direnci ve diğer hastalıklar oluşmaktadır. Hipotalamik obeziteye yol açan tek gen mutasyonları olarak santral işlemlerde görevli reseptör ve nöropeptidlerle ilgili bozukluk (Propiomelanokortin, Prohormonkonvertaz 1/3, Melanokortin 4 reseptörü, Melanokortin 3 reseptörü mutasyonları) ve nöroendokrin gelişimi etkileyen gen mutasyonları (Beyin nörotrofik faktör miyozin ile ilgili kinaz (BDNF), (Tropomiyozin ilişkili kinaz B-TRKB) gösterilmiştir (18). Obeziteye neden olan tek gen defektleri bilinmekle beraber obezite büyük çoğunlukla pekçok genin ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan multifaktöriyel kalıtım gösteren bir hastalıktır.

Beslenme: Modern yaşamın getirdiği beslenme alışkanlığında kalori ve yağ yoğunluğunun fazla oluşu (fast food tarzı beslenme ve kalori yoğunluğu yüksek içecekler) obezite sıklığı artışında risk faktörüdür. Esas problemin diyetin yağ ve karbonhidrat kısmındaki dengesizlikten kaynaklandığı ve beslenme bilgisi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Aşırı kilolu çocukları diyetinde fazla enerjiyi yağdan aldıkları gösterilmiştir. Avrupa'da yapılan birçok çalışmada obez çocukların özellikle hayvansal kökenli yağ ve proteinleri aşırı tükettikleri gözlenmiştir (25). Bir çalışmada günde 3 kezden fazla kolalı içecek tüketiminin çocuklarda obezite riskini belirgin şekilde arttırdığı gösterilmiştir (26). Hızlı yeme ve az çiğneme de obezite oluşumuna katkıda bulunur (27).

Fiziksel aktivite: Sedanter yaşam şekli, çocukluk dönemi obezite riskini arttıran nedenlerden biridir. Fiziksel aktivitede azalma obeziteyi kolaylaştırırken, obez çocukların daha az aktivitede bulunmaya yönelmeleri olayı bir kısır döngüye

çevirmektedir (28). Ekran başında geçirilen zamanın artması, bu dönemde azalan enerji harcaması obezite artışında faktör olarak gösterilmiştir (18). Çalışmalar fiziksel aktiviteye az zaman ayıran, bir günde 5 saatten fazla televizyon seyreden, bilgisayar kullanan çocukların obezite açısından daha riskli olduklarını göstermiştir (12).

Aile ve sosyal sorunlar: Aşırı yeme olanakları ve evde bulunan yiyecekler bir çocuğun beslenmedeki seçiciliğini etkiler. Anne baba ve çocuk arasındaki ilişkiler, ev ortamındaki problemler, arkadaş grupları tarafından kabul edilmeme, derslerdeki başarısızlıklar bireyin ruhsal yapısını etkileyerek beslenme bozukluklarına neden olmaktadır. Obez çocuklarda özellikle puberte döneminde arkadaş edinememe, grup faaliyetlerine katılmama gibi ortaya çıkan psikolojik bozukluklar çocuğun obezite derecesini artırmaktadır (29). Yapılan bir çalışmada zeka geriliği olan çocuklarda obezite sıklığının fazla olduğu görülmüştür (30).

İntrauterin etkiler: İntrauterin dönemdeki maternal faktörlerin, postnatal obezitede etkili olduğu bilinmektedir. Düşük doğum tartısının erişkin yaşlarda abdominal yağlanmaya neden olduğu gösterilmiştir. Diabetik anne çocuklarında 8 yaşlarında obezite oranı yüksek bulunmuştur (30).

Sosyoekonomik kültürel düzey: Dengeli beslenme alışkanlığı kazanamamış okul çağındaki çocuklar ve gençlerin yağ ve şeker içeriği yüksek, hızlı hazır yemek türü gıdalarla beslenmeye eğilimleri daha fazladır. Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan ailelerin çocuklarında şişmanlama aşırı beslenmeye bağlıken sosyoekonomik düzeyi düşük ve kalabalık ailelerin çocuklarındaki şişmanlık dengesiz beslenmeye bağlıdır (28). Ülkemizde obezite yüksek ve orta sosyoekonomik düzeylerdeki bireylerde görülmektedir (31).

5. Obezitenin etiyojijiye göre sınıflandırılması (32)

A) Basit obezite (eksojen obezite)

B) Metabolik ve hormonal bozukluklara sekonder obezite

1) Endokrin Nedenler

1) Hipotalamik Bozukluklar

2) Cushing Hastalığı ve Sendromu

3) Hipotiroidizm

4) Büyüme Hormonu eksikliği

5) Pseudohipoparatiroidi

II) İlaçlar

C) Genetik sendromlar ile birlikte olan obezite

6. Obezitenin Tanısı

Vücut yağ miktarını değerlendirirken dolaylı ve dolaysız yöntemler kullanılmaktadır. Vücut yağ miktarını doğrudan gösteren yöntemlerin zaman alıcı, pahalı olması nedeni ile uzun ve geniş çalışmaların hepsi boy ve kilo parametreleri esas alınarak yapılmıştır (32).

a) Vücuttaki Yağın Direk Ölçümü

- ✓ Sualtı tartımı ile vücut dansitesinin hesaplanması. Farklı dansitede olan yağsız doku ile yağ dokusu su altı tartımı ile belirlenmektedir.
- ✓ Toplam vücut suyunun izotop dilüsyonu ile saptanması
- ✓ Dual enerji X Ray absorpsiyonunun değerlendirilmesi ve dual foton absorpsiyometre
- ✓ Ultrasound ile yağ kalınlığının ölçülmesi

b) Vücuttaki Yağın İndirek Ölçümü

Antropometrik ölçümler kolay, hızlı, pratik olduklarından dolayı obezite tanısında sıklıkla kullanılırlar. Bunlar arasında en sık kullanılanı boya göre ağırlık, bel/kalça oranı, cilt kıvrım kalınlıkları ve vücut kitle indeksidir (18).

1) Boya göre Ağırlık

Yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve vücut ağırlığını içeren tablolardan yararlanılarak çocuğun boy yaşına uygun ağırlığı bulunur. Boyunun 50 persentilde olduğu yaşın 50 persentildeki ağırlığı o çocuğun ideal ağırlığıdır. Çocuğun ölçülen ağırlığının ideal ağırlığına oranlanması ile rölatif ağırlık saptanır. İdeal ağırlığın

ölçülen vücut ağırlığına oranlanıp 100 ile çarpınca ideal vücut ağırlık yüzdesi hesaplanır (18).

2) Bel / Kalça Oranı

Bel çevresi ölçümü çocuklarda santral obeziteyi göstermede duyarlıdır. Kostalarla iliak kemik arasındaki en dar bölgenin çevresi ve kalçaların en geniş yeri ölçülür. Bunların birbirine oranlanması ile bel kalça oranı hesaplanır. Tanıda bel çevresi persentilleri kullanılır(18).

3) Deri Kıvrımı Ölçümleri

Obezitede yağın büyük bir kısmı deri altında toplandığından deri kıvrım kalınlığı ölçümü iyi bir tanı kriteridir. Deri altı yağ dokusunu belirlemek için deri kıvrım kalınlığı triceps, biceps, suprailiak , subskapular bölgelerden kaliper adında alet ile ölçülür. Yaş ve cinsiyete göre referans değerler kullanılır. Bu yöntemi özel eğitilmiş kişiler tarafından yapılması gerekmesi nedeni ile kullanımı kısıtlıdır.

4) Vücut Kitle İndeksi (VKI)

Kilo durumunu değerlendirmek için en yaygın ve pratik olarak kullanılan araç vücut kitle indeksinin hesaplanmasıdır (Vücut ağırlığının boyun metre cinsinden karesine bölünmesi). Spesifitesi yüksek, sensitivitesi düşük bir yöntemdir. Yaşa ve cinse göre VKI persentilleri belirlenmiştir. Buna göre 95 persentilin üzerinde olan vakalar obez olarak değerlendirilir (18).

$$\text{Vücut kitle indeksi} = \text{Kilo (kg)} / \text{Boy}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

7. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar ve Komplikasyonlar

Obezite vücuttaki tüm sistemleri etkilediğinden dolayı neden olduğu bozukluklar sistemlere göre sıralanabilir (Tablo 1)(18).

Tablo 1 : Obeziteye eşlik eden hastalıklar ve komplikasyonlar

<i>Endokrin Sistem</i>	Tip 2 Diyabetes Mellitus Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı Kadınlarda fertilitede azalma, erken menarş, polikistik over hastalığı Erkeklerde azalmış testosteron ve oligospermi
<i>Kardiyovasküler Sistem</i>	Hipertansiyon, Dislipidemi Hiperkolesterolemi Hipertrigliseridemi
<i>Gastrointestinal Sistem</i>	Kolelitiazis, Hepatik Steatoz
<i>Pulmoner Sistem</i>	Obstruktif Uyku Apnesi Primer alveolar hipoventilasyon Pulmoner fonksiyon bozuklukları
<i>Nörolojik</i>	Psödötümör Serebri
<i>Kas İskelet Sistemi</i>	Gut, Femur başı epifiz kayması
<i>Dermatolojik</i>	Akantozis Nigrikans
<i>Artmış Mortalite</i>	Serebrovasküler Hastalık Koroner Kalp Hastalığı Kanser riski

8) Obezite ve Kardiyovasküler Sistem

Yapılan çalışmalarda çocukluk çağında başlayan obeziteye bağlı olarak serum trigliserid, kolesterol, LDL, VLDL seviyelerinde artma, HDL düzeyinde azalma, sistolik veya diastolik kan basıncında yükselmenin erişkin dönemde görülen kardiyovasküler hastalıkların nedeni olduğu ileri sürülmüştür .

a) Hipertansiyon

Sistolik ve /veya diastolik kan basıncının 95 persentilde veya üzerinde olması hipertansiyon olarak tanımlanır. Hipertansif çocukların %37'si obez veya fazla

kiloludur. Erkek adölesanda vücut kitle indeksinin her kg/m² artışında 0,8 mmHg kan basıncında artış, kızlarda 1,2 mmHg artış saptanmıştır. Ateroskleroz gelişimini kolaylaştıran faktörlerden biri hipertansiyondur. Hipertansiyon patogenezinde artan renal tübüler reabsorpsiyon, sodyum retansiyonu ile ekstrasellüler sıvı artışı, volüm yüklenmesi, aşırı gıda alımı, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, katekolaminlerin salınımında artış suçlanmaktadır. Plazma renin aktivitesinde artış, anjiotensin 2 ve aldosteron düzeyinde artış ile inflamasyonun vasküler disfonksiyona yol açması hipertansiyon patogenezinde rol alır (34). Obezlerde yüksek yağ ve karbonhidratlı gıdalarla beslenme ile sempatik sinir sistemi aktive olur ve katekolaminlerin salınımı artar. Artan katekolaminlerin etkisi ile kan basıncında ve kalp tepe atımı hızında artış olur (34).

b) Epikardiyal Yağlanma

İnsan anatomisinde epikardiyal yağ dokusu en fazla izlendiği yerler sırasıyla; sağ ventrikül serbest duvarı, sol ventrikül serbest duvarı, atriumların çevresi ve epikardiyal yüzeyden myokardiyuma doğru koroner arter dallarının adventisiasıdır (35). Perikard ile miyokardın duvarı arasında epikardiyal adipoz doku KVS hastalık için risk faktörüdür. EKO ile saptanan adipoz doku miktarı visseral adipoz doku ile ilişkilidir. Epikardiyal yağlanma insülin rezistansı, koroner arter hastalığı, karotis intima – media kalınlığı, arterial stiffness (sertlik) ile pozitif korele saptanmıştır (36). Fazla epikardiyal yağ bulunması ventriküllerin ağırlığını artırır ve tüm vücuda kan pompalanması için gereken eforu artırır. Epikardiyal yağ dokusunun pek çok değişik inflamatuvar mediatör oluşturduğunu bulmuşlardır. Mazurek ve arkadaşları insan epikardiyal koroner arterlerini çevreleyen dokularda TNF- α gibi inflamatuvar mediatörlerin bulunmasının vasküler inflamasyon artışına, apoptoz vasıtası ile plak instabilitesine yol açabileceğini öne sürmüşlerdir (37). Epikardiyal yağ dokunun, proaterojenik ve proinflamatuvar adipokinler salgılayarak koroner arter hastalığı ve metabolik sendrom sürecinde aktif olarak rol oynadığı saptanmıştır (38).

c) Kardiyak Fonksiyon Bozukluğu

Obez çocuklarda yapılan çalışmalarda diastolik disfonksiyon, sistolik disfonksiyon, egzersiz sonrası kardiyak fonksiyonlarında bozukluk saptanmıştır.

Diastolik disfonksiyona rağmen erişkinlerde yapılan pek çok çalışmada ejeksiyon fraksiyonu normal saptanmasına rağmen myokard kontraktilite anormallikleri doku doppler ile saptanmış (39). Obez kişilerin kardiyak debisi daha yüksek ve total periferik direnci daha düşüktür, bunun yanında kalp hızı genellikle değişmez. Yüksek kardiyak debi fazla yağ dokusu nedeni ile oksijen tüketiminde artmaya karşı geliştirilmiş bir adaptasyondur (40). Obezitede sol ventrikül dolum basıncı ve hacmi artarak sol ventrikül dilatasyonunu indükler. Sonuçta miyokard kitlesini artırarak adapte olur. Bu sürecin sonu sol ventrikül hipertrofisidir (41).

Sol ventrikül hipertrofi patogenezinde renin – anjiotensin- aldosteron sistemi de yer alır ve kilo azaltımı plazma renin aktivitesi ve aldosteron seviyesini düşürebilir (42). Obezitenin eksentrik hipertrofisi hipertansiyonun konsantrik hipertrofisi gibi diastolik dolum paterninde bozulmaya yol açar (40). Bozulmuş sol ventrikül kompliansının obez erişkin hastalarda konjestif kalp yetmezliği patofizyolojisinde önemli olduğu gösterilmiştir (4).

d) Dislipidemi

Yanlış beslenme alışkanlıklarına ve sedanter yaşam koşullarına bağlı olarak gelişen obezite ile birlikte kan lipid parametrelerinde de olumsuz değişiklikler meydana gelmektedir. Kan kolesterol düzeyi 150 mg 1 aşınca kardiyovasküler ve serebral hastalık riski ortaya çıkmaktadır (43). Yapılan çalışmalarda obez hastalarda kolesterol, trigliserid, LDL' nin arttığı, yüksek yoğunluklu lipoprotein azaldığı gösterilmiştir. HDL, kolesterolün perifer dokulardan karaciğere taşınmasında önemli rol üstlenir. Bu nedenle aterosklerozdan korunmada etkili bir faktördür. Obezite HDL düzeyini düşürürken egzersiz HDL düzeyini yükseltir (44).

LDL, kolesterolü karaciğerden perifer dokulara taşır, yeniden kolesterol sentezini düzenler. Plazmada LDL konsantrasyonunun artması sonucu bazı yerlerde birikme olur, en zararlı olan arteriyal plaklardaki kolesterol depolanması olup ateroskleroza yol açmaktadır. LDL'nin artması kronik kalp hastalığı riskini artırır (44). VLDL, karaciğerden sentez edilir, dolaşımdaki yağ asitleri veya karbonhidratlardan sentez edilen trigliseridleri içerir. Obezlerde fazla kilo alımı ile VLDL artar ve beraberinde LDL oluşumunda da artış olur. VLDL karaciğerde yapıldıktan sonra yağ dokusu ve kaslarda LDL kolesterole dönüştürülür (43).

Trigliserid, lipid protein kompleksleri biçiminde kolesterolle birlikte taşınır. Obezite ve hareketsizlik trigliserid düzeyini artırır. Yapılan çalışmalarda TG düzeyi obezlerde önemli derecede yüksek saptanmıştır (44). Lipoprotein (a) , karaciğerde sentezlenir, majör lipid içeriği kolesteroldür. Çalışmalar lipoprotein(a) nın aterogeneze kolesterol tutulumu yoluyla direk olarak ve fibrinolizi inhibe ederek indirek olarak rol oynadığını göstermiştir (44). Yapılan birçok çalışmada erişkin ve çocuklarda dislipidemi ile ateroskleroz oluşumu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Hacıhamdioğlu ve ark 2011, Litwin ve Niemirska 2009, Fang ve ark 2010, Şimşek ve ark 2010)(45). Ayrıca yapılan çalışmalarda, HDL kolesterolün 35 mg/dl'nin altında olması, total kolesterolün 200 mg/dl'nin ve LDL kolesterolün de 130 mg/dl'nin üzerinde olması kardivasküler hastalık gelişimi için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (46)

e) Obezitenin Vasküler Yapı ve Disfonksiyon Üzerine Etkisi

1) Adipozite

Adipoz doku endokrin organdır. Adiponektin yağ dokusunun salgıladığı bir plazma proteindir. Adiponektin plazmada glukoz, trigliserid, serbest yağ asidlerinin temizlenmesini sağlar. Adiponektin hasarlı damarların duvarında birikerek aterogeneze sürecinde önemli olan inflamatuvar mediatörlerin olumsuz etkilerini engeller. Adiponektin düzeyi obezlerde azalmıştır (47). Adipokinlerin anormal üretimi obezite ilişkili komorbiditelerin patogenezinin temelini oluşturur. Obezitede regülasyonu bozulur. Obezitede TNF alfa, IL-6 proinflamatuvar faktörlerde artış saptanmıştır. Özellikle IL-6 insan aterosklerotik plaklarda belirgin artışa yol açar. Obez çocuklarda artmış anjiotensinojenin vazokonstriktör etkisi, ICAM-1, VCAM-1 artışı sonucu oksijen kaynaklı serbest radikalde artış ve vasküler doku hasarına yol açar.

2) İnflamasyon

KVS disfonksiyon ile ilişkili bulunan proinflamatuvar mediatörlerde obezitede artış olduğu saptanmıştır. İnflamatuvar process ve oksidatif stres kardiyovasküler sistem sağlığını olumsuz etkiler. Ostrow ve ark. , ürin 8 isoprostane ve hidrojen peroksid düzeyleri obez çocuklarda yüksek olduğunu saptamıştır (35). Yapılan başka bir çalışmada obez çocuklarda high sensitif CRP ile yüksek kan basıncının karşılaştırılmış. Hs-CRP düzeyleri ile bel kalınlığı ve VKI >97p arasında anlamlı ilişki

saptanmış olup sonuçta gelişen aterosklerozda risk faktörü olarak bu markerların kullanılabilceği vurgulanmıştır (48).

3) İnsülin direnci

İnsülin direnci, insüline normalde yanıt veren yağ, karaciğer, iskelet kası, kalp kası gibi hedef organlarda insülinin sinyal yolunda yetersizlik olması, biyolojik yanıtın olması için daha fazla insülin gereksinimi olma hali olarak tanımlanmıştır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgı artışı ile metabolik durum kompanse edilmeye çalışılır. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeyi de normale göre 1,5- 2 kat yüksek bir seviye oluşur (49). Obezlerde insülin direncinin oluşumunda insülin reseptör sayısında azalma, postreseptör düzeyinde bozulma ile glukoz taşıyıcılarından GLUT-4'ün azalması da rol oynar. Etkili diğer faktörler artan serbest yağ asitleri, TNF ve resistindir. İnsülin direnci glukoz intoleransı ve tip 2 DM' e dönüşür (50). İnsülin direncinde bir yandan plazma lipoprotein lipaz aktivitesi azalıp plazma trigliseridleri artarken, bir yandan da karaciğerde lipoprotein lipaz aktivitesinin artması nedeni ile HDL'nin yıkımı hızlanmaktadır. İnsülin direncinde plazma serbest yağ asitleri konsantrasyonu artar, serbest yağ asitleri karaciğerde trigliserid birikmesini uyarır (51). Yapılan çalışmalarda insülin direnci endotelial disfonksiyon ve erken ateroskleroz ile ilişkili saptanmış. İnsülin direnci olan obez çocuklarda tip 2 DM gelişimi olduğu görülmüş ve insülin direncinin KVS hastalık için yüksek risk faktörü olduğu belirtilmiştir (35)

4) Anormal Lipid Profili ve Homosistein

Obezite sıklığında artış, doymuş yağ ve kolesterol tüketimi ile birliktedir. Cruz'un 128 obez çocukla yaptığı bir çalışmada hipertrigliseridemi %26, düşük HDL düzeyi %67 oranında saptanmıştır ve vücut kitle indeksi ile total kolesterol düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (43). LDL ve homosistein düzeyinin artması NO biyoyararlanımında değişiklik, endotelial disfonksiyona yol açar (34).

5) Karotid İntima Media Kalınlığı

Aortik intima media ve karotid intima media kalınlığı KVS risk faktörleri olarak ateroskleroz progresyonunun indirek kanıtıdır. Subklinik aterosklerozun yapısal markerıdır. CIMT değerlendirmesi, aterosklerozun sensitif klinik markerı olup KVS morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Obezitenin ağırlığı ve vücut yağ dağılımı CIMT gelişimine katkıda bulunur. Çocukluk çağında LDL ve vücut kitle indeksinde artış, 33-42 yaşlarında CIMT için prediktif değer taşır (39).

Yapılan çalışmalarda otopsi serilerinden elde edilen elde edilen bulgular aterosklerotik hastalıkta ana hedef olan aorta ve koroner arterler gibi vasküler yapılara obezitenin varsayılan etkilerini ortaya çıkardı (39).

B) ADRENOMEDULLİN

a) Moleküler Özelliği

İnsan adrenomedullini (ADM) 52 aminoasit içerir, 16 – 21. aminoasitler arasında bir disülfid bağı ve tiroizine bağı karboksiterminaline sahiptir. Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ile benzer olması nedeni ile kalsitonin /CGRP/amilin ailesine katılmıştır. Preproadrenomedullin 185 aminoasitten oluşur ve 21. aminoasidine bağı N- terminaline sahip büyük bir prekürsördür. Kalan 21 N-Terminal sinyal peptidi ayrılır ve 164 aminoasit olan proadrenomedullin oluşur. Proadrenomedullinden immatür ve inaktif adrenomedullin ve eş zamanlı plazmada enzimatik amidasyon ile ADM meydana gelir. Gen lokusu 11. Kromozomda yerleşmiştir(52).

b) ADM reseptörleri

En iyi bilinen CGRP/ADM reseptör kompleksi ‘kalsitonin reseptör benzeri reseptör’ (CRLR) dir. Bu reseptörün fonksiyonel olabilmesi için hücre membranında basit membran yapı proteinleri şeklinde bulunan ‘reseptör aktive düzenleyen protein’ (RAMP) adı verilen bir proteine ihtiyacı bulunmaktadır. RAMP lar tip 1, 2, 3 olmak üzere 3 tiptir. CRLR/RAMP1 kompleksi CGRP reseptör özelliği, CRLR RAMP2 ve RAMP 3 ise ADM reseptör özelliği göstermektedir. ADM’nin postmembran sinyal iletiminde görevli proteini ‘reseptör komponent protein’ olup bu da CGRP sinyal iletimi özelliği taşımaktadır. Böylece ADM ve CGRP’nin fonksiyonel reseptör kompleksinde CRLR, RAMP proteinleri yer aldığı kabul edilmektedir (53).

Adrenomedullin hedef hücrede primer ikinci haberci olarak cAMP yolağını kullanır, bunlar cGMP/NO aktivasyonu, inositol trifosfat aktivasyonu, ATP duyarlı K kanal aktivasyonudur. Adrenomedullin , NO/cGMP yolağı üzerine vazodilatör etkisi ile birlikte antiproliferatif, anti apopitotik aktivite ve oksidatif stres düşürücü etkileri de yapmaktadır. (53)

c) ADM metabolizması ve etkileri

Oksidatif stres , proinflamatuvar sitokinler (TNF ve IL-1) , anjiotensin II , endotelin I gibi uyaranlarla adrenomedullin üretiminin arttığı görülmektedir. Hipoksinin adrenomedullin sekresyonunu hem in vitro, hem de in vivo ortamda artırdığını gösterilmiştir. Hiperglisemi protein kinaz C bağımlı yolak üzerinde vasküler adrenomedullin üretimini artırmaktadır (54). Dolaşımdaki adrenomedullin 20 dakikalık kısa bir yarı ömre sahip olup hızlıca metabolize edilmektedir. Adrenomedullin glomerüllerden filtre olup proksimal tübül fırçamsı epitelinde bulunan nötral endopeptidaz enzimi tarafından metabolize edilir. Adrenal medulla, kalp, akciğer, böbrek, pankreas adacık hücreleri, endotel, düz kas hücreleri, SSS (paraventriküler nukleus) , hematolojik sistem (makrofaj, lenfosit), deri (dermal epitelyum, keratinosit) , solunum sistemi (bronşial epitelyum, kolumnar epitelyum) gibi çeşitli dokularda sentez edildiği gösterilmiş.

Adrenomedullinin çeşitli sistemlere etkileri alt başlıklar halinde verilmiştir.

1) Adrenomedullin ve Kardiyovasküler Sistem

Sistemik adrenomedullin uygulaması periferik vasküler direnci düşürerek kan basıncını düşürür. Afterload düşüşüne bağlı olarak kardiyak output artar. Refleks taşikardi oluşur. Vasküler düz kas hücrelerinde cAMP'yi artırarak endotelden bağımsız vazodilatör etki yaptığı düşünülmektedir. Endotelyal NO aktivitesini artırır, vazodilatasyon sağlar. Adrenomedullinin kardiyomiyositlerde protein sentezini, kardiyak fibroblastların proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir(55). Adrenomedullinin plazma konsantrasyonunun çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda arttığı gözlenmiştir. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda, aterosklerozda, miyokard infarktüsü sonrasında, sol ventrikül hipertrofisinde normalden yüksek bulunmuştur (56). Hipertansiyonda adrenomedullinin artması, natriüretik ve vazodilatatör etkileri ile miyokardiyal yüklenmeyi azaltır, miyokardiyal hipertrofiyi sınırlandırır.

Ateroskleroz plağında da tespit edilen adrenomedullinin aterogenezi inhibe ettiği ve bu etkisinde vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunun migrasyonunu ve endotel hücre apoptozisini inhibe etmesinin, ayrıca antiinflamatuvar etkisinin rol oynadığı düşünülmektedir (57).

Yapılan çalışmalarda adrenomedullinin vazodilatator ve antioksidan etkisi ile metabolik sendromdaki KVS komplikasyonları engellenebileceği öngörülmüştür (58). Kardiyovasküler hastalıklarda suçlanan inflamasyon ve oksidatif stres patogenezinde rol oynayan yüksek lipoprotein a ve okside LDL seviyeleri ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmış, bu antioksidan peptidin aterosklerozu önlemede ve tedavide kullanılabileceği iddia edilmiştir (59).

2) Adrenomedullin ve Endokrin Sistem

İnsülin üreten beta hücrelerinde adrenomedullin reseptörleri bulunmaktadır. Antiadrenomedullin uygulanması ile insülin sentezinin arttığı gösterilmiştir (60).

3) Adrenomedullin ve Santral Sinir Sistemi

Periferik hipotansif etkisinin tersine santral uygulandığında kan basıncı ve kalp hızının artırdığı ileri sürülmektedir (61). Adrenomedullin serebral endotelial hücreler , serebral vasküler düz kas hücreleri, perisitler, koroid pleksus hücreleri, astrosit ve nöronlardan salgılanmaktadır. Adrenomedullin serebral vazodilatasyon yaparak serebral kan akımını artırır. Vazodilatasyon etkisi cAMP üzerinden ve NO üretimini artırarak yapmaktadır (62).

4) Adrenomedullin ve İnflamasyon

Antiinflamatuvar ve pozitif inotropik özellikleri ile vazodilatatör etkisi sayesinde dokuların hipoksik hasarını sınırlandırarak doku perfüzyonunda yararlı olabileceğini düşündürmüştür (63). Adrenomedullin inflamatuvar faktörlerden TNF alfa, IL-6, IL-8, IL-18 , NO ve MIF 1 azaltarak antiinflamatuvar etkinlik göstermektedir. IL-2 ve IFN γ salınımı azaltır. Makrofajlarda PPAR γ ekspresyonunu azaltarak antiinflamatuvar etkinlik sağlar (64).

C) COPEPTIN

Arginin vazopressin (AVP), plazma osmolalitesinde artma ve kan volümünde azalmaya yanıt olarak nörohipofizden salınan antidiüretik hormondur. Böbreklere antidiüretik etkilidir, vazokonstriktiftir. Pankreas Langerhans adacık hücrelerden insülin ve glukagon salınımı, ön hipofizden ACTH salınımını sağlar. AVP -20 'de bile unstabildir, hızlı bir şekilde degrade olur. Pratik yöntemlerle düzeyi ölçülemez (65).

Copeptin lösünden zengin kor segmentine sahip glikozillenmiş 39 aminoasitlik uzun bir peptittir. Copeptin AVP'ye kıyasla yapısal olarak oldukça stabildir. Oda ısısında günlerce stabil olarak kalır. Genel olarak yapılan çalışmalarda hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda AVP ile copeptin arasında güçlü bir ilişki saptanması nedeni ile AVP sistemini değerlendirmede ideal bir marker olduğu düşünülmektedir. Copeptin plazma konsantrasyonları ile AVP üretimi yakın benzerlik tespit edilmiş ve Copeptinin kortizole göre endojen stres seviyesini daha iyi yansıttığı gösterilmiştir (65).

Copeptin ve Kardiyovasküler Sistem İlişkisi

Kalp yetmezliği, akut koroner sendrom gibi kalp hastalıklarında kardiyak outputun azalması, stres yanıtının artması, copeptin salınımında artışa yol açar, bu durum miyokardial remodelling, hastalık progresyonunda artış, insülin rezistansı, mikroalbuminüriye neden olur. Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda artan AVP konsantrasyonun kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gösterilmiş ve hastaların prognozunun tayininde takip parametresi olarak copeptin kullanılmasının daha uygun olacağı önerilmiştir. Kronik kalp yetmezliği ile birlikte yüksek copeptin seviyeleri olan hastaların uzun dönem takiplerindeki prognozunun, düşük plazma copeptin seviyesi olan hastalara göre daha kötü olduğu gösterilmiştir. Stoiser ve arkadaşları plazma copeptin değerleri ile, Brain Natriüretik Peptit (BNP) (standart kalp yetmezliği takip biyomarkeri) ölçümlerinin birlikte değerlendirmesinin prognostik takipte daha faydalı olacağını önermişlerdir (66).

Yüksek copeptin düzeyleri yağ alımı, düşük fiziksel aktivite ve düşük sosyoekonomik durum ile ilişkilidir. Bulgulara göre metabolik sendromda arginin vazopressinin artmış aktivitesi metabolik sendrom tedavisinde ve KVS hastalığından korumada önem taşımaktadır. Copeptinin metabolik sendrom gibi kardiyometabolik

hastalıklarda umut verici marker olduğu, bu tür hastalar erken tanı ve tedavisinin sağlanması için ek bir rehber olduğu vurgulanmıştır. Akut Miyokard İnfarktüsü (AMİ) geçiren ve copeptin değerleri yüksek olan hastaların ölüm riskinin, düşük olanlara göre dört kat daha fazla olduğu BNP ve copeptinin birlikte kullanımının daha yararlı olabileceği önerilmiştir . Sonuç olarak, copeptin AVP prekürsörünün stabil bir parçasıdır. Copeptin ölçümleri rutin uygulamalarda direkt tesbit edilemeyen AVP'nin plazma konsantrasyonlarını yansıtan ve klinikle ilişkisi olan bir biyogöstergedir (67).

Kronik psikososyal stres, insülin rezistansı /metabolik sendrom ile ilişkisine yol açan uyanılardan biridir. Bu stres, hipotalamopitüiter adrenal aksın AVP tarafından aktive edilmesine yol açar. AVP ayrıca direk olarak adrenal korteks hücreleri üzerinde V1a reseptörleri aracılığı ile kortizol salınımını uyarır. Kortizol glukagon sekresyonunu ve glikojenolizi stimüle eder. Bu da daha yüksek kan şekeri ile sonuçlanır. Kortizol stres ilişkili aşırı yeme davranışını da uyarır. AVP aynı zamanda epinefrin düzeylerini artırarak için adrenal medulladaki kromafin hücrelerini V1B reseptörleri aracılığı ile uyarır. Bu da karaciğerde glikojenolizi sağlayarak hiperglisemiye yol açar.

D) BNP

1988' de beyin dokusundan izole edilen BNP, natriüretik peptid ailesinin bir üyesidir. Diğer üyeler atriyal natriüretik peptid (ANP) , C-tipi natriüretik peptid (CNP) ve Dendroaspis natriüretik peptid (DNP) 'dir (69). Dolaşımdaki BNP' nin majör kaynağı kardiyak miyositlerdir. Hem ANP hem de BNP salınımı için asıl uyarıcı duvar gerilimidir (wall stress). Depolanma yeri atriyum ve ventrikül olan atriyal natriüretik peptidten farklı olarak BNP' nin ana kaynağı ventriküllerdir. Bu da BNP'yi ventrikül bozukluklarının belirleyicisi olarak diğer natriüretik peptidlere göre daha duyarlı ve özgül kılmaktadır (70).

BNP'de bulunan 17 aminoasit yapısı iki sistein aminoasidi arasında oluşmuş disülfid bağı ile oluşmaktadır. İnsan BNP geni, 1. kromozomun üzerine kodlanmıştır, 108 aminoasit içerir ve pro-BNP olarak adlandırılan pro-hormon şeklinde sentez edilir (70).

Ventrikül hücrelerinden, daha az oranda atrial kardiyak miyositlerden artmış volüm ya da basınca ikincil olarak salgılanır. Natriüretik peptidler natriürezis, diürezis

ve renin- anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibisyonu ile ekstrasellüler sıvı hacmini azaltırlar. Damarlarda vazodilatasyon yaparak kan basıncını ve ventrikül ön yükünü azaltırlar. Miyokardiyal iskemi ve hasar sonrası miyokardiyal proliferasyonu ve hipertrofik cevabı sınırlarlar. Atrial natriüretik peptid 3 dakika, BNP 20 dakika, N terminal ProBNP (NT proBNP) ise BNP den farklı olarak nötral endopeptidazlarla yıkılmadığından 2 saatlik yarı ömre sahiptir (70). BNP'nin A tipi reseptörlere bağlanarak, intrasellüler siklik guanil-mono-fosfat (c-GMP) artışına yol açtığı gösterilmiştir. Böylece biyolojik etkileri diürezis, vazodilatasyon, renin ve aldosteron yapımının inhibisyonu, kardiyak ve vasküler miyosit growth faktör yapımını azalttığı gösterilmiştir (71). Damar duvarı düz kasında gevşeme yaparak arteriyel ve venöz dilatasyona neden olur. Bunun sonucunda kardiyak ard ve ön yük azalır. Kardiyak miyositlerde gevşemeye neden olur ve miyokartta fibrotik ve proliferatif süreci önler. Antimitojenik etkilerinden dolayı ateroskleroz, hipertansiyon, restenoz gibidamar duvarını etkileyen patolojilerde proliferasyonu modüle edici etkisi olduğuna inanılmaktadır (72). ANP ve BNP'nin en önemli özelliklerinden birisi kardiyak preloadı refleks tasikardi oluşturmada azaltmasıdır. Bu azaltma muhtemelen vagal stimulusla, santral sinir sisteminden sempatik uyarımın supresyonuyla ve otonomik sinir uçlarından katekolamin salınımının azalması yoluyla olmaktadır (73). Günümüzde BNP kardiyak disfonksiyonun en sensitif ve spesifik göstergesi olarak kabul edilmektedir (72). Aynı zamanda BNP'nin plazma konsantrasyonu, miyokardiyal infarktüs, dilate kardiyomiyopati ve valvuler kalp hastalıklarda sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDG) ve sol ventrikül sistol sonu çapı (LVSDG) ile doğru orantılı iken, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) ile ters orantılıdır (74). BNP'nin tanı ve risk sınıflamasında önemli bir belirteç olarak tespit edilmesinden sonra akut koroner sendrom ile kalp yetmezliğinde ilaç dozlarının ve tedavinin takibinde ve ilaç tedavisinin başarısının değerlendirilmesinde yararlı olabileceği bildirilmiştir (75).

E) EKOKARDİYOGRAFI

Ekokardiyografi klinik kardiyoloji de kolay uygulanabilir, tekrar edilebilir, hastaya acı vermeyen, ucuz, teşhis ve takipte hızla sonuca götüren non-invaziv bir tanı yöntemidir. Ekokardiyografi ile kalbin M-mod, 2 boyutlu (2D) ve Doppler tekniği ile görüntülenmesi sağlanır (76). Ekokardiyografi cihazları ile M-mode, iki boyutlu eko,

Doppler ve renkli akım Doppler ekokardiyografiyi teknikleri kullanılabilir. Diğer bir Doppler ekokardiyografi yöntemi olan doku Doppler görüntüleme (DDG) ile miyokart dokusunun hızı ve miyokardiyal deformasyonun derecesi ölçülebilmektedir. Bu ölçümler ile sistolik ve diyastolik fonksiyonlar değerlendirilebilir (77).

1) M-mod İnceleme

Parasternal, apikal, subkostal, suprasternal görüntüleme pencerelerinden iki boyutlu inceleme ile ekokardiyografik incelemeye başlanmaktadır (77).

Kalbin morfolojik ve fonksiyonel durumu 2D ekokardiyografi ile incelenir. Kalbe ait çap, alan, hacim gibi kantitatif ölçümler 2D eko ya da iki boyutlu yardımı ile sağlanan M-mode görüntülerden elde edilir. Aynı zamanda 2D ekokardiyografi, Doppler ve renkli akım Doppler incelemeleri için temel görüntülemeleri sağlar (78).

Kardiak kontraksiyonda yayılan dalgaların vertikal eksendeki hareketinin kaydedilmesi “M (Motion) mode ekokardiyografi”yi oluşturur. Horizontal (X) eksenini zamanı; vertikal (Y) eksenini ise dokuların göğüsten uzaklığını ölçer. Kesitsel olarak kalp yapılarını gösterir ve kalp yapılarının lineer ölçümlerinin yapılmasında daha çok kullanılan bir yöntemdir (79). Kardiyak boyutların (boşluk çapları, septum ve duvar kalınlıkları) ölçülmesinde, sistolik işlevlerin bütün olarak değerlendirilmesinde standart bir yöntem olmasına karşın yapısal kalp bozukluklarını belirlemede yetersiz kalmaktadır (79).

Sol Ventrikül (LV) Sistolik İşlevleri

LV sistolik işlevleri kısalma fraksiyonu (KF) , ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve sistol zaman aralıkları ile değerlendirilir (79).

a) Ejeksiyon Fraksiyonu

Kalp kasılması ile sol ventrikül volümünde olan değişikliği yansıtır. Aşağıdaki formül ile hesaplanabilir:

$$EF (\%) = \frac{(LVEDG)^3 - (LVSDG)^3}{(LVSDG)^3} \times 100$$

Normal ortalama EF %74 olup, alt ile üst sınırları %64 ve %83'dür (79).

b) Kısalma Fraksiyonu

Ventrikül performansının değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemdir. Klinik olarak sistolik çap değişim yüzdesi olarak ifade edilebilir. Ortalama normal değeri %36 olup, alt ve üst sınırları %28 ile %44'dür. Kompansasyonun azaldığı durumlarda (ör. basınç yüklenmesi, primer miyokardial bozukluklar, doksorubisin kardiyotoksitesisi) kısalmır (80). Aşağıdaki formül ile hesaplanabilir:

$$KF (\%) = \frac{LVEDG - LVSDG}{LVSDG}$$

2) İki Boyutlu Ekokardiyografi

Ses kaynağı sesi yelpaze gibi genişleyen üçgen bir alana doğru yayarsa, titreşimler bir kesit düzeyi oluşturur ve buradaki her dokudan yansıyan dalgalar ekranda resim gibi görülür. En ve boy gibi iki boyut olduğundan "İki boyutlu ekokardiyografi" denir. Böylece kardiyak yapılar kesitsel ve iki boyutlu olarak görüntülenir. Yapısal kalp defektlerinin tanınmasında, damar ve kapak çaplarının belirlenmesinde yararlanılır (76)

3) Doppler Ekokardiyografi: Doppler ekokardiyografi; gönderilen ultrason sinyallerinin hareket eden objelerden yansıması sırasında frekanslarda olan değişikliklerin ölçülmesi prensibine dayanır. DDG' de inceleme sırasında elde edilen zaman aralıklarına göre sistolde; IVCT (izovolemik kontraksiyon zamanı), S dalgası (sistolik dalga) , IVRT (izovolemik relaksasyon zamanı) diyastolde ise E dalgası (erken diyastolik, myokardiyal hız) , diyastaz, A dalgası (geç diyastolik miyokardiyal hız) ölçümleri elde edilir (80).

a) Transmitral Akımın Pulsed Wave Doppler Analizi

Apikal dört boşluk yaklaşımıyla sol ventrikül giriş yoluna, tercihen mitral kapağın hemen proksimaline mitral anulusu hizasına, giriş akımı paternini elde etmek amacıyla algılayıcı yerleştirilir. Mitral kapağa ait Doppler akım örneğinde şu ölçümler yapılmaktadır:

- E dalgasının hızı (m/sn). : Erken diyastolik akım zirve hızı
- A dalgasının hızı (m/sn). : Geç diyastolik akım zirve hızı
- E/A: Erken ve geç diyastolik akım hızlarının oranı
- Yavaşlama zamanı (DZ) : Erken diyastolik akım hızının zirve yaptığı nokta ile bu akımın sonlandığı nokta arasındaki süre (sn).

— Sol ventrikül izovolemik gevşeme zamanı (IVRT): Sol ventrikül ejeksiyonun bitiminden (aort kapağının kapanması). mitral kapağın açılıp erken doluşun başlamasına kadar geçen süre (sn) (81). Günümüzde ekokardiyografinin bir parçası olan doku Doppler ile yapılan başlıca değerlendirmeler:

b) Miyokardiyal Relaksasyonun Değerlendirilmesi

Mitral annulusun erken diyastolik hızı (E) sol ventrikül miyokardiyal relaksasyonunun iyi bir göstergesi olup, miyokardiyal diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca sol ventrikül kompliyansı ve dolum basıncı tahmininde de önemli bir bulgudur (77).

c) Prognozu Gösterme

E/E' oranı ile LV dolum basınçları tahmin edilebilir. Yüksek LV dolum basınçlarının yüksek oranda morbidite ve mortaliteye yol açması nedeniyle, artmış E/E' oranı bize hastalıkta kötü prognozu işaret edebilmektedir (77).

d) Bölgesel ve Global Sistolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Doku Doppler ile ölçülen sistolik annuler hızın (S) , sol ventrikül global sistolik fonksiyonunu yansıttığı ortaya konmuştur (82). Mitral annulusun sistolik hareketinin boyutu, LV sistolik fonksiyonu ve atım hacmi ile koreledir. Dilate kardiyomiyopati, hipertrofik kardiyomiyopati, valvüler kalp hastalığı veya hipertansif kalp hastalığı bulunan hastalarda da S değerleri düşük bulunmuştur (82).

e) Duvar Kalınlıklarının Değerlendirilmesi

Ventrikül duvarı çeşitli nedenlere bağlı olarak kalınlaşabilir. Bunlar arasında LV hipertrofisi, hipertrofik kardiyomyopati, infiltratif kardiyomyopati, restriktif kardiyomyopati gibi durumlar sayılabilir. DDG ile miyokardiyal relaksasyonun değerlendirilmesi, normal sporcu kalbi ile diğer hastalıklara bağlı miyokardiyal relaksasyon bozukluğunun ayırt edilmesini sağlamaktadır (82).

f) Diyastolik Fonksiyonların Ekokardiyografik Değerlendirilmesi

Mitral annulusun longitudinal hareketi, miyokardiyal relaksasyonun hızını yansıtmaktadır. Doku Doppler görüntüleme ile mitral annulus hızının kaydedilebilmesi ve DDG diyastolik fonksiyonun ekokardiyografik olarak değerlendirilmesinde esas kriter haline gelmiştir (82).

1) Diyastolik Fonksiyon Değerlendirilmesinde Mitral Akım Hızlarının Ölçümü

Diyastolik doluş sıklıkla mitral pik akım hızları olan erken hızlı doluş velositesi(E), geç doluş velositesi(A) ve E/A oranı göz önüne alınarak sınıflandırılmaktadır.

2)Diyastolik Fonksiyon Değerlendirilmesinde Mitral Annulus Velositelerinin Ölçümü

Mitral annulus hareketleri M mod ekokardiyografi ile değerlendirilebilmekle birlikte, bir başka değerlendirme yöntemi DDG ile mitral annulus longitudinal velositelerinin kayıt edilmesidir. Bu velositeler, apikal dört boşluk görüntüsünde mitral annulusun medial veya lateral kısmına 2-5 mm örnek hacmin yerleştirilmesiyle ölçülmektedir. Sistolik (S'), erken diyastolik (E') ve geç diyastolik (A') velositeler kayıt edilir. İlave olarak izovolumetrik ve mid-diyastolik velositeler de kayıt edilebilir (82). E' velositesi miyokardiyumun gevşemesini yansıtmaktadır. Bozulmuş miyokardiyal relaksasyonu olan hastalarda E' velositesi azalır ve ön-yük artışında normal şahıslardaki olan kadar artış göstermez. Bu nedenle E' velositesindeki azalma diyastolik disfonksiyonun en erken gelişen göstergesidir (82).

3) Diyastolik Fonksiyon Değerlendirilmesinde Sol Atriyum Hacim Ölçümü

Sol atrium (LA), pulmoner venler ile LV arasındaki bağlantıyı sağlar ve LV diyastolik doluşunu yansıtmaktadır. LA çapı parasternal uzun eksen görüntülerinden sistol sonunda ölçülür. Mitral akım velosite değişiklikleri anlık doluş basınç değişikliklerini yansıtırken, LA hacmi uzun süredir var olan diyastolik disfonksiyonu yansıtmaktadır. Bununla birlikte LA hacmi, atriyal fibrilasyon, kalp yetersizliği, inme ve ölüm gibi gelişebilecek kardiyovasküler olayları öngörmektedir (82).

4) Diyastolik Disfonksiyonun Derecelendirilmesi (Diyastolik Doluş Paterni)

Mitral giriş akım örneklerinin pulsed wave Doppler ile kaydı ile diyastolik doluş patternleri oluşur. Kardiyak hastalıkların çoğunda diyastolik disfonksiyon, bozulmuş relaksasyon şeklinde başlamaktadır (82).

Normal Diyastolik Doluş Paterni: Miyokardiyumun relaksasyon ve kompliyans oranları yaşla birlikte değişmektedir. Bu nedenle farklı yaş gruplarında farklı diyastolik doluş paternleri beklenmektedir. Genellikle $E/A >1$, Deselerasyon Zamanı (DT) 200 ± 40 msn'dir (82).

5) Sistolik Fonksiyonların Ekokardiyografik Olarak Değerlendirilmesi

Kalbin sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesini sağlayan pekçok ekokardiyografik değişken vardır. Bunların arasında fraksiyonel kısalma, ejeksiyon fraksiyonu, atım hacmi, kardiyak indeks, mitral anülüs ve miyokardiyumun sistolik doku velositesi, doku tracking ve bölgesel duvar hareket analizi bulunmaktadır (82).

6) Miyokardiyal Performans İndeksi (MPI)

Miyokardiyal performans indeksi (Tei indeksi), ilk kez Tei ve arkadaşları tarafından, 1995 yılında uygulanmıştır (83). Toplam sistolik zaman süresinden, ejeksiyon zamanının çıkarılması ve bulunan değer in ejeksiyon zamanına (ET) bölünmesi ile elde edilir. Toplam sistolik zaman süresi, izovolemik kontraksiyon süresi (İVCT) , ejeksiyon zamanı (ET) ve İVRT'nin toplamına eşittir. Normal MPI 0,4'ün altındadır. Progresif artan değerler, kötüleşen ventrikül işlevlerinin göstergesidir (83).

7) Karotis İntima Media Kalınlığı(CIMT)

Karotis arter hastalığının sıklığı yaş ve kardiyovasküler risk faktörlerine bağlı olarak artmaktadır. Belirgin karotis arter darlığı, inme ve diğer serebrovasküler olayların gelişimi ile yakından ilişkilidir (84). CIMT ölçüm tekniğini standardize etmek amacıyla Amerikan Ekokardiyografi Derneği tarafından bir protokol yayımlanmıştır. Karotis arterlerin iki boyutlu görüntülemesinde, damarın transdüsere yakın olan anterior duvarı, lümen ve transdüsere uzak olan posterior duvarı ayırt edilebilir. Uygulama için kullanılması önerilen transdüser lineer ve frekansı en az 7 MHz olmalıdır. CIMT değerlendirmesi için önerilen bölge, AKA'nın 1 cm'lik distal bölümü ve arka AKA duvarıdır. Ancak, özellikle karotis plaklarının net olarak değerlendirilmesi ve gözden kaçmaması için, AKA ve İKA'nın ön ve arka duvarları taranmalıdır. Karotis arter plakları öncelikle, bulbus ve İKA segmentlerinde oluşmaktadır. B-mod inceleme sırasında artefaktların oldukça yanıltıcı olabileceği akla getirilmeli ve arter lümeninin doluşunu net görebilmek için renkli Doppler görüntülemeden faydalanılmalıdır. En uygun ölçüm için, öncelikle AKA'nın ön ve arka duvarlarının lümen-intima ve media-adventisya sınırları, her iki duvarda çift çizgi olacak şekilde görüntülenmelidir. Her iki AKA'dan yapılacak, arka duvara ait CIMT değerlerinin ortalaması alınmalıdır (84).

8) Epikardiyal Yağ Doku Ölçümü

Epikardiyal yağ dokusunun, yüksek-hızlı BT ve MRI ile kolaylıkla görüntülenmesi mümkün olmasına rağmen, bu metodların yağı görüntülemeye yaygın olarak kullanımı pratik değildir. Iacobellis ve arkadaşları epikardiyal yağ dokusunun direk olarak saptanması için ekokardiyografi kullanılmasını önermişlerdir. Epikardiyal yağ kalınlığı her iki parasternal uzun aks ve kısa aks görüntülerinden sağ ventrikül serbest duvarı üzerinde ölçülür. Epikardiyal yağ kalınlığının oblik olarak ölçülmediğini garanti etmek için görüntüleme sınırlamaları kullanılır. Ölçümler uzunlamasına ışıklı gösterge oryantasyonu ile tüm 'iki boyutlu' görüntülerden elde edilen 'm mode strip' lerle de yapılabilir. Herhangi bir bölgedeki maksimum değerler ölçülerek ortalama değerler dikkate alınır. Epikardiyal yağ dokusu ekosuz veya çok büyükse hiperekoik alan olarak görünür. Sağ ventrikül serbest duvarı üzerindeki yağ dokusunun ekokardiyografik ölçümleri epikardiyal yağ dokusunun MRI ölçümleri ile yüksek güvenilirlik göstermiştir (85,86).

F) EFOR TESTİ

Egzersiz testi, miyokard iskemisini araştıran, kardiyovasküler fonksiyon ve fiziksel iř kapasitesini değerlendiren çok yararlı bir klinik tanı metodudur. Test, akut olarak gerçekleştirilen sınırları çizilmiş bir efor sırasında tüm vücudun özellikle de kalbin efora karşı oluşturduğu cevabını gösterir. Tanı, prognoz ve fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmedeki önemli katkısı vardır. Egzersiz laboratuvarlarında ergometrik bisiklet protokolleri vardır fakat bu ekipman yaygın değildir. Treadmil protokolu iyi standardize edilmiştir. Yaygın olarak kullanılır. Her 3 dakikalık basamaklarda treadmillin hızı ve eğimi artırılır, egzersiz seviyesi yükseltilir (79).

a) Egzersiz kapasitesi

Egzersize karşı kardiyovasküler sistemde oluşan ilk cevap, vagal tonusun azalmasına bağlı olarak ortaya çıkan kalp hızındaki artıştır. Bunu, sempatik sistem aktivitesinin artışına bağlı olarak salınan katekolaminlerin etkisiyle sürdürülen kalp hızı artışı takip eder (87). Hedef hıza ulaşma süresi değerlendirilir. Maksimum kalp hızının %80'ine ulaşma amaçlanır (79).

Maksimum kalp hızı obezlerde ve sedanter hayat srdrenlerde daha düşüktür. Efor testinde hedef kalp hızı için aşağıdaki formül kullanılmaktadır (79).

Hedef kalp hızı, Maksimum Kalp Hızı (vuru/dakika) = 220-yaş (yıl)

Hastaları pratikte değerlendirmek ve objektif kriterlere göre değerlendirmek için daha uygun bir parametre geliştirilmiştir ve metabolik eşdeğer kavramı pratiğe girmiştir (87).

MET: Metabolik eşdeğer ya da oturur pozisyonda istirahat oksijen alım nitesi olarak tanımlanır. 1 MET=3,5 Ml/kg/dk oksijen alımıdır. Buna dayanılarak egzersiz, prognoz ve maksimum kapasiteyi objektif olarak değerlendirmek için normal değerler belirlenmiştir (87).

b) Egzersize Kan Basıncı Cevabı

Artan iř yüküyle birlikte sistolik kan basınında artma beklenirken, diyastolik kan basıncı genelde aynı kalır. Egzersizdeki hipotansiyon sol ventrikül disfonksiyonu, iskemi veya çıkış yolu obstrüksiyonunun göstergesi olabilir. En yüksek kan basıncına

maksimum eforda ulaşılması beklenir. Egzersiz sonlandırıldığında periferik göllenme nedeniyle sistolik kan basıncı aniden düşer. Bu yüzden hastalar ayakta bekletilmemelidirler (88). Kan basıncında aşırı artış, hiperkolesterolemiye bağlı olabilir (79).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji ve Çocuk Kardiyoloji polikliniklerinde Haziran 2014 – Ocak 2015 yılları arasında yürütüldü. Çalışma öncesinde Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak Pamukkale Üniversitesi ilaç dışı etik kuruldan (27.05.2014 tarihli 08 sayılı karar) onay alındı. Her hastadan çalışmayı kabul ettiğine dair bilgilendirilmiş onam formu alındı.

1) Olgu Seçimi

Hasta grubu olarak Pediyatrik Endokrinoloji polikliniğine başvuran ve takipli olan, yaşları 8–16 arasında değişen 50 eksojen obez çocuk seçildi. Obezite tanısı VKİ'ye göre kondu. Vücut kütle indeksi (VKİ) yaş ve cinsiyetine göre 95 persentil ve üzerinde olanlar obez olarak tanımlandı. Kontrol grubu olarak, Pediyatrik Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve organik neden bulunmayan göğüs ağrısı veya masum üfürüm tanısı konulan, ilaç kullanım öyküsü olmayan, tamamen sağlıklı benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı 29 çocuk çalışmaya dâhil edilmiştir. Kontrol grubundaki bütün olguların VKİ'leri 85 persentilin altındaydı. Olgular bilgilendirildikten ve onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Olgulara serumdan açlık kan şekeri, lipit profili (Total kolesterol, Trigliserit, HDL, LDL, VLDL), BNP, adrenomedullin, copeptin, insülin değerleri ek olarak bakıldı.

2) Fizik İnceleme ve Antropometrik Ölçümler

Ayrıntılı bir fizik inceleme sonucunda olguların yaş, cins, boy, kilo, boy ve kilo persentilleri, bel çevresi, nabız ve kan basıncı ölçümleri kaydedildi.

a) Boy Ölçümü

Düz bir duvara tespit edilmiş Boy Ölçer cihazıyla 1 mm'ye duyarlı düz milimetrik ölçüm göstergesi kullanıldı. Ölçüme başlamadan önce çocuğun ayaklarının çıplak olmasına dikkat edildi. Olguların topukları birbirine bitişik olacak şekilde ayarlandı.

b) Vücut Ağırlığı Ölçümü

Olguların ayakkabısız olarak hafif giysilerle ve aynı kişi tarafından ölçümler yapıldı.

c) Kan Basıncı Ölçümü

Olgu oturur vaziyette 30 dakika dinlendikten sonra sağ kol kalp seviyesine getirilerek kan basıncı ölçümü yapıldı. Yaş ve cinsiyetine göre sistolik veya diyastolik tansiyonu 95 persantilin üzerinde olanlar hipertansif olarak kabul edildi. Kan basıncı eşik değerleri için referans olarak “National High Blood Pressure Education Program Working Group” tarafından 2004 yılında çocuklar için bildirilen normal değerler kullanıldı (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents 2004).

d) Vücut Kitle İndeksi Hesaplaması

Olguların tartı ve boy ölçerle ölçümleri yapıldıktan sonra, vücut kitle indeksi (vücut ağırlığının boyun metre cinsinden karesine bölünmesi) (kg/m^2) şeklinde hesaplandı. Vücut kitle indeksi ve standart sapma skoru, cinsiyet ve yaşa göre Türk çocukları için hazırlanan persentil kartları kullanılarak değerlendirildi. Yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş çizelgelerde 95. persentil ve üzeri olanlar obez olarak tanımlandı .

e) Diğer Ölçüm ve Hesaplamalar

Standart bir mezura kullanılarak, kostaların en alt noktası ile krista iliakanın en üst noktası belirlenerek bu iki noktanın arasındaki mesafenin tam ortasından ekspiriyum sonunda cm cinsinden bel çevresi ölçümü yapıldı .

3) Laboratuvar Ölçüm ve Değerlendirmeleri

Tüm tetkikler Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez laboratuvarında gerçekleştirildi.

Kan glukozu: Venöz kan örneğinden glikoz hekzokinaz metodu ile yapıldı.

İnsülin: Serum insülin düzeyi ölçüldü. İnsülin duyarlılığı HOMA-İR (Homeostasis Model Assesment-İnsulin Resistance=Homeostaz Modeli Değerlendirme-İnsülin direnci) indeksi ile belirlendi :

$$\text{HOMA-İR} = \frac{\text{Glukoz (mmol/L)} \times \text{İnsülin mU/L}}{22.5}$$

HOMA-İR > 2,5 olması insülin direncini gösterir (66).

Lipid Profili: Serum trigliserid, total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. VLDL, VLDL= Trigliserid değeri/5 formülü ile hesaplandı. LDL düzeyi ise Fridewald formülü; LDL = T. Kolesterol - [HDL + (Trigliseride / 5)] kullanılarak hesaplandı.

Biyomarkerlar: Obez ve sağlıklı gruptan alınan serum örnekleri copeptin, adrenomedullin ve BNP çalışılmak üzere toplandı.

Copeptin : Biyokimya tüplerine kan aktarıldı. Tüp 1600xg de 15 dakika çevrildi ve plazma -20° C de bir ay saklandı ve kiti temin eden laboratuvar tarafından çalışıldı. Cusabio markalı kitle yapılan copeptin çalışmasında öncelikle toplanan bütün örnekler oda sıcaklığına (18 - 26°C) getirildi. Çalışmanın standart ve örnekleri hazırlandıktan sonra plakta bulunan kuyucuklara eklendi. Kit prospektüsündeki adımlar izlenerek toplanan serumların copeptin absorbanslarının ölçümünde enzyme linked immunosorbent assay yöntemi (ELISA) kullanıldı. Bu yöntem ile florometrik renk oluşumu gözlendikten sonra 450 nm.`de *Kayto RT-2100c Microplate Reader* kullanılarak kuyucukların absorbans değerleri okundu ve sonuçların çıktısı alındı. Elde edilen serum ve standart absorbans değerleri kullanılarak konsantrasyonlar hesaplandı.

Adrenomedullin : Tüm bireylerden venöz kan örnekleri alınıp, serumları ayrıştırılarak analiz gününe kadar -20°C de saklanmıştır. Cusabio markalı kitle yapılan adrenomedullin çalışmasında da örnekler ve standartlar oda ısına getirildikten sonra prospektüse uyularak çalışılmış ve yine *Kayto RT-2100c Microplate Reader* kullanılarak 450nm dalga boyunda absorbans değerleri ölçülerek daha sonra konsantrasyonları hesaplanmıştır.

BNP : BNP ölçümü için alınan kan örneğinin bu yöntem ile 4 saat içinde çalışılması gerekmektedir. Eğer 4 saat içinde çalışılmıyorsa serum ayrılarak -20

C°’de çalışılana kadar saklanmalıdır. Bu nedenle serum örneği alınarak bir ay saklandı. Cusabio markalı kitle yapılan BNP çalışmasında, örnekler ve standartlar oda ısına getirildikten sonra prospektüse uyularak çalışılmış ve yine *Kayto RT-2100c Microplate Reader* kullanılarak 450nm dalga boyunda absorbans değerleri ölçülerek daha sonra konsantrasyonları hesaplanmıştır.

4) Ekokardiyografi

Ekokardiyografik çalışma PAÜTF Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı Ekokardiyografi Laboratuvarında yapıldı. EKO cihazı ile M-Mode, 2-D, Pulsed, devamlı ve renkli Doppler ekokardiyografik çalışma yapıldı. İnceleme tüm olgularda çocuk kardiyolojide deneyimli aynı uzman doktor tarafından yapıldı. Ekokardiyografi sessiz bir ortamda, sol yan yatar pozisyonda ve hasta sakin, rahat solunum yapar durumda yapıldı. Tüm çalışma gruplarında doğumsal kalp hastalığı ve edinsel kapak hastalığı olmadığı gösterildikten sonra kalbin lineer ölçümleri yapıldı, sistolik ve diyastolik işlevleri değerlendirildi.

a) M-mode ekokardiyografik yöntem ile elde edilen ölçümler

Parasternal, apikal görüntüleme pencerelerinden ekokardiyografik inceleme yapıldı. (Şekil 1-2). Amerikan ekokardiyografi cemiyetinin kılavuzları temel alınarak M-mode ölçümler yapıldı. İnterventriküler septum diyastol sonu kalınlığı (IVSd) , sol ventrikül diyastol sonu genişliği (LVEDG) , sol ventrikül arka duvar diyastol sonu kalınlığı (LVPWd) , interventriküler septum sistol sonu kalınlığı (IVSs) , sol ventrikül sistol sonu genişliği (LVSDG) ve sol ventrikül arka duvar sistol sonu kalınlığı (LVPWs) mm cinsinden ölçüldü. Sol ventrikül kitlesi (LVK) ,

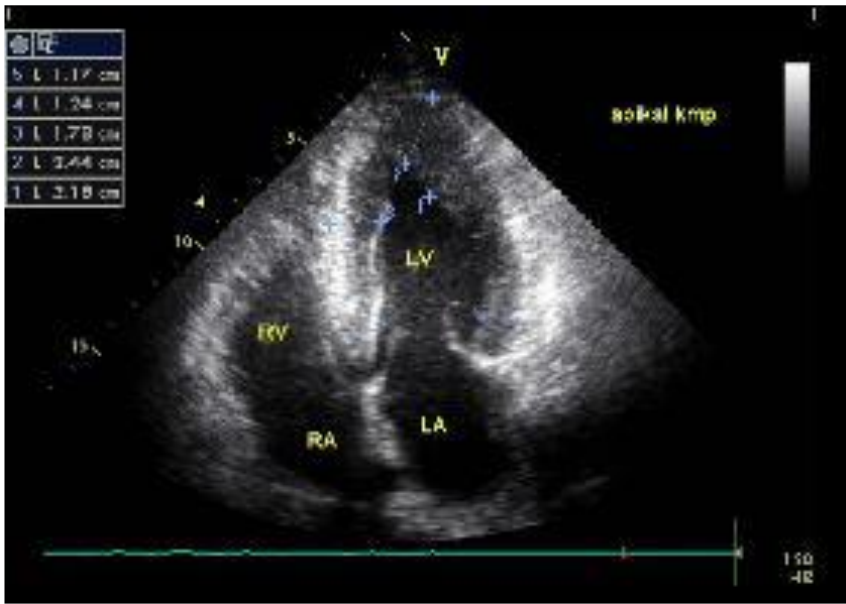
LVK (gr) = 0. 8 x (1. 04 [(LVEDG) + LVPW + IVSd) ³ - (LVEDG)³] + 0. 6) formülü ile hesaplandı (Mehta ve ark 2009).

Sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) yukarıdaki formülden elde edilen SVK değerinin hasta vücut yüzey alanına bölünmesi ile hesaplandı (Şekil 3).

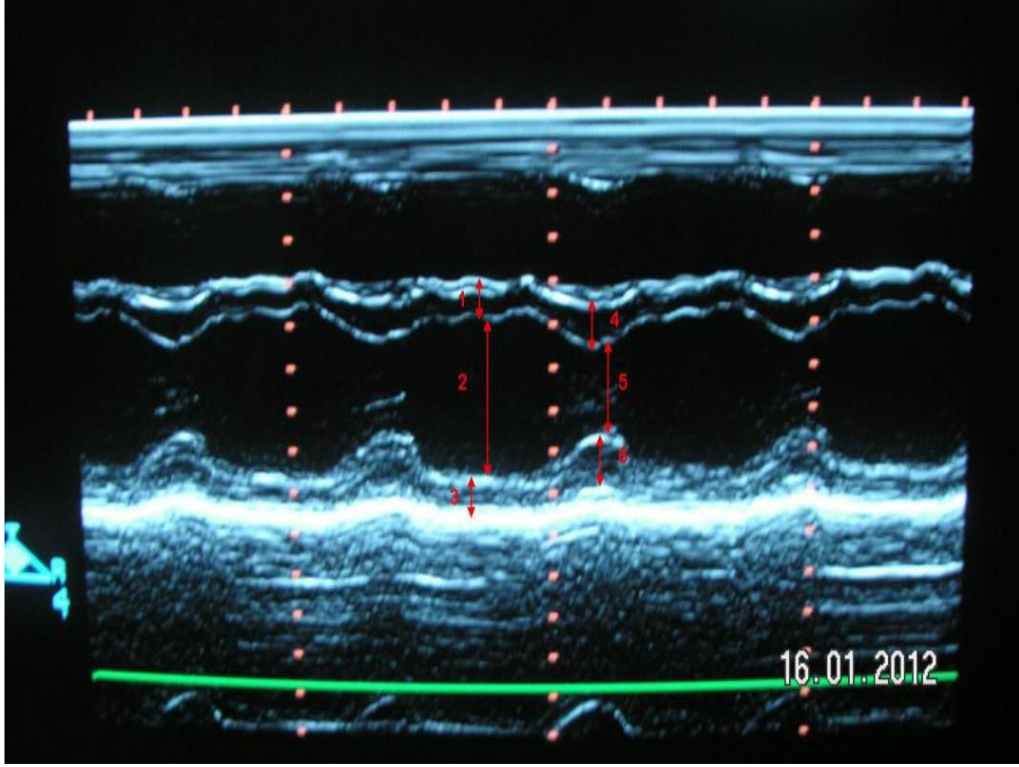
Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının göstergesi olan ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma hesaplandı. Ejeksiyon fraksiyonunun 0. 6’dan büyük olması normal değer olarak kabul edilirken FS’nin normal değeri ise 0,36 olarak kabul edildi.



Şekil 1 : 2 D ekokardiyografide parasternal uzun eksen



Şekil 2: 2D ekokardiyografide apikal dört boşluk

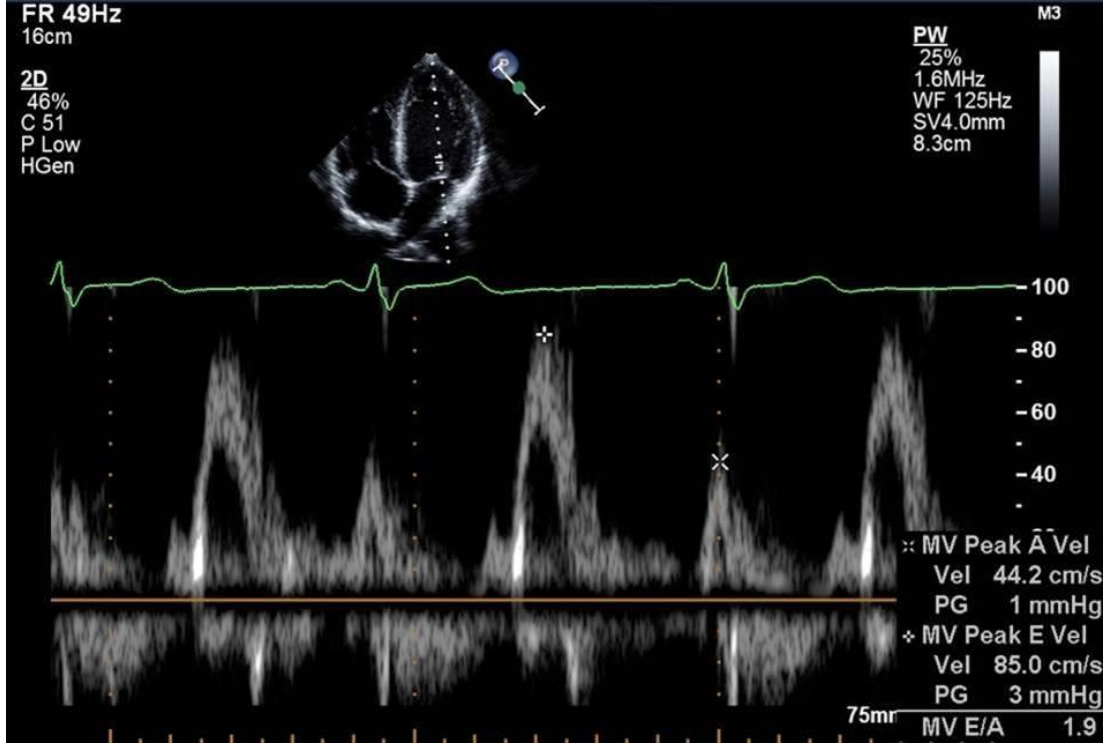


Şekil 3: M-mode ekokardiyografi ile parasternal uzun eksen kesitte ölçülen parametreler.

1, interventriküler septum diyastol sonu kalınlığı (IVSD) ; 2, sol ventrikül diyastol sonu genişliği (LVEDG) ; 3, sol ventrikül arka duvar diyastol sonu kalınlığı (LVPWd) ; 4, interventriküler septum sistol sonu kalınlığı (IVSD) ; 5, sol ventrikül sistol sonu genişliği (LVSDG) ve 6, sol ventrikül arka duvar sistol sonu kalınlığı (LVPWs).

b) Doppler (Pulse Wave – PW) ekokardiyografi ile belirlenen parametreler

Pulsed wave Doppler (PWD) ile mitral ve triküspit akım hızları dört boşluk pozisyonunda belirlenmiştir. En yüksek erken diastolik akım hızı (E) , en yüksek atriyal akım hızı (A) ve E/A oranı belirlenmiştir (Şekil 4). Ölçümler için, mitral ve triküspit kapak bölgesinde sample volüm annuler çizginin, 1 cm üstündeki kapakçık uçlarına, eş gelen nokta üzerine koyularak pulse Doppler kayıtları alındı. Mitral ve Trküspit kapak E ve A akım hızlarının en yüksek değerleri bulunarak, E/A oranı hesaplandı.

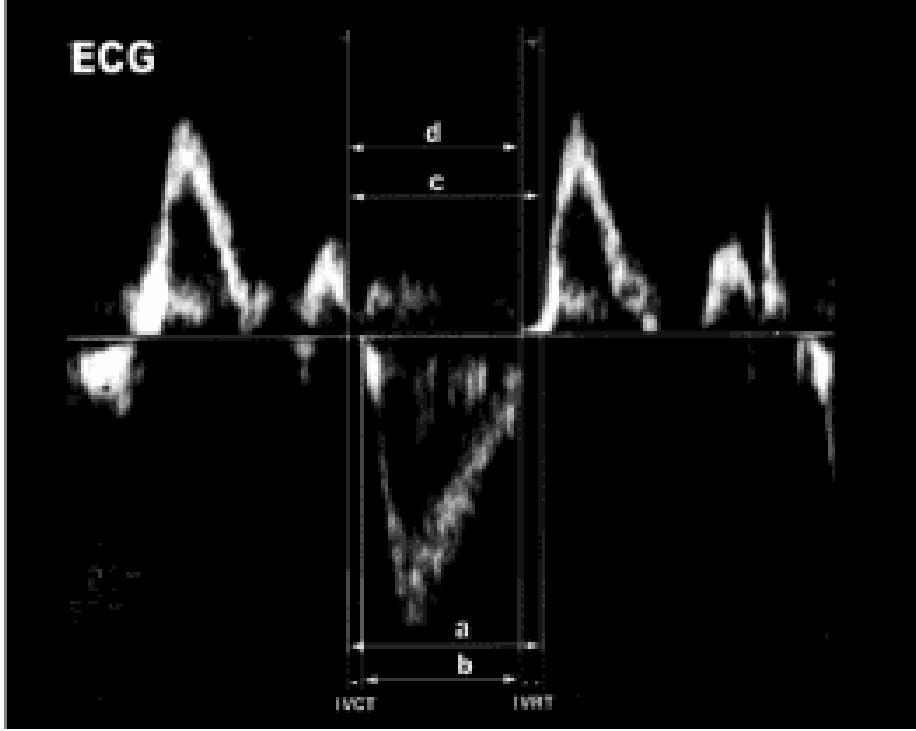


Şekil 4 : Pulsed dalga doppler ile E ve A akım hızları

c) Doku Doppler ekokardiyografik yöntem ile belirlenen parametreler

Doku Doppler ekokardiyografik incelemeler, apikal dört boşluk pozisyonunda yapıldı. Miyokardiyal erken peak velositesi (E), doku Doppler ekokardiyografik incelemede izoelektrik hattın altında, EKG’de p dalgasından hemen sonrasına tekabül eden ilk negatif dalganın velositesi olarak ölçüldü. Atriyal sistol peak velositesi (A), diyastolik fazda, EKG’deki p dalgasından hemen sonra görülen, doku Doppler incelemede ikinci negatif dalganın velositesi olarak değerlendirildi. Miyokardiyal sistolik dalga velositesi (S), doku Doppler görüntülemeye izoelektrik hattın üstündeki ilk pozitif dalganın velositesi olarak ölçüldü. Daha sonra E ve A velositelerinin birbirine oranlanması ile E/A değeri elde edildi.

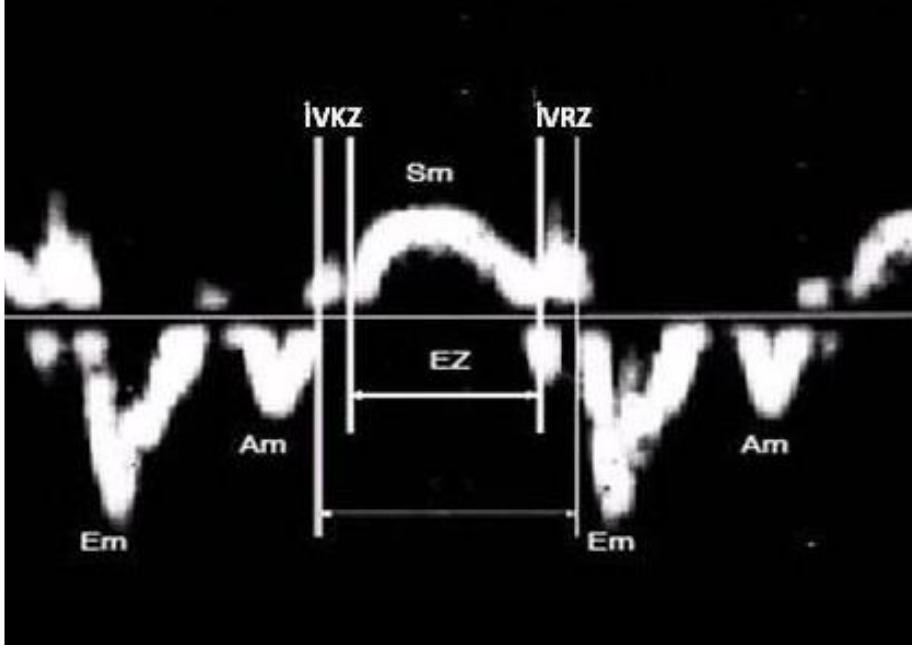
Tei indeksi veya diğer adı ile miyokart performans indeksi sol ve sağ ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını noninvaziv olarak gösteren bir yöntemdir. Tei indeksinin ilk orijinal şeklinde pulsed Doppler kullanılmıştır. Daha sonra doku Doppler kullanılarak ölçülmüştür. Miyokart performans indeksi (Tei indeksi), $MP\dot{I} = IVCT + IVRT / ET$ formülü ile hesaplandı (Şekil 5).



Şekil 5: Doppler zaman aralıklarının mitral giriş ve sol ventrikül çıkış hız zaman aralıklarından ölçülmesi

($a=IVCT + ET + IVRT$, $b=$ Sol ventrikül ejeksiyon süresi (ET) , $MPI= (a-b) / b$).

İzovolumik kontraksiyon zamanı (IVCT) , A dalgasının bitimi ile S dalgasının başlangıcı arasındaki mesafenin milisaniye (ms) olarak ölçülmesi ile elde edilirken izovolumik relaksasyon zamanı (IVRT) , S'nin sonu ile E'nin başlangıcı arasındaki mesafenin ms olarak ölçülmesi ile elde edildi (Lopez ve ark 2010). (Şekil 6).

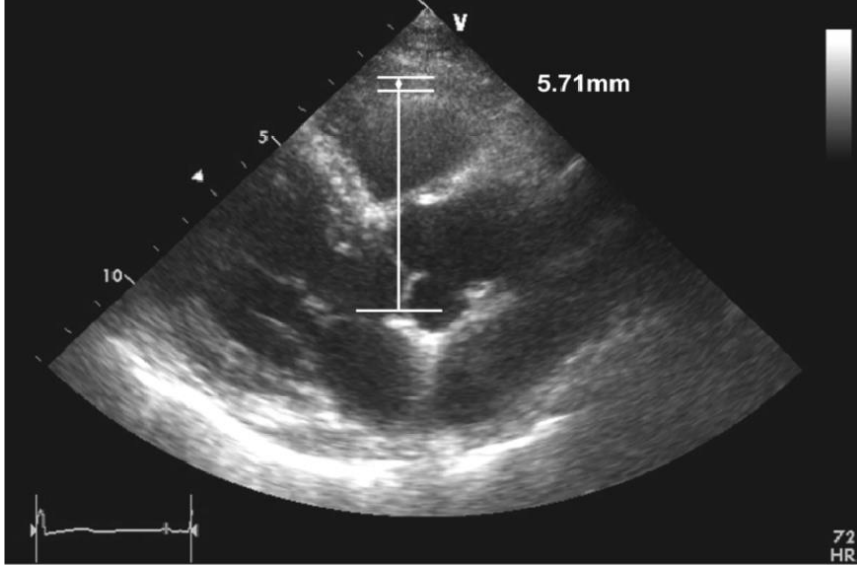


Şekil 6 : Doku Doppler ekokardiyografi parametreleri

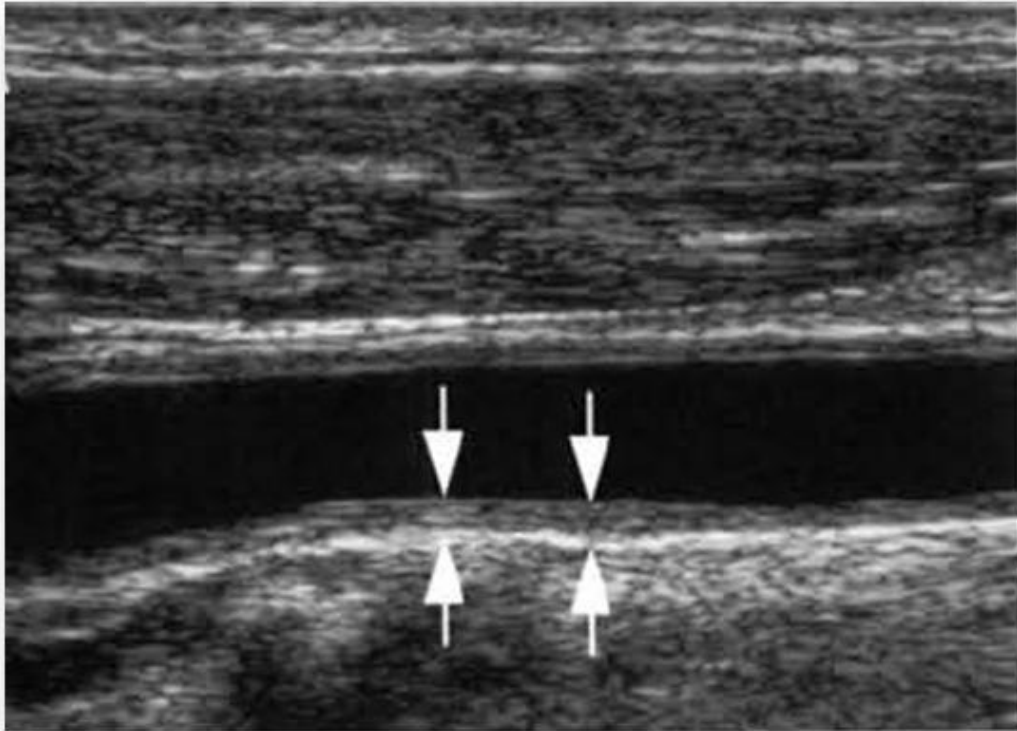
İVKZ : İzovolumetrik kontraksiyon zamanı (IVCT), İVRZ: İzovolumetrik relaksasyon zamanı (IVRT) , EZ: Ejeksiyon süresi, S: S dalgası, A: A dalgası , E: E dalgası

d) Epikardiyal yağ dokunun ve karotid intima media kalınlığının ekokardiyografik yöntem ile ölçülmesi

Obez ve kontrol grubunda karotid intima media kalınlığı ve epikardiyal yağ doku ölçümü yapılmıştır. Epikardiyal yağ dokusu ölçümü 2D ekokardiyografi ile parasternal uzun eksen bakıda sağ ventrikül serbest duvarına komşu ekojen olmayan alan olarak görüntülendi (Şekil 7). Bu pozisyonda sistol esnasında en geniş uzunluk mm cinsinden üç kez ölçüldü ve ortalaması alındı. CİMT ölçümleri; 2D ekokardiyografi ile sağ ana karotid arterden longitudinal pozisyonda, bifürkasyonun yaklaşık 10 mm distalinden yapıldı. Hastalar supin pozisyonda yatırılıp başı sol yöne çevrildi. Sağ tarafta klavikuların hemen üstünden başlanıp sağ ana karotid arter incelendi. İntima-media kalınlığı, ekojenik iki paralel çizgi olan lümen-intima ve media-adventisya anatomik bariyerleri arasında kalan bölge olarak görüntülendi ve mm olarak üç kez ölçülerek ortalamaları alındı (Şekil 8).



Şekil 7: Epikardiyal yağ dokusunun 2D ekokardiyografi ile parasternal uzun aksta sağ ventrikül ön duvarından görüntülenmesi.



Şekil 8: Ana karotis arterden intima-media kalınlığının longitudinal pozisyonda görüntülenmesi.

5) Efor testi

Bruce protokolüne uygun olarak, efor testi laboratuvarında treadmill egzersiz cihazında deneyimli teknisyen eşliğinde obez ve kontrol grubuna yapıldı. Efor sırasında sistolik ve diastolik kan basıncı , hedef kalp hızına ulaşma süresi ve METs (a) kaydedildi. Kliniğimizde efor testine yönlendirilen tüm hastalardan işlem öncesi efor testini kabul ettiğine dair onam formu alındı.

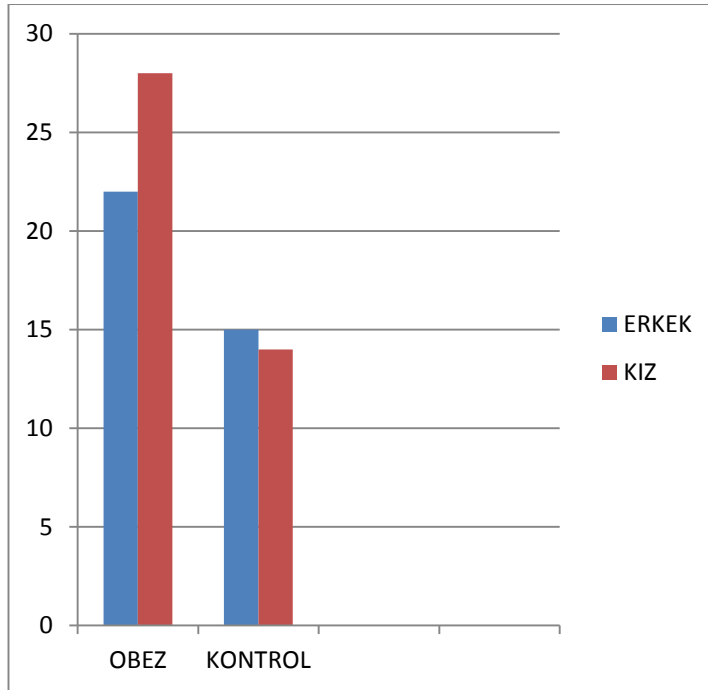
6) İstatistiksel Yöntem

Veriler SPSS paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

1) ÇALIŞMA GRUPLARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmamızda yaşları 8–16 yaş arasındaki (ortalama $12,18 \pm 2,15$ yıl). 50 obez çocuk ile yaşları 8 -16 yaş arasında değişen (ortalama $11,41 \pm 2,96$ yıl). 29 sağlıklı toplam 79 çocuk değerlendirildi. Yaş ve cinsiyete göre VKİ 95 persentil ve üzerinde olanlar hasta grubuna dahil edildi. Kontrol grubu 14'ü kız ve 15'i erkek çocuktan, obez grup ise 22'si erkek ve 28' i kız çocuktan oluşmaktaydı (Şekil 9).



Şekil 9: Hasta gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı

Çalışmaya alınan obez çocukların vücut ağırlığı ortalama $72,02 \pm 17,15$ kg , boyları ortalama $154,38 \pm 11,57$ m olarak bulundu. Kontrol grubunun vücut ağırlığı ortalama $40,03 \pm 12,54$ kg , boyları ortalama $144,9 \pm 15,79$ cm olarak bulundu. Obez ve kontrol grubu çocuklar arasında yaş, cinsiyet açısından istatistiksel farklılık yoktu. Obez çocuklarda VKİ ortalama $29,17 \pm 3,79$ kg/m² saptanırken, kontrol grubunda bu ortalama $18,44 \pm 2,22$ kg/m² saptandı, VKİ, boy ve ağırlık açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark vardı (p =0. 001).

Obez çocuklarda sistolik kan basıncı (SKB) ortalaması $122,32 \pm 11,02$ mmHg, kontrol grubunda ise $98,17 \pm 5,74$ mmHg bulundu. Diyastolik kan basıncı (DKB) obez olanlarda ortalama $73,2 \pm 7,06$ mmHg, kontrol grubunda $63,14 \pm 3,93$ saptandı. Kan basıncı ölçümlerinin değerlendirilmesinde kız ve erkek çocuklar için her yaş ve boy persentiline göre hazırlanmış çizelgeler kullanıldı ve buna göre tansiyon persentillerine bakıldı. Çalışma grubundaki obez olguların 47'sinin sistolik tansiyonu 95 persentil üzerinde (%94) ; diastolik tansiyonları 21' i 95p ve üzerindeydi . Grupların sistolik ve diastolik kan basınçları arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,001$). Bel çevresi ile sistolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamazken, ($p=0,454$, $r=0,108$) , diastolik kan basıncı ve bel çevresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki saptandı ($p=0,01$, $r=0,362$) VKI ile sistolik kan basıncı ($p=0,018$, $r=0,334$) ve diastolik kan basıncı ($p=0,031$, $r=0,306$) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki saptandı.



Şekil 10: Obez olguların kan basıncı özellikleri (HT: Hipertansiyon)

Tablo 2: VKI ile bel çevresi, sistolik ve diastolik kan basıncı korelasyon analizi

Obez Hasta Grubu			VKI	Bel çevresi	sistolik_KB	Diastolik_KB
Spearman's rho	VKI	r	1,000	0,399**	0,334**	0,306**
		p		0,004*	,018*	0,031*
		n	50	50	50	50

KB : Kan basıncı *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı **r (+) doğrusal ilişki mevcut, r< 0,5 zayıf yönde doğrusal ilişki mevcut

Bel çevresi ölçümleri kız ve erkek için Hatipoğlu ve arkadaşlarının hazırladıkları Türk Çocuğu bel çevresi normallerine göre değerlendirildi ve buna göre bel çevresi persentillerine bakıldı. Çalışma grubundaki olguların bel çevresi ortalaması $84,9 \pm 6,22$ cm; kontrol grubundaki olguların $74,72 \pm 9,23$ cmdi. Çalışma grubundaki olguların hepsinin bel çevresi 90 persentilin üstündeydi. Bel çevresi açısından iki grup arasında anlamlı fark vardı (p=0,001). Bel çevresi ve VKI arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki mevcuttu (p=0,004, r=0,399). (Tablo 2)

Grupların temel karakteristik klinik özellikleri Tablo 3'de özetlemiştir.

Tablo 3: Grupların demografik özellikleri

GRUPLAR	Kontrol (n=29)	Obez (n=50)	p
Yaş (yıl)	11,41 ± 2,96	12,18 ± 2,15	0,199
Boy (m)	144,9 ± 15,79	154,38 ± 11,57	0,013
VA (kg)	40,03 ± 12,54	72,02 ± 17,15	0,001*
VKI (kg/m ²)	18,44 ± 2,22	29,17 ± 3,79	0,001*
SKB (mmHg)	98,17 ± 5,74	122,32 ± 11,02	0,001*
DKB (mmHg)	63,14 ± 3,93	73,2 ± 7,06	0,001*
Bel Çevresi(cm)	74,72 ± 9,23	84,9 ± 6,22	0,001*

Grupların değerleri ortalama ± SD olarak yazılmıştır.

*p< 0,05

n: vaka sayısı, VA: vücut ağırlığı, VKİ=Vücut Kitle İndeksi, SKB: sistolik kan basıncı
DKB: diastolik kan basıncı.

2) Çalışma Gruplarının Laboratuvar Değerlendirmesi

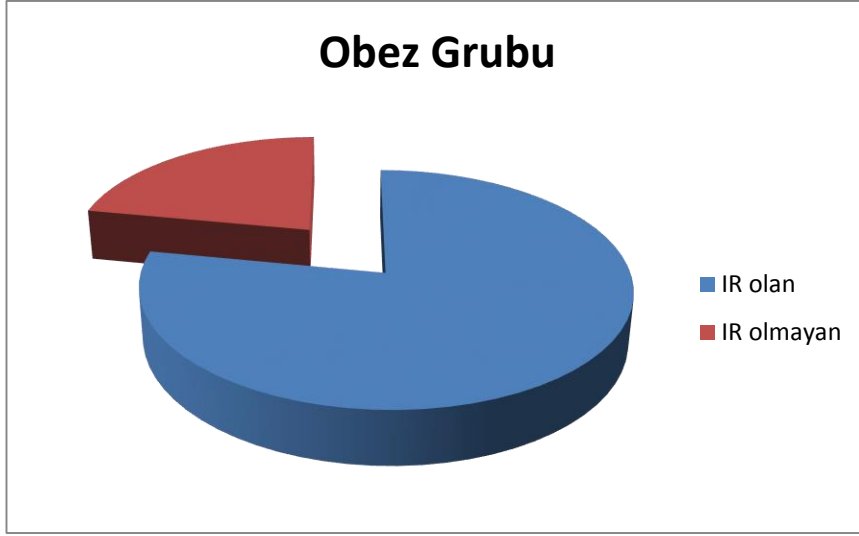
Çalışma grubundaki olguların açlık kan şekeri, insülin, lipid paneli (total kolesterol, LDL, HDL, VLDL , trigliserid) ölçümlerine bakıldı.

Obez olguların trigliserit düzeyi ortalaması $105,02 \pm 55,88$ mg/dL, HDL düzeyi ortalaması $45,7 \pm 8,61$ mg/dL , LDL düzeyi ortalaması $75,14 \pm 12,51$, total kolesterol düzeyi ortalaması $157,54 \pm 24,6$ olup total kolesterol, LDL düzeyleri obez grupta anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,001$). HDL düzeyleri obez hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,005$). Trigliserid düzeyi obez grupta daha yüksek saptanırken iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,05$). Obez grupta kontrol grubuna göre açlık kan şekeri açısından anlamlı fark bulunmazken, açlık insülin düzeyi obez grupta anlamlı olarak yüksek saptandı. VKI ile total kolesterol ve trigliserid düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 5). Total kolesterol ile trigliserid düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki saptandı ($p= 0,034$, $r=0,301$). Çalışma obez grubunda 39 olguda (%78) insülin direnci saptandı. (Şekil 11) Çalışma grubundaki olguların laboratuvar bulguları Tablo 4'de sunulmaktadır.

Tablo 4 : Obez ve kontrol grubunun laboratuvar verileri

GRUPLAR	Kontrol (n=29)	Obez (n=50)	p
AKŞ	$91,48 \pm 4,9$	$92,98 \pm 5,48$	0,227
İnsülin (açlık)	$10,79 \pm 6,48$	$21,95 \pm 14,47$	0,001*
Trigliserid	$81,59 \pm 34,36$	$105,02 \pm 55,88$	0,05
T Kolesterol	$134,97 \pm 17,2$	$157,54 \pm 24,6$	0,001*
HDL	$53,52 \pm 12,79$	$45,7 \pm 8,61$	0,005*
LDL	$75,14 \pm 12,51$	$88,62 \pm 18,03$	0,001*
VLDL	$20,74 \pm 11,35$	$21,34 \pm 25,94$	0,252

* $p<0,05$ Grupların değerleri ortalama \pm SD olarak yazılmıştır AKŞ: Açlık kan şekeri HDL yüksek dansiteli lipoprotein, LDL düşük dansiteli lipoprotein VLDL: çok düşük dansiteli lipoprotein



Şekil 11: Obez çocukların insülin direncine göre dağılımı (IR: İnsülin direnci).

Tablo 5 : VKI ile lipid profili korelasyon analizi

Obez hasta grubu			VKI	Total_kolesterol	Trigliserid
Spearman's rho	VKI	r	1,000	0,040	0,140
		p		0,783	0,332
		n	50	50	50

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı **r (+) doğrusal ilişki mevcut, r< 0,5 zayıf yönde doğrusal ilişki mevcut

Çalışma grubundaki olguların serum BNP, adrenomedullin ve copeptin düzeylerine bakıldı. BNP düzeyi obezlerde ortalama $6,45 \pm 1,06$ pg/ml, kontrol grubunda $12,71 \pm 3,04$ pg/ml saptandı. Serum BNP düzeyleri obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (p=0,019)

Adrenomedullin düzeyi obez grubunda $0,65 \pm 0,25$ pg/ml, kontrol grubunda $0,8 \pm 0,24$ pg/ml saptandı. Obez grubunda kontrol gruba göre adrenomedullin düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı (p=0,009). Copeptin düzeyi obez grupta ortalama $1,57 \pm 1,24$ pg/ml, kontrol grupta $1,78 \pm 1,35$ saptandı. Copeptin düzeyleri arasında istatistiksel anlamda anlamlı fark saptanmadı (0,384).

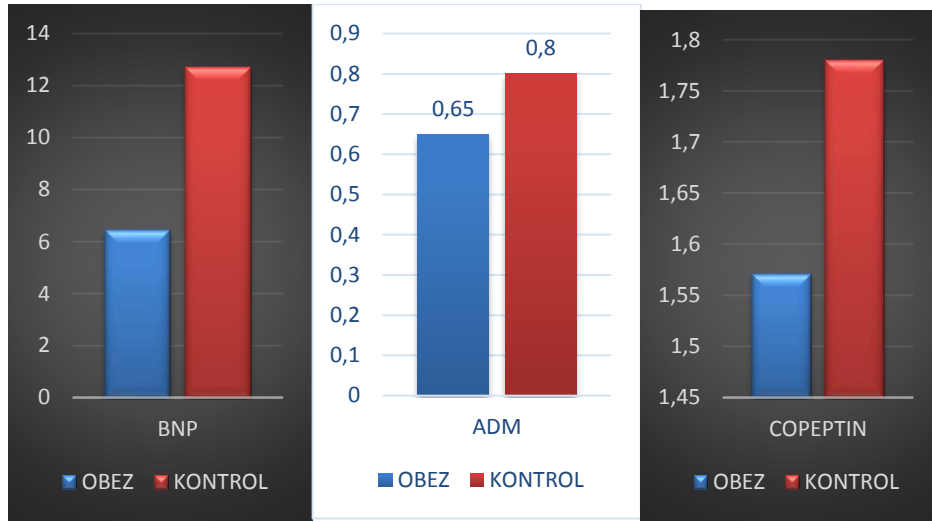
Çalışma grubundaki olguların biyomarker bulguları tablo 6 'da sunulmaktadır.

Tablo 6: Obez ve kontrol grubunun BNP, adrenomedullin ve copeptin bulguları

GRUPLAR	Kontrol (n=29)	Obez (n=50)	p
BNP	12,71 ± 3,04	6,45 ± 1,06	0,019*
Adrenomedullin	0,8 ± 0,24	0,65 ± 0,25	0,009*
Copeptin	1,78 ± 1,35	1,57 ± 1,24	0,384

*p< 0,05 Grupların değerleri ortalama ± SD olarak yazılmıştır.

BNP: Beyin natriüretik peptid



ADM: Adrenomedullin BNP: Brain natriüretik peptid

Şekil 12 : Obez ve kontrol grubunun biyomarker düzeyinin grafik olarak gösterilmesi

3) EKOKARDİYOGRAFI BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Her iki grubun M-mod, 2D ve PW Doppler ekokardiyografi yöntemi ile sol ve sağ ventrikül ekokardiyografi lineer ölçüm parametreleri, diyastolik ve sistolik kalp işlevleri karşılaştırıldı.

a) M-mod ve 2D ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması

Obez grupta sol ventrikül ve interventriküler septum ölçüm değerlerinden IVSd (7,96 ± 1,24 mm) , LVSDG (27,06 ± 4,25) , LVEDG (46,12 ± 4,43 mm) ve LVPW (8,46 ± 1,18 mm) ortalamaları kontrol grubundan (sırası ile 7,38 ± 1,15 mm, 23,03 ±

3,61 mm, $46,12 \pm 4,43$ mm, $7,1 \pm 1,21$ mm) istatistiksel olarak belirgin yüksekti (tümü için $p < 0,005$). Ancak, EF (obezlerde $73,58 \pm 6,13$ ve kontrollerde $74,83 \pm 5,33$) ve FS (obezlerde $42,72 \pm 5,36$ ve kontrollerde $43,52 \pm 4,83$) ortalama değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel bir fark tespit edilmedi (sırası ile $p=0,364$ ve $p=0,511$). Gruplar lineer ölçüm parametreleri açısından karşılaştırıldığında; ejeksiyon fraksiyonu ve kısalma fraksiyonu gruplar arasında farklılık bulunmazken, sol ventrikül sistol sonu çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, IVSd, arka duvar kalınlığı obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha büyük saptandı (Tablo 7).

Tablo 7: Grupların lineer ekokardiyografi ölçüm parametrelerinin karşılaştırılması

GRUPLAR	Kontrol (n=29)	Obez (n=50)	p
LVEDG (mm)	$38,59 \pm 6,34$	$46,12 \pm 4,43$	0,001*
LVSDG (mm)	$23,03 \pm 3,61$	$27,06 \pm 4,25$	0,001*
EF (%)	$74,83 \pm 5,33$	$73,58 \pm 6,13$	0,364
FS (%)	$43,52 \pm 4,83$	$42,72 \pm 5,36$	0,511
LVPW	$7,1 \pm 1,21$	$8,46 \pm 1,18$	0,0001*
IVSd (mm).	$7,38 \pm 1,15$	$7,96 \pm 1,24$	0,044*

* $p < 0,05$: Grupların değerleri ortalama \pm SD olarak yazılmıştır.

n: vaka sayısı, LVEDG: sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVSDG: sol ventrikül sistol sonu çapı, LVPW : Sol ventrikül arka duvar kalınlığı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu FS: Kısalma Fraksiyonu IVSd: Interventriküler septum diyastolik çapı

Sol ventrikül geometrisine göre gruplar arasında 2D ekokardiyografik veriler ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve CİMT değerlerinin istatistiksel karşılaştırması Tablo 8’de verilmiştir. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı için obez grubunda ($9,16 \pm 2,59$ mm) kontrol grubuna ($7,37 \pm 1,4$ mm) göre anlamlı yüksek ölçüldü ($p=0,001$). Epikardiyal yağ doku kalınlığı ile VKI arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki saptandı ($p=0,039$, $r=0,293$). Bel çevresi ile epikardiyal yağ doku kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki saptandı ($p=0,03$, $r=0,307$). Sağ karotis arterinden ölçülen ortalama İMT değeri karşılaştırıldığında obez grubunda ($0,71 \pm 0,13$ mm) kontrol grubuna ($0,56 \pm 0,01$ mm) göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,001$). Korelasyon analizi yapıldığında CİMT ile bel çevresi, kan basıncı, total kolesterol düzeyi arasında ilişki saptanmazken, trigliserid düzeyi ile CİMT arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,02$, $r=0,327$) (Tablo 9).

Kardiyak mass indeksi (sol ventrikül kitle indeksi) obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha büyük saptandı ($p=0,001$). Kardiyak mass indeksi

ile LVEDG (p=0,000 r=0,655) ve LVSDG arasında (p=0,006 r=0,383) pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Tablo 8: Grupların karotid intima media kalınlığı , epikardiyal yağ doku ölçümlerinin karşılaştırılması

GRUPLAR	Kontrol (n=29)	Obez (n=50)	p
CIMT	0,56 ± 0,1	0,71 ± 0,13	0,001*
Epikardiyal Yağ Doku	7,37 ± 1,4	9,16 ± 2,59	0,001*
LVKI	56,86± 14,3	72,78 ± 16,17	0,001*

*p< 0,05 : Grupların değerleri ortalama ± SD olarak yazılmıştır.

LVKI: Sol ventrikül kitle indeksi CIMT: Karotid intima media kalınlığı

Tablo 9 : CIMT ile lipid profili, epikardiyal yağ doku korelasyon analizi

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı **r (+) doğrusal ilişki mevcut, r< 0,5 zayıf yönde doğrusal ilişki mevcut

b) Pulsed Doppler ekokardiyografik yöntem bulguları

Pulse doppler ile sol ventrikül diyastolik işlevleri karşılaştırıldığında; her iki

			Bel çevresi	Total kolesterol	Trigliserid	Epikardiyal Yağ doku
Spearman's rho	CIMT	r	0,152	0,254	0,327*	0,277
		p	0,292	0,075	0,020	0,051
		n	50	50	50	50

grupta da hem mitral hem de triküspid kapaklarda ölçülen E velositesinin A velositesinden büyük olduğu görüldü. Obez grupta ölçülen mitral kapak E (99,48 ± 15,18 cm/s) değeri ile kontrol grubu (mitral kapak E 99,9 ± 16,58, cm/s) arasında anlamlı fark yoktu (p = 0,91). Obez grupta ölçülen mitral kapak A (59,92 ± 10,95cm/s). değeri ile kontrol grubu (mitral kapak A 56,17 ± 10,49 cm/s) arasında anlamlı fark yoktu (p=0,06). Mitral kapak E/A değeri için obez (1,64 ± 0,36) ve kontrol (1,79 ± 0,34) grupları arasında fark yoktu (p=0,084).

Obez ve kontrol gruplarında pulsed Doppler ekokardiyografi ile belirlenen parametreler ve bunların gruplar arası karşılaştırılmasından elde edilen değerler

Tablo 10' da verilmiştir.

Tablo 10: Pulse doppler ile sol ventrikül diyastolik işlevleri karşılaştırılması

MITRAL	Kontrol (n=29)	Obez (n=50)	p
E (cm/sn)	99,9 ± 16,58	99,48 ± 15,18	0,91
A (cm/sn)	56,17 ± 10,49	59,92 ± 10,95	0,06
E/A	1,79 ± 0,34	1,64 ± 0,36	0,084

Grupların değerleri ortalama ± SD olarak yazılmıştır. E: erken diastolik akım hızı, A: geç diastolik akım hızı

Pulse doppler ile sağ ventrikül diyastolik işlevleri karşılaştırıldığında; obez grupta triküspid kapak E ($84,14 \pm 10,72$ cm/s) ve A ($75,76 \pm 12,79$ cm/s) değerleri, kontrol grubunda triküspid kapak E ($75,76 \pm 12,79$ cm/s) ve A ($49,07 \pm 9,3$ cm/s) 'ya göre daha yüksekti (sırası ile $p=0.001$ ve $p=0.045$). Triküspid kapak için hesaplanan E/A değeri obez grupta ($1,61 \pm 0,34$) kontrol grubu ($1,56 \pm 0,21$) ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($0,875$) (Tablo 11).

Tablo 11: Pulse doppler ile sağ ventrikül diyastolik işlevleri karşılaştırılması

TRIKUSPIT	Kontrol (n=29)	Obez (n=50)	p
E (cm/sn)	75,76 ± 12,79	84,14 ± 10,72	0,001*
A (cm/sn)	49,07 ± 9,3	75,76 ± 12,79	0,045*
E/A	1,56 ± 0,21	1,61 ± 0,34	0,875

* $p<0,05$ Grupların değerleri ortalama ± SD olarak yazılmıştır. E: erken diastolik akım hızı, A: geç diastolik akım hızı

c) Doku Doppler ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması

Obez ve kontrol gruplarında doku Doppler ekokardiyografik yöntem ile belirlenen parametreler ve bunların gruplar arası karşılaştırmasından elde edilen p değerleri Tablo 12'de verilmiştir.

Mitral kapak annulus laterali E değeri açısından iki grup arasında (obezlerde $13,16 \pm 2,35$ cm/s ve kontrollerde $13,59 \pm 2,29$ cm/s) istatistiksel bir fark

bulunmazken ($p=0.577$), obezlerde A ($9,52 \pm 2,72$ cm/s) ve Sm ($11,2 \pm 2,36$ cm/s) değerlerinin kontrollere ($8,21 \pm 2,87$ cm/s ve $8,97 \pm 1,59$ cm/s) göre yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Triküspid kapak annulus lateralinde obez grupta ölçülen Em ($17,44 \pm 2,73$ cm/s) ve kontrol grupta ölçülen Em ($17,59 \pm 3,58$ cm/s) arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,786$). Obezlerde A ($15,44 \pm 3,81$ cm/s) ve Sm ($16,14 \pm 2,29$ cm/s) değerlerinin kontrollere ($11,93 \pm 2,51$ cm/s ve $14,1 \pm 2,9$ cm/s) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$).

Doku Doppler ekokardiyografik yöntem ile belirlenen kontraksiyon ve relaksasyon süreleri değerlendirildiğinde; mitral kapak annulus lateralinde, obezlerde IVRTm ($42,48 \pm 11,62$ cm/s) kontrollere ($36,59$ cm/s) göre daha uzun ($p=0.002$). bulunurken, IVCT (obezlerde $53,6 \pm 11,04$ cm/s ve kontrollerde $55,9 \pm 9,01$ cm/s) açısından iki grup arasında istatistiksel fark tespit edilmedi ($p=0.166$). Triküspid kapak annulus lateralinde da farklı olarak obez grubu IVRT ($36,36 \pm 10,08$ cm/s) ile kontrol grubu ($38,03 \pm 11,55$ cm/s) arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,501$). IVCT (obezlerde $53,56 \pm 12,5$ cm/s ve kontrollerde $58,21 \pm 14,2$ cm/s) açısından iki grup arasında istatistiksel fark tespit edilmedi ($p=0.134$).

Doku Doppler ekokardiyografik yöntem ile sol ventrikül ve sağ ventrikül için hesaplanan MPI değerleri için iki grup karşılaştırıldığında obez grup ile (sırası ile 0.34 ± 0.14 ve 0.32 ± 0.08) kontrol grubu (sırası ile 0.31 ± 0.08 ve 0.34 ± 0.05) arasında anlamlı fark yoktu (sırası ile $p=0.063$ ve $p=0.112$).

Tablo 12: Obez ve kontrol gruplarında doku Doppler ekokardiyografik yöntem ile değerlendirilen parametrelerin karşılaştırılması.

Mitral Kapak	Kontrol (n=29)	Obez (n=50)	p
E (m/sn).	$13,59 \pm 2,29$	$13,16 \pm 2,35$	0,577
A (m/sn).	$8,21 \pm 2,87$	$9,52 \pm 2,72$	0,004*
S	$8,97 \pm 1,59$	$11,2 \pm 2,36$	0,001*
IVCT	$55,59 \pm 9,01$	$53,6 \pm 11,04$	0,166
IVRT	$36,59 \pm 10,85$	$42,48 \pm 11,62$	0,019*
ET	$282,28 \pm 20,65$	$271,72 \pm 21,77$	0,038*
Tei İndeksi	$0,31 \pm 0,08$	$0,34 \pm 0,14$	0,063

Triküspit Kapak	Kontrol (n=29).	Obez (n=50)	P
E (m/sn)	17,59 ± 3,58	17,44 ± 2,73	0,786
A (m/sn)	11,93 ± 2,51	15,44 ± 3,81	0,001*
S	14,1 ± 2,9	16,14 ± 2,29	0,003*
IVCT	58,21 ± 14,2	53,56 ± 12,5	0,134
IVRT	38,03 ± 11,55	36,36 ± 10,08	0,501
ET	282,07 ± 32,14	276,7 ± 22,36	0,547
Tei İndeksi	0,34 ± 0,05	0,32 ± 0,08	0,112

Tei indeksi : Miyokart performans indeksi, E: miyokardiyal erken peak velositesi, A: atriyal sistol peak velositesi, S: miyokardiyal sistolik dalga velositesi, IVCT: İzovolumetrik kontraksiyon zamanı , IVRT: İzovolumetrik relaksasyon zamanı

4) EFOR TESTİ PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kontrol ve çalışma grubundaki olgulara treadmill efor testi uygulandı. Obez grupta Mets (a) ($8,4 \pm 1,85$) kontrol grubuna ($10,49 \pm 1,36$) göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,001$). Hedef hıza ulaşma süresi benzer şekilde obez grupta ($6,79 \pm 1,79$) kontrol grubuna göre ($9,38 \pm 1,26$) anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,001$). Efor sırasında ölçülen maksimum sistolik kan basıncı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,001$). Diastolik kan basıncı arasında gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,351$) (Tablo 13).

Tablo 13: Grupların efor testi parametrelerinin karşılaştırılması

GRUPLAR	Kontrol (n=29)	Obez (n=50)	p
METS	10,49 ± 1,36	8,4 ± 1,85	0,001*
Hedef hıza ulaşma süresi (dk)	9,38 ± 1,26	6,79 ± 1,79	0,001*
SKB	130,52 ± 12,82	149,94 ± 18,07	0,001*
DKB	72,66 ± 11,45	75,72 ± 15,27	0,351

* $p<0,05$ METs : Metabolik ekivalan, SKB: Efor sırasında maksimum sistolik kan basıncı , DKB: Efor sırasında maksimum diastolik kan basıncı

TARTIŞMA

Obezite insan vücudundaki sistemlerin hemen tamamını doğrudan veya dolaylı olarak olumsuz yönde etkilemekte ve vücuttaki yağ dağılımına bağlı olarak hastalıkların morbiditesi ve mortalitesi değişiklik göstermektedir. Obezite, günümüzde tüm Dünya’da giderek artan sıklığı ile önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir. Çocukluk çağında başlayan aşırı kilo alımı, erişkin obezitesine zemin hazırlar(1). Kardiyovasküler hastalıklara bağlı olarak artış gösteren mortalitenin en önemli sebebi olan ateroskleroz genellikle erişkin dönemde klinik bulgu vermeye başlamaktadır, ancak damarsal yapılarıdaki patolojik değişiklikler adölesan ve hatta çocukluk dönemlerinde bile başlayabilmektedir (89). Obezitenin özellikle ortaya çıkan komplikasyonları uzun dönem mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır. Bu komplikasyonlar gelişmeden erken dönemde risk faktörlerinin belirlenmesi toplum sağlığı açısından önemlidir. Obezite de aşırı yağ dokusunun yüksek metabolik aktivitesi, total kan volümü ve kardiyak output artışına yol açar. Kompansatuar sol ventrikül hipertrofisi, artmış sol ventrikül duvar stresi, hipertansiyon nedeniyle artmış ön yük, zamanla sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğuna yol açar, bunun sonucunda sol ventrikül dilatasyonu gelişebilir. Sol ventrikül duvar stresinin yüksek kalması sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ile sonuçlanabilir. Bizim yaptığımız çalışmada obez çocuklarda asemptomatik kardiyak tutulum olduğunu gösterdik. Obezite ile ilişkisi çok iyi bilinen sol ventrikül kitle artışının, erişkinde henüz sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu ortaya çıkmadan ani kardiyovasküler ölüm için ayrı bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (90). Çocukluk çağında başlayan aşırı kilo alımı, erişkin obezitesine zemin hazırlar ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için major risk faktörüdür. Çalışmamızda çocukluk çağı obezitesinde kardiyovasküler risk faktörlerinin erken dönemde belirlenmesi için kullanılacak antropometrik, klinik, laboratuvar, ekokardiyografik ve efor testi parametreleri araştırılmıştır.

1) OBEZİTE VE DİSLİPİDEMI

Çalışmamıza alınan obez hastalarda lipid profilinde literatürle uyumlu bir sonuç saptadık. Total kolesterol, LDL düzeyleri obez grupta anlamlı olarak yüksek iken HDL düzeyleri obez hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. Trigliserid düzeyi obez grupta daha yüksek saptanırken istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Weiss ve ark , 439 obez çocukta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı HDL düşüklüğü ve trigliserid yüksekliği saptamıştır (91).

Dislipidemi, obezitenin en önemli kardiyovasküler sistem komplikasyonları arasındadır. Otopsi çalışmalarında koroner aterosklerozun çoğunlukla çocukluk yaşlarında başladığı ve bunun artmış total kolesterol, LDL, VLDL ve azalmış HDL düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (92). Obez hastalarda değişen lipid profili insülin direnci ve lipoprotein lipaz aktivitesi artışına bağlıdır (93). Yağ dokusunda aşırı miktarda üretilen TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlere bağlı olarak serum trigliserid ve kolesterol seviyeleri artmakta ve serum HDL seviyeleri azalmaktadır (94). Obez cocuklarda dislipidemi, glikoz metabolizması bozukluğu ve insulin direnci sık karşılaşılan komplikasyonlardır. Reinehr ve arkadaşları 229 obez cocukta trigliserit ve LDL kolesterol yuksekliğini %25, HDL kolesterol dusuklugunu ise %5 oranında saptamıştır (95). Atabek ve ark. ise 169 obez cocukta glikoz tolerans bozukluğu oranını %10, dislipidemi oranını %21. 8 olarak bildirmistir (96). Amerika'da yapılan NHANES III'de 2-17 yaş arası 12265 vaka çalışmaya katılırken, NHANES 1999-2000'de 3611 çocuk ve adölesan katılmıştır. Ford, iki çalışmayı karşılaştırılmış ve her iki çalışmada da VKI ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında pozitif korelasyon saptamıştır; en güçlü korelasyon VKI ile TG arasında bulunmuştur (97). Bizim çalışmamızda VKI ile TG arasında korelasyon saptanmamıştır.

Abdominal yağ dokusu lipolitik hormonlara daha duyarlıdır; bu nedenle abdominal obezitede hem açlık hem de yemek sonrası dönemde, plazma serbest yağ asidi (SYA) düzeyi, diğer obezite tiplerine göre önemli ölçüde yüksektir. Abdominal yağ dokusundan yüksek düzeyde salınan SYAleri portal dolaşım yoluyla karaciğere taşınarak çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) yapımına ve hepatositlerde TG depolanmasına neden olur (98). Bu durum karaciğer metabolizmasında bozulmaya yol açar; hiperinsülinemi, insülin direnci ve dislipidemi gelişimine neden olur; hepatic

glukoz üretiminde artış meydana gelir (99). Artan VLDL düzeyi de LDL ve TG düzeyinin artmasına ve HDL düzeyinin azalmasına neden olur. Yapılan çalışmalarda, artmış plazma SYA düzeyinin, kas hücresinde de artmış TG birikimine neden olduğu, glukoz metabolizmasını engellediği ve bu hücrelerde insülin direncine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (100).

2) OBEZİTE VE İNSÜLİN DİRENCİ

Çalışmamızda obez grupta kontrol grubuna göre açlık kan şekeri açısından anlamlı fark bulunmazken, açlık insülin düzeyi obez grupta anlamlı olarak yüksek saptandı. Obez grubunda 39 olguda (%78) insülin direnci saptadık. Bununla beraber literatürlerde gösterilmiştir ki, dislipidemide özellikle trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğünün insülin direnci ile güçlü bir ilişkisi vardır (101). Hiperinsülinemi ve insülin direnci karaciğerde VLDL sentezini arttırıp, çevre dokularda lipoprotein lipaz aktivitesini azaltarak bu tablonun ortaya çıkmasına neden olmaktadır (102). Periferik dokularda insülin duyarlılığının azalması sonucu glukozun dokularda kullanımı ve glikojene dönüşümü yetersiz hale gelir ve buna bağlı olarak insülin düzeyi artar. Artan insülin düzeylerine rağmen yeterli etkinin görülememesi durumu, insülin direnci olarak kabul edilmektedir. Obezlerde insülin düzeyi, obezite şiddeti ve süresi ile paralellik göstermektedir (102). Obez olan hastalardaki insülin direnci; artan serbest yağ asitleri ve TNF- α salınımı ile azalan insülin reseptör sayı ve fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (103,104). Bu direnç obezite ile tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve koroner arter hastalıkları arasındaki ilişkiyi sağlayan en önemli faktör olarak kabul edilmektedir (105).

3) OBEZİTE VE HİPERTANSİYON

Çocukluk çağı obezitesi pediatrik hipertansiyona neden olan başlıca sebeplerdendir. Yaptığımız çalışmada obez olguların 47'sinin sistolik tansiyonu 95 persentil üzerinde (%94); diastolik tansiyonları 21'inin 95p ve üzerindedir. Kontrol grubundaki olguların tansiyonları normal persentil aralığındaydı, kontrol grubunda hipertansiyon saptamadık. Çalışmamızda vücut kitle indeksi ile sistolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak pozitif yönde güçlü korelasyon saptadık. Vücut kitle indeksi arttıkça kan basıncı değerleri de artmaktadır (106). Boyd ve arkadaşları ,

yaşları 2-18 arasında değişen toplam 497 çocuğu kapsayan çalışmalarında obezite derecesi arttıkça kan basıncının da buna paralel olarak arttığını saptamışlardır (107).

Srinivasan ve ark. 'nın yaptığı çalışmada 2206 normotansif, 721 prehipertansif ve 328 hipertansif çocuğu değerlendirmiş. Prehipertansif ve hipertansif çocukların normotansif çocuklara göre daha yüksek vücut kitle indeksine sahip olduğunu göstermiştir (108). Yapılan çalışmalarda obez adolesanların erişkin dönemde hipertansif olma riskinin 8.5 kat arttığı gösterilmiştir (106).

Çocuk ve adolesanlarda bel çevresi ölçümü ile kan basıncı değeri arasında da anlamlı bir ilişki vardır. Hipertansiyon sıklığı özellikle abdominal obezitede artmaktadır (109). Maffeis ve ark, çalışmalarında bel çevresi ölçümünün kardiyovasküler ve metabolik risk faktörlerinin belirleyicisi olduğunu ve pediatrik hipertansiyon ile ilişkisini ifade etmişlerdir (110) Lubre ve ark. , 70 obez vakayı kapsayan çalışmasında, vücut kitle indeksine ilaveten bel çevresindeki artışa paralel olarak sistolik ve diyastolik kan basıncında artış saptamıştır (106). Bizim çalışmamızda sistolik kan basıncı ile vücut kitle indeksi arasında korelasyon saptanamazken diastolik kan basıncı ile bel çevresi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

4) OBEZİTE VE EKOKARDİYOĞRAFI

a) Sol Ventrikül İşlevlerinin Karşılaştırılması

Obez grupta sol ventrikül ve interventriküler septum ölçüm değerlerinden IVSd, LVSDG, LVEDG ve LVPW ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak belirgin yüksekti. Bizim çalışmamıza benzer olarak Kamal ve ark. 70 obez adölozan da yaptıkları bir çalışmada, tüm M-mode ekokardiyografik ölçümleri kontrol grubundan yüksek olarak saptamışlardır. (111) Ayrıca, Mehta ve ark. 'nın çalışmasında VYA da IVSd, LVPW ve LVEDG ile ilişkili bulunmuştur. (112) Yapılan çalışmalarda obezlerle sağlıklı çocuklar sol ventrikül yapıları yönünden karşılaştırılmış ve sol ventrikül ölçülerinin obez kişilerde sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak arttığı saptanmıştır (113). Tadahisa N. ve ark. yaptığı çalışmada 37 obez hasta ekokardiyografi ile incelenmiş ve sol ventrikül performansı ile intraabdominal yağ birikimi arasındaki ilişkiyi incelemişler. Obez hastalarda LVEDG kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuş. Bu artışın vücut ağırlığı ile

doğru orantılı olduğu çalışmada bildirilmiştir. Bunun nedeni olarak yağ kitlesindeki artışın hipervolemiye yol açması ve buna bağlı kardiyak outputta artış bildirilmiştir. Sol ventrikul çapındaki artışın, bu duruma fizyolojik adaptasyona bağlı olarak geliştiği ileri srlmştir (114). Guillermo E. ve ark. 23 normal, 28 orta obez ve 26 ileri obez hastayı değerlendirdikleri çalışmada her iki obez grupta kontrol grubuna göre LVEDG' nin belirgin olarak büyük olduğu saptanmıştır (115). Gian F. ve ark. 40 normal ve 40 komplike olmayan obez hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada; obez grupta LVEDG ve LVSDG 'nin normal gruba göre belirgin olarak yüksek olduğu bulunmuştur (116).

Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve kısıalma fraksiyonu (KF) sol ventrikul sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametrelerdir. Bircok alışmada EF ve KF değerlerinin obezitenin erken donemlerinde azalmadığı hatta artabildiği gosterilmiştir (117). Biz alışmamızda obez ocukların EF ve KF değerlerini kontrol grubu ile karşılaştırıldığımızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Obezlerde sistolik disfonksiyon pekçok çalışmada araştırılarak farklı sonuçlar saptanmış. Obez hastalarda Alpert MA ve ark. , De La Maza ve ark. ve Ferraro ve ark. yaptığı çalışmalarda sol ventrikul EF düşük saptarken; Avelar ve ark, Garavaglia ve ark, Peterson ve ark. , Grandi ve ark. , Krishnan ve ark. , Otto ve ark. , Wong ve ark. yaptıkları çalışmalarda EF normal saptamışlardır. Bu sonuçlar kalın duvarlı ventrikuldeki endokardiyumun farklılaşmasına bağlı olarak yorumlanabilir. EF normal olsa bile miyokardiyal fonksiyon azalmıştır ve daha ileri tekniklerle bu durum saptanabilir (13).

Çalışmamızda pulse doppler ile sol ventrikul diyastolik işlevleri karşılaştırıldığında; mitral E, A ve E/A oranı parametreleri açısından kontrol grubu ile obez gruplarının kendi aralarındaki birebir karşılaştırmada anlamlı bir fark saptanmadı. Bizim çalışmamıza benzer olarak Chinali ve ark. 'ın yaptıkları çalışmada fazla kilolu ve obez adölesanlarda, zayıf olanlara göre sol ventrikul ve sol atriyum çapları daha büyük ölçülürken, E dalgası, A dalgası, transmitral E/A oranı açısından fark izlenmemiştir (118). Bulgularımızı literatürle karşılaştırdığımızda Dhuper ve ark . ile Levent ve ark . da obezlerde mitral kapak için hesaplanan E/A oranında kontrol grubuna göre azalma olduğunu bildirmişlerdir (119) Harada ve ark. ise obez çocuklarda kontrollere göre mitral kapak E velositesinde ve E/A oranında azalma ile

A velositesinde artma olduğunu göstermişlerdir (120) Ancak, Van Putte-Katier ve ark. ise 49 obez ve adolösan üzerinde yaptıkları çalışmada mitral kapakta bakılan E/A oranında kontrol grubuna göre belirgin artış olduğunu bildirmişlerdir (121). Obezitenin erken dönemlerinde kan volümünde artış ve bu artışa bağlı kan basıncında, sol ventrikül duvar stresinde artış ve sonuç olarak sol ventrikül hipertrofisi olmaktadır. Obezite daha da kronikleştiğinde sürekli artmış volüm ve/veya basınç yükü altında çalışan sol ventrikülde genişleme, eksantrik hipertrofi , sistolik ve diyastolik disfonksiyon gelişmektedir. Daha da ileri dönemlerde de bu etkiler dilate kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği gelişimi ile sonuçlanmaktadır (122). Diyastolik fonksiyonları değerlendirirken ventrikulün erken dolusunu gösteren E dalgası ile gec dolusunu gösteren A dalgası ve E/A oranı kullanılmaktadır. E dalgası direkt olarak ventrikul relaksasyonu ile orantılıdır, relaksasyon bozuldukca E değeri sayısal olarak azalmaktadır. A dalgası ise atriyumların kasılması ile oluşmaktadır. Diyastolik fonksiyon bozukluğu ilerledikçe erken dolustaki bozulmayı kompanse etmek için atriyum kontraksiyonu artmakta ve A değeri artmaktadır (123). Sharpe ve arkadaşları ise; 2006 yılında yaptıkları çalışmalarında; ortalama yaşı 12 olan 28 obez çocukta sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını konvansiyonel ve doku doppler ekokardiyografi ile değerlendirmişler ve konvansiyonel ekokardiyografi ile obez grupta mitral kapak geç diyastolik dalga velositesinde artış saptamışlar (124).

Doku Doppler ekokardiyografi günümüzde gerek çocuklarda gerekse erişkinlerde kardiyak fonksiyonları değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle sistolik ve diyastolik fonksiyonlardaki olası bozulmaların erken dönemdeki tanısında ve takibinde faydalı olduğu bilinmektedir. Doku Doppler diyastolik parametreleri, doku hareketlerinin velositesini vermektedir. Çalışmamızda interventriküler septum E değeri açısından iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunmazken obezlerde A ve Sm değerlerinin kontrollere göre yüksek olduğu görüldü. Bizim çalışmamıza benzer olarak Mehta ve ark. 'nın çalışmalarında ise mitral annulus laterali A değeri obez grupta belirgin yüksek saptanmıştır(112) Çalışmamızdan farklı olarak Sharpe ve ark. da obez çocuklarda mitral annulus lateralinde Em velositesi ve Em/Am oranını düşük, Am velositesini ise yüksek bulmuşlardır (124).

Çalışmamızda mitral kapakta IVRT istatistiksel olarak obez grupta kontrol grubuna göre belirgin uzun ölçülmüştür. Bu da sol ventrikülde relaksasyon bozukluğunun bir diğer göstergesi olabilir. Çalışmamıza benzer olarak Zeybek ve ark. obez çocuklarda sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirdikleri doku Doppler çalışmalarında IVRT'nin ise yüksek olduğunu bildirmişlerdir(125).

Çalışmamızda Doku Doppler ekokardiyografik yöntem ile sol ventrikül için hesaplanan MPI değerlerinde obez grupta Tei indeksi kontrol grubuna göre yüksekti ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamıza benzer olarak Kamal ve ark . obez grupta LV Tei indeksini yüksek saptamışlar, ancak kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (111). Sarıtaş ve ark . da hem mitral hem de triküspid annulus lateralinden elde ettikleri Tei indeksi değerlerinin obezlerde yüksek olduğunu bildirmişlerdir (126). Sonuç olarak obez grubumuzda sol ventrikülün hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarında subklinik bir bozulmanın olduğu öngörülebilir.

b) Sağ ventrikül işlevlerinin karşılaştırılması

Pulse doppler ile sağ ventrikül diyastolik işlevleri karşılaştırıldığında; obez grupta triküspid kapak E değerleri, kontrol grubunda triküspid kapak E 'ye göre anlamlı olarak daha yüksekti. Triküspid kapak için hesaplanan E/A değeri obez grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Pulse doppler sonuçlarımıza göre sağ ventrikül relaksasyonunda etkilenme olduğunu gördük.

Yapılan çalışmalarda E/A oranının normal değerinin 0.75 ile 1.5 arasında değiştiği bildirilmiştir (127). Yapılan çalışmalarda ve bizim çalışmamızda tespit edilen E/A oranları normal sınırlardadır. Kınık ve ark. çalışmalarında obez çocuklarda doku Doppler ekokardiyografi ile kalp fonksiyonlarını değerlendirmişler ve sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarında bozulma saptamışlardır (117). Chiew Y. Wong ve ark. 'nın yapmış olduğu bir çalışmada VKİ ile sağ ventrikül işlev bozukluğu arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Sağ ventrikül işlevlerindeki azalma ve VKİ ile uyumlu olarak sağ ventrikül çapı, duvar kalınlığı ve sol ventrikül dilatasyonu ölçümlerinde artış bulunmuştur (128).

Doku Doppler ile çalışmamızda triküspid annulus lateralinden elde edilen E ve A değerinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu, S değerinin ise yüksek olduğunu saptadık. Mehta ve ark. da obezlerle yaptığı çalışmada RV lateral duvar ve septumda

E velositesi ile E/A oranını kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır (112). Ayrıca, aynı çalışmada bel çevresi ile RV ve septum E/A oranının negatif ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Kamal ve ark ise RV lateral duvar Sm velositesini obez grupta kontrol grubuna göre belirgin düşük saptamışlar (111).

Çalışmamızda triküspit kapaktan elde ettiğimiz Tei indeksi açısından obez ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptamadık. Çalışmamızdan farklı olarak, Sarıtaş ve ark. da hem mitral hem de triküspid annulus lateralinden elde ettikleri Tei indeksi değerlerinin obezlerde yüksek olduğunu bildirmişlerdir (126). Çalışmamızda triküspit kapakta obez grupta IVRT ve IVCT değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olması nedeniyle sağ ventrikülde sistolik ve diastolik fonksiyon bozukluğunun henüz bulgu vermediği öngörülebilir.

c) Kardiyak Mass İndeksi, Epikardiyal Yağ doku ve CIMT İlişkisi

Bizim çalışmamızda kardiyak mass indeksi obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha büyük saptandı. Bizim çalışmamıza benzer olarak Sheng Ku ve arkadaşlarının genç obez hastalar üzerinde yaptığı çalışmada obez grupta kardiyak mass indeksini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmada ventriküler septum ve posterior duvar kalınlaşmasının, kardiyak mass indeksindeki artışın nedeni olduğu vurgulanmıştır (129). Sol ventrikül kitlesinin artmasında insülin direncinin rolü hipotezlerle açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlardan birisi insülinin büyümeyi ve anabolik etkiyi artırarak miyokard dokusu üzerinde hipertrofiye neden olması, diğeri ise böbreklerden Na reabsorpsiyonunda artış ve dolayısıyla kan hacminde artışa neden olarak miyokardın uyum sağlamak için hipertrofiye olmasıdır (130). Hipertansiyon ve obezite sol ventrikülde dilatasyon veya hipertrofiye yol açabilir. Sol ventriküldeki hipertrofi gibi değişiklikler, sol atriyal genişleme ve LV fonksiyonlarında ilerleyici subklinik bozulma ileri yaşlarda kardiyak fonksiyon bozukluğu ve kalp yetmezliğine yol açabilir. Ayrıca, sol ventrikül hipertrofisinin erişkinlerde kardiyovasküler hastalık mortalite ve morbiditesi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (131).

Bizim çalışmamızda epikardiyal yağ kalınlığı obez grupta kontrol grubundan belirgin olarak yüksek saptanmıştır ($p < 0.001$). Obez erişkinlerde EYD kalınlığı ile ilgili yapılan çalışmalar koroner kalp hastalığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir

(132). Ancak, çocuk ve adölesanlarda EYD kalınlığı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Epikardiyal yağ dokusundan salınan bir takım adipokinler de koroner kalp hastalığı patogeneğinde rol oynamaktadır (133) Böylece, günümüzde artık EYD kalınlığı kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir (134). Abacı ve ark'nın yine obez çocuklarda yaptıkları çalışmada, EYD kalınlığını yaş, VKİ ve ana karotis arter İMT değeri ile ilişkili bulunmuştur (135). Bizim çalışmamıza benzer olarak metabolik sendromlu obez adölesanlarda kardiyak fonksiyon değişikliği değerlendirildiği bir çalışmada metabolik sendromlu obezlerde erken kardiyak disfonksiyon ile epikardiyal adipoz doku ve karotid İMT arasında yakın ilişki saptandı (136).

Çalışmamızda epikardiyal yağ doku ile vücut kitle indeksi ve CIMT arasında istatistiksel olarak pozitif yönde güçlü korelasyon saptanmıştır. Obez hastalarda CIMT kontrol grubuna göre anlamlı yüksek ölçülmüştür. Yakın zamanda yapılan Cabrera-Rego ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez çocuklarda epikardiyal kalınlık, sol atrium volümü, sol ventrikül kitlesi, karotid intima media kalınlığı anlamlı olarak yüksek saptandı. Çalışmamıza benzer olarak epikardiyal kalınlık sol atrium volümü, artmış karotid intima media kalınlığı ile anlamlı ve pozitif korelasyon gösterdi (137). Kardiyovasküler hastalıklara bağlı olarak artış gösteren mortalitenin en önemli sebebi olan aterosklerozda vasküler yapılarıdaki patolojik değişiklikler adölesan ve hatta çocukluk dönemlerinde bile başlayabilmektedir (90). Yaptığımız çalışmada da çocuk ve adölesan dönemlerinde erken ateroskleroz gelişimini gösterdiği düşünülen karotid intima media kalınlığı ve epikardiyal yağ doku ile obezite arasında bir ilişki olabileceğini gösterdik. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda aterosklerozda arterin adventisya tabakasında olan değişikliklerin, arterin intima ve medyada tabakalarındaki yapısal değişikliklerden daha erken geliştiğini göstermiştir (138). Direkt olarak arteriyal adventisyanın kalınlığının ölçümü mümkün olmadığından adventisya da içeren karotid intima medianın ölçümü yapılmaktadır (139). Obez çocuklarda yapılan bir çalışmada ise, vücut kitle indeksi güçlü bir şekilde CIMT ile ilişkili bulunmuştur (140). Erişkinlerde yapılan çalışmada obezite, diyabet, dislipidemi, erkek cinsiyet, sigara kullanımı ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin güçlü ve pozitif bir şekilde karotid intima media kalınlığı ile ilişkili olduğu saptandı (139).

5) OBEZİTE - BNP İLİŞKİSİ

Bizim çalışmamızda obez hastalarda BNP düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Benzer olarak Del Ry ve arkadaşlarının yakın zamanda 29 obez adölesanla yaptığı bir çalışmada serum BNP ve CNP düzeylerinin obez hastalarda düşük olduğu, bunun nedeni olarak da adipositlerde natriüretik peptid klirens reseptörlerinde artış, obezlerde natriüretik peptid sentezinde bozukluk, obezitenin sonucu olarak miyokardial salınımında bozukluk olduğu öne sürülmüştür. Obez ratlarda kardiyak doku incelendiğinde ANP, BNP, CNP mRNA ekspresyonunda azalma olduğu yapılan çalışmalarda saptanmıştır (141).

Renin anjiotensin aldosteron sistemi ve kardiyak natriüretik peptid sistemi sodyum dengesi, kardiyovasküler sistem ve metabolizma üzerinde endojen antagonistik sistemlerdir. Kardiyak natriüretik peptidlerin azalması, renin anjiotensin aldosteron sisteminde aktivitenin artması, obezite ve ölümcül komplikasyonlarda merkezi rol oynar. Sempatik sinir sisteminin obezite ile artmış ilişkisi, normotansif obez hastalarda da saptanmıştır. Sempatik sinir sistemi artışı böbreklerden renin sekresyonunda majör faktör olmaktadır. Katekolaminler tarafından cAMP artışı insan yağ dokusunda anjiotensin ekspresyonunu stimüle eder. Sempatik sinir sistemi artışı obezite ilişkili hipertansiyona yol açar. Atrial (ANP) ve ventriküler (BNP) kardiyak natriüretik peptidler direk olarak renin ve aldosteron sekresyonu, sempatik sinir sistemini ve vazopressin sekresyonunu inhibe eder(142).

Artmış sempatik sinir sistemi, regüle edilmemiş renin anjiotensin aldosteron sistemi, kardiyak natriüretik peptidler tarafından inhibisyonun azalmasına bağlı olabilir. İnsan ve hayvan adipoz doku modellerinde natriüretik peptid reseptörlerinin yüksek düzeyde eksprese edildiği daha önce yapılan çalışmalarda bulunmuştur (NPR). Bu reseptörlerle biyolojik aktif guanilil siklaz A (NPRA) ve klirens reseptör (NPRC) eksprese edilir. NPRC tüm natriüretik peptidleri bağlar. Proteolize gitmesini sağlar. Yakın zamanda yapılan obez hastalarla yapılan 20 çalışmanın derlemesinde yüksek vücut kitle indeksi ve metabolik sendromlu hastalarda adipoz dokuda natriüretik peptid klirensinde artış hipotezine dayanarak obez hastalarda BNP düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır. Bu hipotezle beraber natriüretik peptidlerin obezlerde kardiyak sekresyonunda azalma olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda kalp yetmezliği hastalarında saptanan yüksek BNP düzeyleri lipolizi artırarak kardiyak

kaşeksi (kilo kaybı). yol açtığı düşünülmektedir. Kalp yetmezliği ile ilişkili yüksek natriüretik peptid düzeyi sonucu hastalarda düşük vücut kitle indeksi olduğu düşünülmüştür (142).

BNP günümüzde kardiyak disfonksiyonun en sensitif ve spesifik göstergelerinden birisi olarak kabul edilmektedir. Aynı zamanda BNP'nin plazma konsantrasyonu, miyokardiyal infarktüs, dilate kardiyomiyopati ve valvuler kalp hastalıklarında LVEDG ve LVSDG ile doğru orantılı saptanmıştır (143).

BNP'nin tanıda ve risk sınıflamasında önemli bir belirteç olarak tespit edilmesinden sonra akut koroner sendrom ile KY'de ilaç dozlarının ve tedavinin takibinde ve ilaç tedavisinin başarısının değerlendirilmesinde yararlı olabileceği bildirilmiştir (144). 316 kalp yetmezliği olan hastanın alındığı başka bir çalışmada obez grupta BNP düzeyleri kontrol grubuna göre düşük saptandı. Obezlerde BNP düzeylerinin azalması kilo artışının bir sonucu olmayabileceği ve obezite gelişimine yol açan nedensel faktör olabileceği sonucuna varıldı. ANP ve BNP yağ metabolizmasında adipoz dokuda lipolize yol açan stimulatör olarak vurgulandı (144).

Çalışmamızda insülin direnci olan obez hastalarda kontrol grubuna göre BNP düzeyinde anlamlı azalma saptanmıştır. Benzer sonuçlar 7770 erişkin obez hastanın alındığı bir çalışmada saptanmıştır. Obez erişkinlerde insülin direncinin düşük natriüretik peptid düzeyi ile ilişkisi olduğu saptanmıştır. Obezite ve insülin arasındaki güçlü ilişki düşünülürse insülinin natriüretik peptid düzeyini azaltabileceği öngörülmüştür. Altta yatan mekanizma natriüretik peptidlerin miyokardiyal salınımında azalma veya sentezde bozulmaya bağlı olabileceği olarak açıklanmıştır. İnsülin ve serbest yağ asidi salınımının BNP sentezine etkisi tam olarak bilinmemekte, bu konuda daha ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır (145). BNP sol ventrikül disfonksiyonun önemli bir belirteçidir. Vücut kitle indeksi ile ters ilişkili olarak saptanmıştır. Bunun nedeni adipoz dokuda natriüretik klirens reseptörün bol miktarda bulunması olarak önerilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda n terminal pro BNP düzeylerinin obez hastalarda düşük saptanması, n terminal pro BNP 'nin natriüretik peptid klirens reseptörlerinin aktivitesine bağlı olmaması nedeni ile sentez altta yatan mekanizma olarak suçlanmıştır. Framingham ve diğer kohort çalışmalarda da BNP

düzeyleri ile obezite arasında ters bir ilişki saptanmıştır. Çok az çalışmada vücut kitle indeksi ve BNP düzeyleri arasında doğru orantı olduğu gözlenmiş (146).

6) OBEZİTE – ADRENOMEDULLİN İLİŞKİSİ

Bizim çalışmamızda plazma insülin düzeyi yüksek olan obez hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında insülin yüksekliği olan obez hastalarda adrenomedullin düzeyinde azalma olduğu saptanmış olup obez grubunda kontrol gruba göre adrenomedullin düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı. Bizim çalışmamıza benzer olarak adrenomedullinin antiadipojenik faktör olduğu, proadipojenik faktör olan insülinin adrenomedullin ekspresyonunu regüle ettiği bir çalışmada obez hastalarda adrenomedullin düzeylerinin plazma insülin düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği saptandı. Genetik olarak ADM' den yoksun farelerde insülin direncinin artmış olduğu saptanmıştır (147). Bununla beraber tip 2 DM, insülinoma gibi insülin direnci ve/veya hiper insülineminin izlendiği olgularda ADM düzeyinin yüksek olduğu çalışmalar da mevcuttur (148).

ADM 'nin insülin direncine yönelik yapılan çalışmalarda adrenomedullinin insülin sekresyonunu pankreatik B hücreleri aracılığı ile inhibe ettiği, insülin direnç mekanizmalarında rol oynayan IL-6 gibi sitokinlerin sekresyonunu uyardığı gösterilmiştir (149). Obezitenin hayvan modellerinde adrenomedullin sentezi yüksek yağlı diyet sonrası adipoz dokuda arttığı gösterilmiştir (150).

Adrenomedullin kardiyovasküler koruyucu peptiddir. Vasküler düz kas hücrelerinde endotelin üretiminin, makrofajlarda kemoatraktan madde salınımının, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunun inhibisyonu sağlar. Aterosklerozun ilerlemesini engeller. Hipotansif ve vazodilatatordur (151).

Yapılan çalışmalarda adrenomedullinin vasküler düz kas hücresi ve endotelde üretilebilmesi nedeni ile adrenomedullin düzeyleri ve endotel hasarı arasında ilişki olabileceği hipotezine dayanılarak aterosklerozlu hastalarda endotel hasarının düzeyini yansıtılabileceği, adrenomedullinin vazodilatator ve antioksidan etkisi ile metabolik sendromdaki KVS komplikasyonları engellenebileceği, bunun tedavi amacı ile kullanılabileceği öngörülmüştür (152).

Obezitede görülen metabolik değişikliklerin altta yatan önemli faktörlerinden biri oksidatif streştir. DM, hipertansiyon ve aterosklerozda oksidatif stres üzerinde durulmuştur. Yapılan çalışmalar oksidan hasara neden olan maddeler üzerinde durmuştur. 121 hastada yapılan erişkin bir çalışmada kardiyak olay (inme, akut koroner sendrom, konjestif kalp yetmezliği) geçiren hastalarda kontrol grubuna göre adiponectin ve CRP değil de adrenomedullinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Bu bulgulara göre plazma adrenomedullin gelecekteki KVS hastalıklar için güçlü bağımsız bir prediktor olabileceği vurgulanmıştır (153).

Hipertansif olan ve olmayan obez hastalarda adrenomedullin ve endotelin 1 çalışıldı. 15 obez normotansif, 15 obez hipertansif hasta ile 21 kontrol grubu alındı. Normotansif obez hastalarla kontrol grubu arasında adrenomedullin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı. Hipertansif obez hastalarda normotansif obez ve kontrol grubuna göre adrenomedullin ve endotelin 1 düzeylerinde anlamlı artış saptandı (154).

Shimosawa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ADM geni yok edilmiş farelerde izoprostan atılımı yüksek saptanmış. Bu bulguya dayanarak ADM eksikliğinin oksidatif stresi artırdığı ve izoprostanın antioksidan cevap olarak arttığı şeklinde yorumlanmış (155).

7) OBEZİTE – COPEPTİN İLİŞKİSİ

Bizim çalışmamızda obez ve kontrol grubu karşılaştırıldığında copeptin düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı. Yakın zamanda yapılan çalışmalarla karşılaştırdığımızda , 2490 erişkin hastanın alındığı bir çalışmada copeptin düzeyleri vücut kitle indeksi, plazma glukoz ve insülin düzeyleri , trigliserid düzeyleri ile anlamlı olarak ilişkili saptandı. Bu durum kronik psikososyal strese bağlanmıştır. Kronik psikososyal stres insülin rezistansı /metabolik sendrom ile ilişkisini sağlayan uyarılardan biridir. Bu stres, hipotalamopitüiter adrenal aksın AVP tarafından aktive edilmesine yol açar. AVP ayrıca direk olarak adrenal korteks hücreleri üzerinde V1a reseptörleri aracılığı ile kortizol salınımını uyarır. Kortizol glukagon sekresyonunu ve glikojenolizi stimüle eder. Bu da daha yüksek kan şekeri ile sonuçlanır. Kortizol stres ilişkili aşırı yeme davranışını da uyarır. AVP aynı zamanda epinefrin düzeylerini artırmak için adrenal medulladaki kromafin hücrelerini V1B reseptörleri aracılığı ile uyarır. Bu da karaciğerde glikojenenolizi sağlayarak hiperglisemiye yol açar. Yapılan

bu çalışmada insülin rezistansına ek olarak adiposite (vücut kitle indeksi ve bel çevresi) , dislipidemi (düşük HDL kolesterol düzeyi, yüksek trigliserid düzeyi) ile ilişkili saptandı. Bu durum stres altında AVP tarafından up regüle edilen glukagon, glukokortikoid ve epinefrinin etkisi sonucu trigliseridlerin hepatik sentezinin artışı ve trigliserid düzeyindeki artış ile açıklanabilir. Plazma copeptin fiziksel aktivitede azalma ile ilişkili saptanmıştır. Bu durum artmış fiziksel aktivitenin hipotalamopitüiter adrenal aksın strese bağlı yanıtını azaltması ile açıklanabilir (156). Bizim çalışmamızda benzer sonuçlara ulaşamamış olması, çalışmamızın çocukluk çağı obezite ve copeptin ile ilişkisini araştıran ilk çalışma olması olarak açıklanabilir. Yapılan erişkin çalışmalarda copeptin düzeyinde obez hastalarda yükseklik kronik psikososyal strese bağlanmıştır. Çocukluk çağı obezitede yükseklik görülmemesi erişkinlerde görülen kronik psikososyal stresin çocuklarda henüz gözlenmemiş olmasına bağlı olabilir. AVP aktivasyonu ve yüksek copeptin konsantrasyonu SIRS, akut miyokard infarktusu, sepsis, hemorajik şok gibi sistemik hastalıklarda saptanmıştır. Düzeyi hastalığın ciddiyetini yansıtır. Kardiyovasküler hastalıklarda kullanıldığında diğer rutin biyomarkere göre çok daha spesifik tanı koyma özelliğine sahiptir (157).

Başka bir yakın zamanda yapılan erişkin çalışmada, 103 obez erişkinin ve 27 kontrol grubunun alındığı bir çalışmada plazma copeptin düzeyleri obez erişkin erkeklerde daha yüksek saptanmıştır. Bu durum kan basıncı ile ilişkisiz olup glukoz ve insülin metabolizmasındaki anormalliklerle ilişkili saptanmıştır. Bu çalışmada copeptin kan şekeriyle ilgili insülin direnci ile ilişkili saptanmıştır. Copeptin ve insülin rezistansı arasındaki ilişki çok net değildir. Hipotalamopitüiter adrenal aksın salınan mediatörlere bağlı olabileceği düşünülmektedir (158).

Stoiser ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada copeptin ve BNP' nin kalp yetmezliği sonrası tekrar hastaneye yatış açısından riski öngören faktörler olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada mortalitenin en önemli belirtecini copeptin olduğu (BNP'ye üstünlük) olduğu saptanmıştır (66).

Enhörning ve arkadaşlarının yaptığı erişkin çalışmada 4742 vaka (46-68 yaş arası) alınmıştır. Copeptin düzeyleri ile hipertansiyon, obezite, CRP ve metabolik sendrom ile istatistiksel olarak ilişkili saptandı. Yüksek copeptin düzeyleri yağ alımı, düşük fiziksel aktivite ve düşük sosyoekonomik durum ile ilişkilidir . Bu çalışmanın

bulgularına göre metabolik sendromda arginin vazopressinin artmış aktivitesi metabolik sendrom tedavisi açısından yol gösterici olabilir. Pek çok çalışmada metabolik sendromla stresin bağlantılı olduğu saptanmış. Akut ve kronik stres içeren uyaranlar hipotalamik pituitar adrenal aksı etkiler. AVP ve CRH hipotalamopituitar adrenal aksın major uyarandır ve ACTH salınımına yol açar. Nöroendokrin stresin yol açtığı artmış AVP düzeyleri metabolik sendromun gelişiminde risk faktörü olduğu düşünülmektedir (68). Copeptinin metabolik sendrom gibi kardiyometabolik hastalıklarda umut verici marker olduğu ve bu tür hastalar erken tanı ve tedavisinin sağlanması için ek bir rehber olabileceği öngörülmektedir (67). Çalışmamızın çocukluk çağı obezite ile copeptin ilişkisini araştıran ilk çalışmadır. Erişkin çalışmalardan farklı olarak erişkin obezlerde gözlenen kronik nöroendokrin stresin yol açmış olduğu artmış AVP düzeyinin çalışmamızdaki obez çocuklarda gözlenmemesi sürecin daha kısa olması nedeni ile vazopressin sisteminin obez çocuklarda etkilenmemiş olması yorumu ile açıklanabilir. Çocukluk çağı obezitede bu ilişkinin belirlenmesini sağlamak için daha ileri ve büyük popülasyonu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

8) OBEZİTE –EFOR TESTİ İLİŞKİSİ

Bizim çalışmamızda obez grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında efor sırasında en yüksek kan basınçları arasında anlamlı fark saptanmıştır. Obez grubunda egzersiz sırasında sistolik ve diastolik kan basıncını kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek saptadık. Çalışmamızda obez hastalar treadmill egzersiz testini bitiremedi. Di Bello ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada benzer sonuçlara ulaşmasını insülin direnci ve volüm yüklenmesine bağlı olarak obezitenin kalpte yapısal ve fonksiyonel değişikliğe yol açması olarak yorumlamıştır. Bu değişikliklerin obezlerde egzersize kardiyovasküler yanıtında rol oynadığı düşünülmektedir (159).

Treadmil efor testinin amacı kardiyovasküler sistemin egzersize yanıtını değerlendirmektir. Dinamik egzersiz testi olarak treadmill egzersiz testi sıklıkla tercih edilir. Dinamik egzersiz sempatik sinir sistemini aktive ederek kan basıncında ve kalp hızında artışa yol açar. Obezitede insülin rezistansı ile insülin düzeylerinin artışı, renal afferent sinirlerin aktivasyonu, serbest yağ asitleri, anjiyotensin 2 aktivasyonu, leptin seviyelerinde artış, baroreflaks duyarlılığında bozulma obezitede adrenerjik aşırı

aktiviteye neden olan mekanizmalar olarak suçlanmıştır (159). Çalışmamızda obez grubunda hedef hıza ulaşma süresi anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Bizim çalışmaya benzer olarak Ferns ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez grupta obez olmayan gruba göre hedef hıza ulaşma süresinde anlamlı azalma görülmüştür. Bu durum obezlerde daha yüksek metabolik yük olmasına, adipozitenin treadmill stres testinde performansı etkilemesine bağlanmıştır.

Çalışmamızda obez grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında obez grupta Mets(a) , hedef hıza ulaşma süresi anlamlı olarak düşük saptandı. Egzersiz kapasitesi (Met değeri) istirahate göre oksijen tüketimini kabaca gösterir. Treadmill testinde bu değer eğim ve hıza göre hesaplanır ve istirahat oksijen tüketiminin katları olarak ifade edilir. Brooks ve arkadaşları egzersiz kapasitesi ve maksimal oksijen tüketiminin yaşla birlikte arttığını , ergenlik çağı ile birlikte bu artışın hızlandığını belirtmiştir. Obezlerde yapılan bir çalışmada bizim çalışmaya benzer olarak vücut kitle indeksi egzersiz düzeyini belirlemede en önemli etken olarak saptanmıştır. Nonobez grupla karşılaştırıldığında yüksek vücut kitle indeksine bağlı olarak artmış işgücü, buna bağlı çabuk yorulma obez hastalarda görülmüştür. Obez hastalar daha çok oksijen tüketir, bu da kardiyorespiratuvar rezervi azaltır. Bu çalışmada yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi egzersiz kapasitesini belirlemede en güçlü belirleyici olarak saptanmıştır. Az sayıdaki bazı çalışmalarda da yukardaki verilerin tersi yönde bulgular elde edilmiştir. Myers ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vücut kitle indeksi egzersiz kapasitesinde %2'nin altında değişikliğe yol açtığını saptamıştır. Enright ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vücut kitle indeksi ile egzersiz kapasitesi arasında nonlineer ilişki saptamıştır (160).

Üner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 30 obez hastada yapılan çalışmada egzersiz kapasitesi anlamlı olarak düşük, egzersize hemodinamik yanıt obez çocuklarda defektif saptanmıştır (161).

SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan obez hastaların ortalama yaşı $12,8 \pm 2,15$ yıl, kontrol grubunun $11,41 \pm 2,96$ yıl idi. Obez ve kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu. Obez çocuklarda VKİ ortalama $29,17 \pm 3,79$ kg/m² saptanırken, kontrol grubunda bu ortalama $18,44 \pm 2,22$ kg/m² saptandı, iki grup arasında istatistiksel fark vardı (p=0,001).
2. Obez çocuklarda sistolik kan basıncı (SKB) ortalaması $122,32 \pm 11,02$ mmHg, kontrol grubunda ise $98,17 \pm 5,74$ mmHg bulundu. Diyastolik kan basıncı (DKB). obez olanlarda ortalama $73,2 \pm 7,06$ mmHg, kontrol grubunda $63,14 \pm 3,93$ saptandı. Kan basıncı ölçümlerinin değerlendirilmesinde kız ve erkek çocuklar için her yaş ve boy persentiline göre hazırlanmış çizelgeler kullanıldı ve buna göre tansiyon persentillerine bakıldı. Çalışma grubundaki obez olguların 47'sinin sistolik tansiyonu 95 persentil üzerinde (%94). ; diastolik tansiyonları 21' i 95p ve üzerindediydi . Grupların sistolik ve diastolik kan basınçları arasında anlamlı fark saptandı (p=0,001).
3. Bel çevresi ile sistolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamazken, (p=0,454, r=0,108) , diastolik kan basıncı ve bel çevresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki saptandı (p=0,01, r=0,362) VKI ile sistolik kan basıncı (p=0,018, r= 0,334) ve diastolik kan basıncı (p= 0,031 r= 0,306) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki saptandı.
4. Çalışma grubundaki obez olguların bel çevresi ortalaması $84,9 \pm 6,22$ cm ; kontrol grubundaki olguların $74,72 \pm 9,23$ cm idi. Çalışma grubundaki olguların hepsinin bel çevresi 90 persentilin üstündeydi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p=0,001)
5. Bel çevresi ve VKI arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki mevcuttu (p=0,004, r=0,399).
6. Obez olguların trigliserit düzeyi ortalaması $105,02 \pm 55,88$ mg/dL, HDL düzeyi ortalaması $45,7 \pm 8,61$ mg/dL , LDL düzeyi ortalaması $75,14 \pm 12,51$, total kolesterol düzeyi ortalaması $157,54 \pm 24,6$ olup 18' inde (%36). dislipidemi saptandı. Çalışma

grubunda 39 olguda (%78). insülin direnci saptandı. Obez ve kontrol grubu arasında lipid profili açısından anlamlı fark mevcuttu ($p=0,001$).

7. VKI ile total kolesterol ve trigliserid düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 5). Total kolesterol ile trigliserid düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki saptandı ($p= 0,034$, $r =0,301$)
8. Çalışma grubundaki olguların serum BNP, adrenomedullin ve copeptin düzeylerine bakıldı. BNP düzeyi obezlerde ortalama $6,69 \pm 7,71$, kontrol grubunda $6,69 \pm 7,71$ saptandı. BNP düzeyleri açısından anlamlı fark mevcuttu ($p= 0,02$). Adrenomedullin düzeyi obez grubu $0,65 \pm 0,25$, kontrol grubu $0,65 \pm 0,25$, saptandı. Copeptin düzeyi obez grupta ortalama $1,57 \pm 1,64$, kontrol grupta $1,57 \pm 1,64$ saptandı. Adrenomedullin düzeyleri arasında anlamlı fark mevcut iken ($p=0,009$). copeptin düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,384$).
9. Gruplar lineer ölçüm parametreleri açısından karşılaştırıldığında; ejeksiyon fraksiyonu ve kısalma fraksiyonu gruplar arasında farklılık bulunmazken, sol ventrikül sistol sonu çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, IVSd, posterior duvar kalınlığı obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha büyük saptandı ($p < 0,005$).
10. Pulse doppler ile sol ventrikül diyastolik işlevleri karşılaştırıldığında; E, A ve E/A oranı parametreleri açısından kontrol grubu ile obez gruplarının kendi aralarındaki birebir karşılaştırılmada anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).
11. Pulse doppler ile sağ ventrikül diyastolik işlevleri karşılaştırıldığında; E ve A parametreleri açısından kontrol grubu ile obez gruplarının kendi aralarındaki birebir karşılaştırılmada anlamlı bir fark saptandı, ancak bu istatistiksel fark E/A oranında gözlenmedi ($p > 0,05$).
12. Sol ventrikülden yapılan doku Doppler ölçümlerinde A' hızı, sistolik hız, izovolumetrik relaksasyon zamanı, ejeksiyon dalga süresi değerlerinde obez ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcutken diğer değerlerde anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0,05$).
13. Sağ ventrikülden yapılan doku Doppler ölçümlerinde A' hızı, sistolik hız değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcutken diğer değerlerde anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0,05$).
14. Doku Doppler ölçümlerinde karotid intima media kalınlığı , epikardiyal yağ doku ve kardiyak mass indeksi obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha büyük saptandı ($p=0,001$).

15. Epikardiyal yağ doku kalınlığı ile VKI arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki saptandı ($p=0,039$, $r=0,293$). Bel çevresi ile epikardiyal yağ doku kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki saptandı ($p= 0,03$, $r=0,307$).
16. Korelasyon analizi yapıldığında CIMT ile bel çevresi, kan basıncı , total kolesterol düzeyi arasında ilişki saptanmazken, trigliserid düzeyi ile CIMT arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p= 0,02$, $r = 0,327$).
17. Kardiyak mass indeksi ile LVEDG ($p=0,000$ $r=0,655$) ve LVSDG arasında ($p=0,006$ $r=0,383$) pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.
18. Efor testi uygulanan obez grupta Mets (a), hedef hıza ulaşma süresi anlamlı olarak düşük saptanırken, efor sırasında ölçülen maksimum sistolik kan basıncı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,001$). Diastolik kan basıncı arasında gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

KAYNAKLAR

1. Cuuran JS, Barness LA, Obesity İn; Behrman RE, Kleigman RE, Jenson HB, Nelson Textbook of Pediatrics 19. Edition; W. B. Saunders, 172-6
2. Aydın A. , Koca F. , Fıçıcıoğlu C. , Çam H. , Mıkla Ş. , Çocukluk Çağı Obezitesi: İstanbul Çocuk Kliniği Dergisi 1995; 30: 66-72
3. Cinaz P. Obezite patogenezinde endokrinolojik mekanizma: 5. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi Kitabı Ekim 2000; 59-63
4. Harada K, Orino T, Takada G. Body Mass Index Can Predict Left Ventricular diastolic filing in asyemtpomatic obese children 2001; Pediatric Cardiol. 22: 273-278
5. Rössner S. Childhood obesity and adulthood consequences. Acta Paediatrica 1998; 87; 1-5
6. Park Myung K. , Pediatric Cardiology for Practitioners, 5th edition, Mosby 2008; 636-659
7. Despina Herouvi, Evangelos Karanasios, Christina Karayianni Eur J Pediatr (2013). 172;721-732
8. Lissau I, Sorensen TIA. Parental neglect during childhood and increased risk of obesity in young adulthood. Lancet, 1994; 343; 324-327
9. Poskitt A. The fat child. In: Clinical Pediatric Endocrinology. 3 nd Edition Oxford. Pp. 1995;3: 210- 233
10. Günöz H. Çocuk ve Adölesanlarda Obezite. Aktüel Tıp 2001; 6: 58-62

11. World Health Organization: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, World Health Organ Tech Rep Ser. 2000; 894: 1- 253
12. P Cinaz, A Bideci, H Günöz, G Öcal, N Yordam, S Kurtoğlu. Pediatrik Endokrinoloji 1. Basım. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1. 2003; 487 -505.
13. Cote AT, Harris KC, Panagiotopoulos C, Sandor GG, Devlin AM. Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2013 Oct 8;62(15):1309-19
14. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu –Obezite, DM, Metabolik Hastalıklar Daire başkanlığı <http://thsk.saglik.gov.tr/> Erişim tarihi: 19.03.2015
15. Freedman D, Dietz W, Srinivasan S, Berenson G: The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: The Bogalusa heart study. Pediatrics 1999, 103: 1175 – 1182
16. Tarım Ö. Pediatrik obeziteye genel bakış. Güncel Pediatri Dergisi; 2006: 4;1
17. Lobstein T, Frelut M-I. Prevalance of overweight among children in Europe. Obes Rev 2003, 4: 195- 200
18. Lustig RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. Pediatr Clin North Am 2001; 48: 909- 930
19. Kojima M, Hosoda H, Date Y. Ghrelin is a growth hormone releasing acylated peptid from stomach. Nature 1999;402; 656 – 660
20. Frühbeck G, Jebb SA, Prentice MA. Leptin; physiology and pathophysiology. Clin Physiology 1998;18: 399- 419

21. Cooney GJ, Storlien LH. İnsülin action, thermogenesis and obesity. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1994 ; 8 (3) : 481- 50
22. Bessesen DH. Neuroendocrine control of appetit. In: International symposium on a current review of pediatric endocrinology , Kanada, 2001; 65- 74.
23. Harsha DW, Bray GA. Body composition and childhood obesity. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 1996; 871 -85.
24. Poskitt C, E. M. E. Obese from infancy. A- revaluation. Topics in Pediatrics 1980 ; 2: 81- 89
25. Maffeis C, Provera S, Filippi L. Distribution of food intake as a risk factor childhood obesity. International Journal of Obesity 2000; 24: 75-80
26. Saelens BE, Daniels SR. Childhood obesity causes and therapies. Curr Opin Endocrinol Diabetes 2003; 10: 3-8
27. Alemzadeh R, Rising R, Lifshitz. Obesity in children. In: Lifshitz F (ed). : Obesity, diabetes mellitus, insulin resistance and hipoglisemia. Informa healthcare USA, inc, New York 2007: 1- 37
28. Cinaz P, Bideci A. Obezite. Pediatrik Endokrinoloji Bölüm 12 2003. Ekim Ankara
29. Flore H, Travis S, Whalen A, Auinger P, Ryan S. Potentially protective factors associated with helathfull body mass index in adolescents with obese and non obese parents: a secondary data
30. Günöz H. Şişmanlık. In : Neyzi O, Ertuğrul T editors. Pediatri 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2002;221-226

31. Alikashioglu A, Yordam N. Obezitenin tanımı ve prevalansı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21 (4). 475- 481
32. Kandemir D. Obezitenin Sınıflandırılması ve Klinik Özellikleri. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21 (4). ;500 – 506
33. Zhu S, ST- OngMP, Heshka S. Lifestyles behaviors associated with lower risk of having metabolic syndrome, *Metabolism* 2004; 89: 2963- 72
34. Raj M. Obesity and cardiovascular risk in children and adolescents, *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, Jan-Feb 2012, Vol16
35. Silver M and Silver M (2001). In *Cardiovascular Pathology*, edn 3, 1–29 (Ed Schoen F). Philadelphia: Churchill Livingstone
36. Kim Jin Sung, Kim Soon Hae, Jung Won Jo. Correlation between epicardial fat thickness by echocardiography and other parameters in obese adolescents. *Korean Circulation Journal*. 2012
37. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, Sarov-Blat L, O'Brien S, Keiper EA, Johnson AG, Martin J, Goldstein BJ, Shi Y. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003 Nov 18;108(20):2460-6
38. Charlotte Bjork Ingul MD, Arnt Erik Tjonna PhD, impaired Cardiac Function among obese adolescents, *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164 (9). : 852-859
39. Anita T. Cote, PhD, Kevin C. Harris MD, Constadina Panagiotopoulos MD, Childhood Obesity and cardiovascular Dysfunction, *Journal American College of Cardiology*, Vol. 62, No: 15, 2013

40. Berkalp B, Cesur V, ÇorapçioğluD, ErolC. Obesity and left ventricular diastolik dysfunction. Int J Cardiol. 1995 : 10; 52 (1). : 23- 6
41. Ikuo H, Fukikolchida, Tubata S, HammammichiY. A novel method for indexing echocardiographic left ventricular mass in infants, children and adolescents: evaluotin of obesity induced left ventricular hypertrophy. Pediatrics International 1999 : 41; 126
42. Poirier P. The Heart 10. Baskı 2000: 2289 – 2303, İstanbul
43. Savar S, Taşar MA, Tıraş U, Dallar Y. Serum lipid levels5-15 years old children and affecting parameters. Ege Journal of medicine 2008;47 (1). : 35-45
44. Peker G, Çiloğlu F, Bulca Z. Egzersiz biyokimyası ve Obezite, Nobel Tıp Kitabevi. 2000;83 – 97
45. Litwin M, Niemirska A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. Pediatr Nephrol. 2009;24(4):707-19.
46. National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. Pediatrics. 1992;89(3):495- 501.
47. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. Trends Endocrinol Metab. 2002;13 (2) : 84
48. Noronha Juliana Andreia, Medeiros C, Cardoso S. C-reactive protein and its relation high blood pressure in overweight obese children and adolescents. Rev Paul Pediatr. 2013 Sep;31 (3). : 331-7

49. Yılmaz T. Diyabet. İnsülin Direnci ve Metabolik Sendrom, İnsülin Direnci ve tip 2 DM Sempozyumu Kitabı. İstanbul 2004;9 -14
50. Lustg H. The neuroendocrinology of childhood obesity . *Pediatr Clin North Am.* 2001; 48: 909- 930
51. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000 ; 106 (2). : 171 – 176
52. Jougasaki M, Wei CM, Aarhus LL, Heublein DM, Sangberg SM, Burnett Jr JC. Renal localtion actions of adrenomedullin: a natriüretic peptide. *Am J Physiol* 1995;268: 657 – 663.
53. Debbie L Hay, Christopher S Walker, David R Poyner, Adrenomedullin and calcitonin gen related peptide receptors ,*Endocrine Related Cancer* (2011). 18
54. Isumi Y, Shoji H, Sugo S, Tochimoto T, Yoshioka M, Kangawa K, Matsuo H, Minamino N. Regulationof adrenomedullin production in rat endothelial cells. *Endocrinology* 1998;139: 838-846.
55. Asakawa H, Nishikimi T, Suzuki T, Hara S, Tsubokou Y, Yagi H, Yabe A, Tsuchiya N, Horinaka S, Kangawa K, Matsuoka H. Elevation of two molecular forms of adrenomedullin in plasma and urine in patientswith acute myocardial infarction treated with early coronary angioplasty. *Clin Sci* 2001;100: 117-126
56. Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, Ishimitsu T, Eto T, Kangawa K, Matsuo H, Omae T, Matsuoka H. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;26: 1424- 1431.
57. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG. Plasma N-terminal pro-brain natriüretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zeland Heart Failure Group. *J Am Coll Cardiol* 2001;37: 1781- 1787.

58. Hoi Kin Wong, Tommy Tsang Cheung, Review: Adrenomedullin and cardiovascular diseases *JRSM Cardiovasc Dis.* 2012 August; 1 (5).
59. Pousset F, Mason F, Chavirovskaia O. Plasma adrenomedullin, a new independent predictor of prognosis in patients with chronic heart failure *Eur Heart J* 2000;21: 1009-1014.
60. Kinoshita H, Kato K, Kuroki M, Nakamura S, Kitamura K, Hisanaga S, Fujimoto S, Eto T. Plasma adrenomedullin levels in patients diabetes. *Diabetes Care* 2000;23: 253-254
61. Yokoi H, Arima H, Murase T, Kondo K, Iwasaki Y, Oiso Y. Intracerebroventricular injection of adrenomedullin inhibits vasopressin release in conscious rats. *Neurosci Lett* 1996;216: 65-67.
62. Isumi Y, Shoji H, Sugo S, Tochimoto T, Yoshioka M, Kangawa K, Matsuo H, Minamino N. Regulation of adrenomedullin production in rat endothelial cells. *Endocrinology* 1998;139: 838-846
63. Houfbauer KH, Schoof E, Kurtz A, Sanner P. Inflammotory cytokines stimulate adrenomedullin
64. Yang S, Zhou M, Fowler DE, Wang P. Mechanism of the beneficial effect of adrenomedullin and adrenomedullin-binding protein-1 in sepsis: down-regulation of proinflammotory cytokines. *Crit Care Med.* 2002;30: 2729-2735
65. Nils G. Morgenthaler, Joachim Struck, Stefan Jochberger, Copeptin; Clinical use of a new biomarker Volume 19, Issue 2, March 2008, Pages 43–49
66. Stoiser B, Mörtl D, Hülsmann M, et al. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest* 2006;36 (11). : 771–8

- 67.** Yalta K, Yalta T, Sivri N, Copeptin and cardiovascular disease; A review of novel neurohormone, *International of Journal of Cardiology* 167 (2013). 1750-1759
- 68.** Enhörning S, Struck J, Wirfält E, Hedblad B, Morgenthaler NG, Melander O. Plasma copeptin, a unifying factor behind the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96 (7).
- 69.** Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA, et al. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1134–39.
- 70.** Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *New England J Med* 1998; 339: 321-328
- 71.** Takemura G, Fujifara H, Horike K et al. Ventricular expression of atrial natriuretic polypeptide and its relations with the hemodynamics and histology in dilated human hearts. *Circulation* 1989; 80: 1137-1147.
- 72.** Maeda K, Tsutamota T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end diastolic pressure in patient with symptomatic heart failure. *Am Heart J* 1998; 135: 825-832.
- 73.** Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78–81.
- 74.** Çakır Z, Sarıtaş A, Aslan Ş. Area of Usage and Importance of Brain Natriuretic Peptide in the Emergency. *The Eurasian Journal of Medicine* 2006; 38: 130-133

- 75.** Throughton RW, Frampton CM, Yandle TG. Treatment of hearth failure gulded by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP). concentrations. Lancet 2000; 355: 1126-1130
- 76.** Feingenbaum H. Evaluation of Systolic and Diastolic Function of the Left Ventricle. Echocardiography, Sixth edition. Williams-Wilkins 2005; 138-180.
- 77.** Jae K. , OH, James B. , Seward A. , and Tajik J. , 'The Echo Manual ', Üçüncü Baskı Türkçe, Çeviri Editörü Ömer Kozan, Güven Kitabevi 2009: 1-145.
- 78.** Erol Ç, Kervancioğlu C. , Yılmaz A, and Sonel A. , 'İki Boyutlu Ekokardiyografi Atlası', Türkiye Klinikleri 1987; 7: 401-408.
- 79.** Park M, Troxler GR. Pediatric Cardiology for Practitioners, 4th edt. Mosby 2002; 67-82.
- 80.** Feingenbaum H. Evaluation of Systolic and Diastolic Function of the Left Ventricle. Echocardiography, Sixth edition. Williams-Wilkins 2005; 138-180
- 81.** Harizi RC, Bianco JA, Alpert JS. Diastolic function of the heart in clinical cardiology. Arch Intern Med 1988;148: 99-109.
- 82.** Gorscan J. , Strum D. P. , and Mandarino W. A. , 'Quantitative Assessment of Alterations in Regional Left Ventricular Contractility with Color- Coded Tissue Doppler Echocardiography with Sonomicrometry and Pressure - Volume Relations', Circulation 1997; 95: 2423.
- 83.** Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. J Cardiol. 1995;26(6):357-66.

- 84.** Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21: 93-111;189-90
- 85.** Iacobellis G et al (2003). Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction *Obes Res* 11: 304–310
- 86.** Iacobellis G et al (2003). Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5163–516
- 87.** Lauer M, Mehta R, Pashkow F, et al. Association of chronotropic incompetence with echocardiographic ischemia and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32: 1280– 1286.
- 88.** Fletcher GF, Froelicher VF, Hartley LH, et al. Exercise standards: A statement for health professionals from the American Heart Association. *Revised Circulation* 1995: 91;580–632
- 89.** Okada T, Saito E, Kuromori Y, Miyashita M, Iwata F, Hara M, et al. Relationship between serum adiponectin level and lipid composition in each lipoprotein fraction in adolescent children. *Atherosclerosis* 2006;188 (1). : 179-83.
- 90.** Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 119-132.

91. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350 (23). : 2362-74.
92. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999;103: 1175-1182
93. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;106;453-8
94. Nilsson-Ehle P. Impaired regulation of adipose tissue lipoprotein lipase in obesity. *Int J Obes.* 1981;5 (6). : 695-9.
95. Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Longitudinal analyses among overweight, insulin resistance, and cardiovascular risk factors in children. *Obes Res.* 2005; 13: 1824-1833.
96. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 72: 315-321.
97. Ford ES, Mokdad AH, Ajani UA. Trends in risk factors for cardiovascular disease among children and adolescents in the United States. *Pediatrics.*2004;114:1534-544.
98. McCarthy MF. A paradox resolved: the postprandial resistance explains why adiposity appears. *Med Hypotheses.* 2003; 61:173-76.
99. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities-The role of insuline resistance and sympathoadrenal system. *N Engl J Med.* 1996; 334: 374-82.

- 100.** Bosello O, Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome *Obesity Reviews*. 2001;1(3): 47-56.
- 101.** Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, et al. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2009;119 (4). : 628-47.
- 102.** Alemzadeh R, Lifshitz F. Childhood obesity In: *Pediatric Endocrinology*, Lifshitz F (ed). , 4. ed, Newyork: Marcel Dekker, 2003;823-58
- 103.** Moafi A, Rahgozar S, Ghias M, Ahar EV, Borumand A, Sabbaghi A, Sameti A, Hashemi M. A Study on Body Mass Index, Blood Pressure, and Red Blood Cell Indices in New Entering Students of the University of Isfahan. *Int J Prev Med*. 2011 Oct-Dec; 2 (4). : 280–285.
- 104.** Roy CN, Andrews NC. Anemia of inflammation: the hepcidin link. *Current Opinion in Hematology* 2005; 12: 107-11.
- 105.** Onat A. Türkiye'de Obezitenin Kardiyovasküler Hastalıklara Etkisi, *Türk Kardiyoloji Dergisi* 31 (5) : 279-289.
- 106.** Okada T, Saito E, Kuromori Y, Miyashita M, Iwata F, Hara M, et al. Relationship between serum adiponectin level and lipid composition in each lipoprotein fraction in adolescent children. *Atherosclerosis* 2006;188 (1). : 179-83.

- 107.** Boyd GS, Koenigsberg J, Falkner B, Gidding S, Hassink S. Effect of obesity and high blood pressure on plasma lipid levels in children and adolescents. *Pediatrics*. 2005 Aug;116(2):442-6.
- 108.** Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999;103: 1175-1182
- 109.** Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;106;453-8
- 110.** Nilsson-Ehle P. Impaired regulation of adipose tissue lipoprotein lipase in obesity. *Int J Obes*. 1981;5 (6) : 695-9.
- 111.** Kamal HM, Atwa HA, Saleh OM, Mohamed FA. Echocardiographic evaluation of cardiac structure and function in obese Egyptian adolescents. *Cardiol Young*. 2012;22(4):410-6.
- 112.** Mehta SK, Richards N, Lorber R, Rosenthal GL. Abdominal obesity, waist circumference, body mass index, and echocardiographic measures in children and adolescents. *Congenit Heart Dis*. 2009;4(5):338-47.
- 113.** Merlino G, Scaglione R, Corrao S. Association between reduced lymphocyte beta-adrenergic receptors and left ventricular dysfunction in young obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18: 699-703.
- 114.** Tadahisa N. , Fujioka S, Takunga K, Matsuzawa Y. Correlation of intraabdominal fat accumulation and left ventricular performance in obesity. *Am J Card* 1989; 64;369

- 115.** Guillermo E, Garavaglia , Franz H, Messeli , Boris D, Roland E, Grassan E
Miyocardial Contractility and left ventricular function in obese patients with
essential hypertension AJC 1988; 62: 584- 597
- 116.** Gian MF, Simone De G, Greca R, Rosato GF. Left ventricular filling pattern
in uncomplicated obesity. Am J Card. 1996; 77: 509- 514
- 117.** Kinik ST, Varan B, Yildirim SV, Tokel K. The effect of obesity on
echocardiographic and metabolic parameters in childhood. J Pediatr
Endocrinol Metab. 2006; 19: 1007-1014.
- 118.** Chinali M, de Simone G, Roman MJ, Lee ET, Best LG, Howard BV, et al.
Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of
adolescents: the Strong Heart Study. J Am Coll Cardiol 2006;47 (11). : 2267-
73.
- 119.** Dhuper S, Abdullah RA, Weichbrod L, Mahdi E, Cohen HW. Association of
obesity and hypertension with left ventricular geometry and function in
children and adolescents. Obesity. (Silver Spring) 2011;19(1):128-33.
- 120.** Harada K, Tamura M, Yasuoka K, Toyono M. A comparison of tissue
Doppler imaging and velocities of transmitral flow in children with elevated
left ventricular preload. Cardiol Young. 2001;11(3):261-8
- 121.** Van Putte-Katier N, Rooman RP, Haas L, Verhulst SL, Desager KN, Ramet
J, et al. Early cardiac abnormalities in obese children: importance of obesity
per se versus associated cardiovascular risk factors. Pediatr Res.
2008;64(2):205-9.
- 122.** Koehler B, Małecka-Tendera E, Drzewiecka B, Gasior Z, Wackerman-Ramos
A, Majer K, Ladarew-Lach I, Dobrowolska-Wiciak B, Girczys W, Lacheta M:
Evaluation of the cardiovascular system in children with simple obesity. Part
II. Echocardiographic assessment. Mater Med Pol. 1989;21 (2). : 131-3.

- 123.** Yılmaz R, Baykan M, Erdal C. Pulsed wave Doppler Ekokardiografi .
Anadolu Kardiyol Dergisi 2003; 3: 54-59
- 124.** Sharpe JA, Naylor LH, Jones TW, Davis EA, O'Driscoll G, Ramsay JM, Green DJ. Impact of obesity on diastolic function in subjects <16 years of age.
Am J Cardiol 2006;98: 691-693
- 125.** Zeybek C, Aktuglu-Zeybek C, Onal H, Altay S, Erdem A, Celebi A. Right ventricular subclinical diastolic dysfunction in obese children: the effect of weight reduction with a low-carbohydrate diet. *Pediatr Cardiol.* 2009;30(7):946-53.
- 126.** Saritas T, Tascilar E, Abaci A, Yozgat Y, Dogan M, Dundaroz R, et al. Importance of plasma N-terminal pro B-type natriuretic peptide, epicardial adipose tissue, and carotid intima-media thicknesses in asymptomatic obese children. *Pediatr Cardiol.* 2010;31(6):792-9.
- 127.** Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(2):165-93.
- 128.** Wong CY, Sullivan TO, Leano R, Hukins C. Association of subclinical right ventricular dysfunction with obesity. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006; 47: 611–616.
- 129.** Sheng Ku, Shoa Lin Lin, Dang jiang Wang, Shin-Kun Wong. Left ventricular filling in young normotensive obese adults. *Manuscript* 1993;73 (8) : 613-5
- 130.** Alpert MA. Obesity Cardiomyopathy: Pathophysiology and Evolution of the Clinical Syndrome. *Am J Med Sci* 2001; 321: 225-236.

- 131.** Julia Steinberger, Stephen R. Daniels. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young). and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation*. 2003 Mar 18;107 (10). : 1448-53.
- 132.** Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(12):1311-9.
- 133.** Spiroglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, Papadaki HH. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(2):115-30.
- 134.** Ouwens DM, Sell H, Greulich S, Eckel J. The role of epicardial and perivascular adipose tissue in the pathophysiology of cardiovascular disease. *J Cell Mol Med*. 2010;14(9):2223-34
- 135.** Abaci A, Tascilar ME, Saritas T, Yozgat Y, Yesilkaya E, Kilic A, et al. Threshold value of subepicardial adipose tissue to detect insulin resistance in obese children. *Int J Obes. (Lond)* 2009;33(4):440-6.

- 136.** Akyol, Boyraz M, Aysoy C. Relationship of epicardial adipose tissue thickness with early indicators of atherosclerosis and cardiac functional changes in obese adolescents with metabolic syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013 Sep 10;5 (3). : 156-63
- 137.** Cabrera-Rego JO, Iacobellis G, Castillo-Herrera JA, Valiente-Mustelier J, Gandarilla-Sarmientos JC, Marín-Juliá SM, Navarrete-Cabrera J. Epicardial fat thickness correlates with carotid intima-media thickness, arterial stiffness, and cardiac geometry in children and adolescents. *Pediatr Cardiol.* 2014 Mar;35 (3). : 450-6.
- 138.** Herrmann J, Samee S, Chade A, Rodriguez Porcel M, Lerman LO, Lerman A. Differential effect of experimental hypertension and hypercholesterolemia on adventitial remodeling. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2005;25: 447–53.
- 139.** Skilton MR, Serusclat A, Sethu AH, et al. Noninvasive measurement of carotid extra-media thickness: associations with cardiovascular risk factors and intima-media thickness. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2: 176–82.
- 140.** Skilton MR, Celermajer DS. Endothelial dysfunction and arterial abnormalities in childhood obesity. *International J Obesity* 2006;30: 1041-9.
- 141.** Aldo Clerico, Alberto Giannoni, Simona Vittorini. The paradox of low BNP levels in obesity. *Heart Fail Rew* (2012- 17;81;96).
- 142.** Riccardo Sarzani, Fabio Salvi, Paolo Dessì-Fulgheri and Alessandro Rappelli Renin–angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans *Journal of Hypertension* 2008, 26: 831–843

- 143.** Çakır Z, Sarıtaş A, Aslan Ş. Area of Usage and Importance of Brain Natriuretic Peptide in the Emergency. *The Eurasian Journal of Medicine* 2006; 38: 130-133
- 144.** Sarzani R, Salvi F, Dessì-Fulgheri P, Rappelli A. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans. *J Hypertens.* 2008 May;26 (5). : 831-43
- 145.** Abigail May Khan, Susan Cheng, and Thomas J. Wang. Cardiac Natriuretic Peptides, Obesity, and Insulin Resistance: Evidence from Two Community-Based Studies. . *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct;96 (10). : 3242-9
- 146.** Koizumi M¹, Watanabe H, Kaneko Y, Iino K, Ishida M, Kosaka T, Motohashi Y, Ito H. Impact of obesity on plasma B-type natriuretic peptide levels in Japanese community-based subjects. *Heart Vessels.* 2012 May;27 (3). : 287-94.
- 147.** Shimosawa T, Ogihara T, Matsui H, Asaho T, Ando K, Fujita T. Deficiency of adrenomedullin induces insulin resistance by increasing Oxidative Stres, *Hypertension* 4: 1080- 1075, 2003
- 148.** Hayashi M, Shimpsowa T, İsaka M, Yamada S, Fujita R. Plasma adrenomedullin in diabetes *The Lancet* 1449 – 1450, 1997
- 149.** Fasshauer M, Paschke R: Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* 46: 1594 –1603, 2003
- 150.** Nambu T, Arai H, Komatsu Y, Yasoda A, Moriyama K, Kanamoto N, Itoh H, Nakao K: Expression of the adrenomedullin gene in adipose tissue. *Regul Pept* 132: 17–22, 2005
- 151.** Hoi Kin Wong, Tommy Tsang Cheung, Review: Adrenomedullin and cardiovascular diseases *JRSM Cardiovasc Dis.* 2012 August; 1 (5).

- 152.** Nishida H, Horio T, Suzuki Y, Iwashima Y, Kamide K, Kangawa K. Plasma adrenomedullin an independent predictor of future cardiovascular events in high-risk patients: comparison with C-reactive protein and adiponectin. *Peptides*. 2008 Apr;29 (4). : 599-605
- 153.** Freedman SD, Dietz HW, Srinivassan RS, Berenson SG. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: The Bogalusa Heart study *Pediatrics* 103: 1175 – 1182, 1999
- 154.** Letizia C, Celi M, Cerci S, Scuro L, Delfini E, Subioli S, Caliumi C, D'Erasmus E. [High circulating levels of adrenomedullin and endothelin-1 in obesity associated with arterial hypertension]. *Ital Heart J Suppl* 2001 Sep;2 (9). : 1011-5.
- 155.** Harmancey R, Senard J M, Rouet P, Pathak A, Smih F. Adrenomedullin inhibits adipogenesis under transcriptional control of insulin. *Diabetes*. 2007 Mar;56 (3). : 553-63
- 156.** Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler NG, Bergmann A, Struck J, Mosley TH Jr et al. Plasma carboxy-terminal provasopressin (copeptin). : a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2558–3564.
- 157.** Morawiec B , Kawecki D. Copeptin: a new marker in cardiology. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013 Jan;14 (1). : 19-25
- 158.** Asferg CL, Andersen UB, Linneberg A, Goetze JP, Jeppesen JL. Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin secretion, is associated with higher glucose and insulin concentrations but not higher blood pressure in obese men. *Diabet Med*. 2014 Jun;31 (6). : 728-32

- 159.** Yazıcı G. E., Tacoy G., Alibazoğlu B. The Effect of Body Mass Index on Blood Pressure Response During Exercise Treadmill Test. KÜ Tıp Fak Derg 2008;10(1)
- 160.** Gondoni L. Liuzzi A, Titon AM, Taronna O, Nibbio F, Ferrari P, Leonetti G. A simple tool to predict exercise capacity of obese patients with ischaemic heart disease. Heart. 2006 Jul;92(7):899-904.
- 161.** Üner A , Doğan M , Epcacan Z , Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism The effect of obesity on cardiac functions, 2013 Oct 23: 1-11