



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OBEZ ÇOCUKLARDA KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ
VE
METABOLİK SENDROM**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mehmet Erkan ALTUNCU
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç.Dr. Osman BAŞPINAR**

Eylül-2007

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

OBEZ ÇOCUKLARDA KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ
VE
METABOLİK SENDROM

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Erkan ALTUNCU
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Osman BAŞPINAR

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OBEZ ÇOCUKLARDA KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ VE METABOLİK SENDROM

Dr. Mehmet Erkan ALTUNCU

Eylül-2007

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Ayşe BALAT

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr. Ayşe BALAT

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Yrd.Doç.Dr Osman BAŞPINAR

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof.Dr.Ayşe BALAT
2. Prof.Dr.Ziya BAYRAKTAROĞLU
3. Prof.Dr.Metin KILINÇ
4. Prof.Dr.Özcan BALAT
5. Yrd.Doç.Dr.Osman BAŞPINAR

ÖNSÖZ

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı ve aynı zamanda Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sevgili hocam Prof. Dr. Ayşe BALAT'a,

Bu tezi hazırlarken, verdiği bilimsel katkılarından ve kişisel desteklerinden ötürü tez hocam Yrd. Doç. Dr. Osman BAŞPINAR'a,

Birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr.Yavuz COŞKUN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, sürekli olarak tecrübelerinden faydalandığım ve yetişmemde büyük emeği geçen tüm hocalarıma,

Tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen kardiyoloji klinik hemşiresi Serpil AYMAZ'a, Halk Sağlığı Anabilim Dalından Dr.Ferhat COŞKUN'a, slayt atölyesinden Nuran SOFUOĞLU'na,

Birlikte büyük bir uyum ve zevkle çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve hastane çalışanlarına,

Bugünlere gelmemde emeği geçen ve sevgileriyle her zaman yanımda olan aileme, aldığım tüm kararlarda bana güvenen, sürekli destek olan, cesaretlendiren, sevgisini sürekli yanıbaşımnda hissettiğim, sonsuz saygı duyduğum sevgili eşim Ecz.Derya ALTUNCU'ya, gözlerini dünyaya açtığı ilk andan beri ailemize neşe, mutluluk ve sevgi seli getiren, yaşam pınarım biricik kızım Ecenaz'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Mehmet Erkan ALTUNCU
Gaziantep 2007

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
KISALTMALAR.....	VI
TABLO LİSTESİ.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
1- GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2- GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Çocukluk çağı obezitesi.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etyoloji.....	4
2.1.3.1. Enerji alımı.....	4
2.1.3.2. Beslenme alışkanlığı.....	4
2.1.3.3. Enerji harcanması.....	5
2.1.3.4. Metabolik ve hormonal faktörler.....	5
2.1.3.5. Psikososyal ve çevresel faktörler.....	6
2.1.3.6. Genetik faktörler.....	7
2.1.4. Teşhis.....	7
2.1.4.1. Doğrudan ölçüm teknikleri.....	7
2.1.4.2. Dolaylı ölçüm teknikleri.....	8
2.1.5. Sınıflandırma.....	9
2.1.5.1. Ekzojen obezite.....	9
2.1.5.2. Sekonder obezite.....	9
2.1.6. Komplikasyonlar.....	9
2.1.6.1. Çocukluk döneminde sağlık üzerine etkileri... ..	9
2.1.6.2. Uzun süreli sonuçlar.....	11
2.1.7. Tedavi.....	12
2.1.8. Obezitenin önlenmesi.....	12

2.2.	Çocukluk çağında metabolik sendrom.....	13
2.2.1.	Tanım.....	13
2.2.2.	İnsülin direnci, obezite ve metabolik sendrom.....	14
2.2.3.	İnsülin duyarlılığının değerlendirilmesi.....	16
2.2.4.	Çocuklarda metabolik sendrom araştırmaları.....	17
2.2.5.	Metabolik sendrom sıklığı.....	17
2.2.6.	Patogenez ve klinik özellikler.....	18
2.2.7.	Tanı kriterleri.....	19
2.2.8.	Ülkemizde metabolik sendrom.....	21
2.2.9.	Tedavi ve izlem.....	21
2.3.	Kalp hız değişkenliği (KHD).....	23
2.3.1.	Tanım.....	23
2.3.2.	Ölçüm yöntemleri.....	24
2.3.2.1.	Zaman alanlı (time-domain) ölçümler.....	24
2.3.2.2.	Frekans alanlı (frekans-domain) ölçümler....	25
2.3.3.	Teknik gereklilikler.....	26
2.3.4.	Ölçümlerin sabitliği ve tekrarlanabilirliği.....	27
2.3.5.	Holter kaydının özellikleri.....	27
2.3.6.	KHD parametrelerinin değerlendirilmesi.....	28
2.3.7.	KHD'nin fizyolojisi.....	28
2.3.8.	Bazı özel patolojilerde KHD.....	29
3-	GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	34
3.1.	Çalışmanın yürütülmesi.....	34
3.2.	Örneklerin toplanması ve çalışılması.....	35
3.3.	İstatistiksel analiz.....	36
4-	BULGULAR.....	37
5-	TARTIŞMA.....	43
6-	SONUÇLAR.....	56
7-	KAYNAKLAR.....	59

ABSTRACT**HEART RATE VARIABILITY IN CHILDHOOD OBESITY
AND
THE METABOLIC SYNDROME**

Dr. Mehmet Erkan ALTUNCU
Residency Thesis, Department of Pediatrics
Supervisor: Ass. Prof. Dr. Osman BAŞPINAR
September 2007, 68 Pages

Childhood obesity is considered as one of the most common illnesses threatening public health. Obesity is one of the basic life threatening factor causing coronary heart diseases, hypertension, dyslipidemia, insulin resistance and metabolic syndrome. In detailed clinical studies it has been shown that these type of illnesses, which mostly showing clinical findings in adult age, are based in the childhood. Recent studies have shown that some disorders of cardiovascular autonomic nervous system can be observed in obese children, and it has been demonstrated that these disorders are one of the triggering factor for the coronary heart disease and hypertension. Also these disorders may contribute to the insulin resistance. Investigation of heart rate variability is one of the non-invasive technique in evaluating cardiovascular autonomic nervous system, and early detection of hypertension and coronary heart diseases. In this technique low frequency (LF) reflects sempatovagal activity, while high frequency (HF) shows vagal activity, and LF/HF rate means the sempatovagal balance.

In our study 66 obese children and 40 healthy controls were investigated about heart rate variability. Metabolic syndrome risk factors were studied only in obese children. In obese children HF values were lower in obese children than controls ($p=0.043$, $p<0.05$). LF/HF rate was significantly high ($p=0.000$, $p<0.05$) but there was no statistically significant difference in LF values ($p=0.790$, $p>0.05$). Insulin resistance was found in 33 patients (50%); dyslipidemia in 49 patients (74%) and hypertension in 18 patients (27%). Metabolic syndrome was observed in 28 (42%) patients.

As a consequence; our findings suggest that the vagal activity in obese children was decreased and the autonomic nervous system balance was changed in favour of sympathetic activity. Heart rate variability technique may be used in early detection of riskness obese children about hypertension and coronary heart disease. Additionally metabolic syndrome frequency was beyond the estimations.

Keywords: Heart rate variability, Metabolic syndrome, Obesity,

ÖZET**OBEZ ÇOCUKLARDA KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ
VE
METABOLİK SENDROM**

Dr. Mehmet Erkan ALTUNCU

Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Yrd. Doç. Dr. Osman BAŞPINAR

Eylül 2007, 68 sayfa

Çocukluk çağı obezitesi günümüzde halk sağlığını tehdit eden hastalıklar arasında üst sıralarda yer almaya başlamıştır. Obezite; koroner kalp hastalıkları (KKH), hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci, metabolik sendrom ve diyabet gibi hayatı tehdit eden durumların ortaya çıkmasında temel unsurlardan biridir. Daha çok erişkin dönemde klinik bulgu veren bu tür hastalıkların temellerinin aslında çocukluk döneminde atıldığı uzun dönemli ve geniş tabanlı çalışmalarda ortaya konulmuştur.

Obez çocuklarda kardiyovasküler otonom sinir sisteminde çeşitli bozuklukların oluştuğu, bu durumun KKH ve hipertansiyon gelişiminin altında yatan başlatıcı nedenlerden biri olduğu aynı zamanda insülin direnci ile de ilişkisinin olabileceği yakın zamanda yapılan çalışmalarda dile getirilmeye başlanmıştır. Kalp hızı değişkenliği kardiyovasküler otonom sinir sisteminin değerlendirilmesinde invaziv olmayan yöntemlerden biridir. Çeşitli parametrelerden oluşan bu yöntemde düşük frekans (LF) sempatovagal aktiviteyi, yüksek frekans (HF) vagal aktiviteyi ve LF/HF oranı da sempatovagal dengeyi yansıtmaktadır.

Bu çalışmada 66 obez çocuk ve 40 sağlıklı kontrolde kalp hızı değişkenliği araştırıldı. Metabolik sendrom risk faktörleri ise sadece obez çocuklarda incelendi. Obezlerde, kontrol grubuna göre HF değerleri düşük iken ($p=0.043$, $p<0.05$), LF/HF oranı belirgin yüksek bulundu ($p=0.000$, $p<0.05$), LF değerlerinde ise anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.790$, $p>0.05$). İnsülin direnci 33 (%50), dislipidemi 49 (%74) ve hipertansiyon 18 (%27) hastada bulundu. Metabolik sendrom 28 hastada (%42) saptandı.

Çalışmamız neticesinde obezitede vagal aktivitenin azaldığı ve otonom sinir sistemi dengesinin sempatik aktivite lehine bozulduğu sonucuna ulaşıldı. Kalp hızı değişkenliği analizinin hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı riski altında olan obez çocukların erken dönemde tanınmasında kullanılabileceği saptandı. Obez çocuklarda metabolik sendrom sıklığının tahminlerin de ötesinde yüksek oranlarda olduğu ortaya konuldu.

Anahtar kelimeler: Kalp hızı değişkenliği, Metabolik sendrom, Obezite

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropin salgılatıcı hormon
AKG	: Açlık kan glikozu
ATP III	: Üçüncü erişkin tedavi paneli
DM	: Diyabetes mellitus
EKG	: Elektrokardiyografi
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HF	: Yüksek frekans
HOMA-IR	: Homeostasis model assesment insulin resistance
Hz	: Hertz
KHD	: Kalp hızı değişkenliği
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LF	: Düşük frekans
ms²	: Milisaniyekare
NCEP	: Ulusal kolesterol eğitim programı
nu	: Normalize edilmiş ünite
OGTT	: Oral glikoz tolerans testi
OKH	: Ortalama kalp hızı
TG	: Trigliserit
ULF	: Çok çok düşük frekans
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLF	: Çok düşük frekans
WHO	: Dünya sağlık örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	NCEP ve WHO önerilerine göre metabolik sendrom kriterleri.....	14
Tablo 2.	NCEP VE ATP III ölçütlerine göre metabolik sendrom tanısı.....	15
Tablo 3.	Çocukluk çağında metabolik sendromun klinik özellikleri.....	20
Tablo 4.	Çalışma grubunun antropometrik ölçümleri.....	37
Tablo 5.	Cinsiyetlere göre obezlerdeki risk faktörleri.....	38
Tablo 6.	Obezlerde risk faktörü birliktelikleri.....	39
Tablo 7.	Obezlerde metabolik sendrom risk faktörleri.....	40
Tablo 8.	Hastaların obeziteye ek olarak taşıdıkları risk faktörleri.....	40
Tablo 9.	Obezlerde ailedeki risk faktörlerinin dağılımı.....	40
Tablo 10.	Çalışma grubunun kalp hızı değişkenliği parametreleri.....	42
Tablo 11.	Cinsiyetlere göre obezlerde kalp hızı değişkenliği parametreleri.....	44
Tablo 12.	Cinsiyetlere göre kontrol grubunda kalp hızı değişkenliği parametreleri.....	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Çalışma grubunun antropometrik ölçümleri.....	38
Şekil 2. Cinsiyetlere göre obezlerdeki risk faktörleri.....	39
Şekil 3. Obezlerde ailedeki risk faktörlerinin dağılımı.....	41
Şekil 4. Çalışma grubunun ortalama kalp hızı değerleri.....	42
Şekil 5. Çalışma grubunun LF/HF oranları.....	43

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite çocukluk çağında sık gözlenen bir beslenme bozukluğudur. İnsan sağlığı açısından ciddi bir risk faktörü ve genel bir halk sağlığı problemidir. Vücut yağ dokusunun aşırı artışı olarak tanımlanır. Alınan ve harcanan enerji arasındaki pozitif denge sonucu oluşur. Genetik, çevresel, psikososyal, metabolik, hormonal nedenlerle ortaya çıkan multifaktöriyel bir temeli vardır ve bu temellerin çocukluk çağlarında atıldığı ortaya konulmuştur. Obezite sıklığı son otuz yıl içerisinde erişkinlerde ve çocuklarda ciddi bir artış göstermiştir. ABD’de %3-20, Avrupa’da %2-11 ve ülkemizde %10-15 sıklığında olduğu tahmin edilmektedir. Çocukluk çağında obez olan her üç çocuktan biri erişkin dönemde de obez olarak kalmaktadır.

Obezite çeşitli mekanizmalarla kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini artırır. Bunların başında insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon, metabolik sendrom, diyabet, kardiyak hipertrofi, protrombotik eğilim ve kardiyak elektriksel anormallikler gelir. Çocukluk çağında görülen obezite ilişkili hipertansiyonun erişkin dönemde de devam etme riski vardır. Obezite ve hipertansiyon arasındaki bağlantı iyi bilinmesine rağmen obez çocuklarda hipertansiyon gelişiminin altındaki mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalarda obez çocuklarda kardiyovasküler otonom sinir sisteminde çeşitli bozuklukların olduğu kalp hızı değişkenliği parametreleri incelenerek gösterilmiştir. Özellikle sempatovagal dengenin sempatik aktivite lehine bozulduğu ortaya konulmuştur. Bu durumun, kalp, böbrek ve damar ağlarına olan etkisiyle obezite ilişkili hipertansiyonu ortaya çıkarabileceği ve koroner kalp hastalıklarına (KKH) zemin oluşturabileceği düşünülmüştür.

Obezite ile metabolik sendrom birlikteliği günümüzün en çok tartışılan konularından biridir. Daha çok erişkin dönemin hastalıkları olarak bilinen bu iki klinik durum gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde artık çocukluk döneminin de en büyük problemlerinden biri olmuştur. Dünyadaki sıklığı %3-4 olarak bildirilen metabolik sendromun obez çocuklar arasındaki sıklığı kullanılan tanı kriterlerine göre farklılık göstermekle birlikte %19-38 arasında değişmekte olup, ülkemizdeki sıklığının %20 civarında olduğu belirtilmektedir.

Obezite, metabolik sendrom ve diyabet gelişimi arasındaki kilit nokta insülin direncidir. Abdominal obezite derecesi arttıkça insülin direncinin arttığı, bunun da metabolik sendrom bileşenlerinin ortaya çıkışını kolaylaştırdığı ve diyabet gelişimini hızlandırdığı tespit edilmiştir. Bu yakın ilişkiye rağmen obez çocukların tümünde neden insülin direnci ve metabolik sendromun diğer bileşenlerinin tümüyle ortaya çıkmadığı henüz netlik kazanmamıştır. Bu noktada gözler kronik düşük dereceli inflamasyon, kardiyovasküler otonomik disfonksiyon ve sempatik hiperaktivite gibi insülin direnci ile ilişkili olduğu düşünülen konulara çevrilmiştir.

Bizler de bu çalışmamızda obez çocuklarda metabolik sendrom parametrelerini ve kalp hızı değişkenliği analizi ile kardiyovasküler otonom sinir sistemini inceledik. Otonom sistemdeki olası değişikliklerin etkilerini ve obez çocuklarda KKH riskinin erken dönemde ortaya konulmasında kısa süreli Holter kayıtlarında kalp hızı değişkenliği analizinin etkinliğini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİ

2.1.1. TANIM

Obezite, çocukluk çağının en sık görülen beslenme bozukluklarından birisidir ve vücut yağ dokusunun aşırı artışı olarak tanımlanabilir. Obezite insan sağlığı açısından major bir risk faktörü ve genel bir halk sağlığı problemidir, herhangi bir yaşta başlayabilir. Yapılan çalışmalar erişkin yaşta obez olan kişilerin üçte birinin çocukluk yaşlarında da obez olduğunu göstermiştir. Deneysel ve klinik çalışmalar neticesinde insan obezitesinin genetik, çevresel, psikososyal, metabolik ve hormonal faktörlerle oluşan, multifaktöriyel bir temeli olduğunu göstermektedir (1).

Vücutta yağ birikimi, alınan ve harcanan enerji arasındaki pozitif bir denge sonucu meydana gelir. Bu yağ dokusunun birikimi ya fazla enerji alınması veya fazla enerjinin yakılmasındaki bir bozukluk sonucu oluşur. Genetik ve çevresel etkenler bu faktörlerin etkisini ya metabolik yollardan veya beslenmeyi etkileyerek alevlendirebilirler (1).

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Obezite epidemiyolojisinin incelenmesi oldukça zordur. Çünkü ülkeler tanımlamada ve sınıflandırmada kendilerine özgü yöntemler kullanmaktadırlar. 1990'larda vücut kitle indeksi (VKİ) evrensel kabul gören obezite ölçütü olmuştur (2). Obezite sıklığı hem erkeklerde hem de kadınlarda yaş ilerledikçe artış gösterir. VKİ arttıkça belin kalçaya olan oranı da artar. Obezitenin başlama yaşı hasta için risk faktörü teşkil eder ve sağlığı tehdit eden hastalıkların görülme riskini artırır (3).

Obezite sıklığı son otuz yıl içerisinde çocuklarda ve erişkinlerde ciddi bir artış göstermiştir. Ülkemizde yapılan geniş kapsamlı Türk Erişkinlerde Kalp Sağlığı Risk Profili ve Kalp Hastalığı çalışmasında 1990'lı yıllar boyunca obezitede kadınlarda %30, erkeklerde %65 oranında artış görülmüştür (4).

Çocuklarda obezitenin sıklığı oldukça değişkendir. Tamamen anlamlı karşılaştırmalar yapmak güçtür. ABD'de bile tahminler %3-20 arasında değişmektedir (5). Bu değişkenlik

kısmen ölçüm yöntemlerinin, kısmen de obezitenin teşhis ölçütlerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. İngiltere dahil Avrupa ülkeleri için yaş ve cinsiyete bağlı olarak obezitenin sıklığının %2-11 arasında değiştiği belirtilmiştir (5). Ülkemizde ise büyük kentlerin okul çağındaki çocuk ve ergenlerinde obezite oranının %10-15 olduğu tahmin edilmektedir (6).

2.1.3. ETYOLOJİ

2.1.3.1. Enerji Alımı:

Glikojen olarak vücudun karbonhidrat depolama kapasitesinin sınırlı olmasına rağmen (500-1000 gram), karbonhidrat enerjinin ana kaynağıdır. Karbonhidrat alımı yağ oksidasyonunu baskımlarken diğer taraftan glikojen depolanması ve glikoz oksidasyonunu uyandır (7). Normal şartlarda karbonhidrat alımı ile oksidasyonu arasında süregen bir dengesizlik meydana gelmediğinden, karbonhidrat alımı tartı artışının temelinde yer almaz. Karbonhidratların vücut tarafından depolanması sınırlı ve kontrollü olur. Yağa dönüşümü sadece olağan dışı şartlarda meydana gelir. Diğer bir deyimle karbonhidrat oksidasyonu, alımı ile uyumlu bir şekilde artar. Diyetle alınan yağ depolanmaya doğru gittiğinden aşırı karbonhidrat ve protein alımı, yağ dengesizliğine katkıda bulunabilir (7).

Günlük protein alımı toplam protein depolarının %1' inden biraz fazladır. Sadece proteinle aşırı beslenme protein depolarında fazla bir artışa neden olmaz. Protein depoları büyüme hormonu, androjenler, egzersiz gibi büyüme uyaranlarına cevap olarak kitlesel bir artış gösterir. Bu nedenle protein dengesi günlük olarak sağlanır. Tüm bunlara rağmen enerji alımı ile vücut ağırlığı arasında paralellik olduğu her zaman gösterilememiştir (8).

2.1.3.2. Beslenme Alışkanlığı:

Bebeklik dönemindeki beslenme şekli çocuğun ileri yıllardaki beslenme alışkanlığını belirler. Anne sütü ile beslenmenin obeziteyi önleyici etkisi iyi bilinmektedir (9). Süt çocukluğu döneminde mama ile beslenme, zamanından önce ek gıdalara ve yapay beslenmeye geçilmesi obeziteyi kolaylaştırır. Hızlı yeme, az çiğneme, modern yaşamın getirdiği beslenme alışkanlıkları, kalori ve yağdan zengin öğünler obezite sıklığının artışıdaki risk faktörleridir (10).

2.1.3.3. Enerji Harcanması:

Enerji; bazal metabolik hız, yiyeceklerin termik etkisi ve fiziksel aktivite yolu ile harcanır. Çocuklarda büyüme için de ayrıca enerji gereklidir. Bazal metabolik hız; dinlenme şartlarında sabah aç olarak yatakta yatan bir birey tarafından harcanan enerjidir. Sürekli oturan bir kimsede bazal metabolik hız, günlük enerji kaybının %50-70'ini oluşturur (11). Obezlerde istirahat halindeki metabolik hızın fazla olmasına karşın yağ dokusunun aktivitesinin az olması nedeni ile vücut kitlesi birimleriyle karşılaştırıldığında bazal metabolik hız normale yakın hatta normalden daha düşüktür (11). Bazal metabolik hız, vücut kitlesi ile yakın bağlantılı olmasına rağmen aynı ağırlıkta olan bireylerde farklı olabilmektedir. Bu değişkenlik soy, yaş, cinsiyet, yağsız vücut kitlesi, yağ kitlesi, kas metabolizması, sempatik sinir sistemi aktivitesi ve vücut ısısının bireyler arasındaki farklılığı ile açıklanmıştır. Bazal metabolik hız ile ilgisi açıklanamayan değişikliklerin ise genetik olarak belirlendiği öne sürülmüştür (12).

2.1.3.4. Metabolik ve Hormonal Faktörler

Yağ hücreleri mezenkimal dokudan kaynaklanır ve yaklaşık 16. gestasyonel haftada fetusta ortaya çıkarlar. Gestasyon boyunca yağ hücrelerinin sayısı ve büyüklüğü artar. Gebeliğin son trimesterinde fetustaki hücrelerde hızlı bir yağ birikimi olur. Böylece yenidoğanda vücut yağının toplam miktarı, vücut tartısının %16' sı kadardır. Beyaz yağ dokusu vücutta yağın depolanma yeridir. Aşırı obez annelerden doğan bebeklerin şişman veya şişmanlığa eğilimli olduğu bilinmektedir. Doğumda obez olan bebeklerin çoğunun sonradan zayıflamasına rağmen bir kısmının da sürekli obez kalma riski vardır. Obez kalmalarının sebebi genetik yatkınlık, in utero bazı metabolik mekanizmaların programlanması veya ailenin yaşam tarzı olabilir. Doğumdan bir yaşına kadar geçen süre ise yağ birikiminin olduğu dönemdir. Obezite, yağ içeren hücrelerin toplam sayısında, her hücre başına düşen yağ miktarında veya her ikisindeki artış sonucu ortaya çıkabilir. Hücre sayısındaki artış obezitenin daha uzun süreli veya dirençli olmasına yol açabilir (5, 13).

a) İnsülin: Kaslarda ve yağ dokusunda glikozun hücre içine girişini ve kullanımını arttıran anabolik bir hormondur. Fonksiyonel hiperinsülinemi obezitede sık görülür. Bu pankreas beta hücre hipertrofisi sonucudur. Obez bireylerde insülinin adipositler ve diğer hücrelerdeki reseptörlere bağlanmasında bozukluk vardır. Hem bozulmuş glikoz toleransı hem de

bozulmuş insülin/glikoz oranı, periferik insülin rezistansı olduğunu gösterir. İnsülindeki artış ile lipogenez uyarılarak lipoliz inhibe olur ve sonuçta lipid depolanması daha da artar (1, 13).

b) Leptin: Beyaz yağ hücrelerinde protein yapıda bir hormondur. Nöropeptit-Y salınımını baskılayarak iştahı azaltır ve termogenezisi arttırır. Leptinin zayıflatıcı etkisi iyi bilinmesine karşın obez çocuklarda leptin düzeyi yüksektir. Bu durum obezlerde hipotalamus ve pankreas beta hücrelerindeki reseptör duyarsızlığından kaynaklanan leptin direnci ile açıklanmaktadır. Leptinin vücut ağırlığı ve VKİ ile olan pozitif ilişkisi yenidoğan dönemi de olmak üzere her yaş grubunda gösterilmiştir(14).

c) Büyüme Hormonu: Obez bireylerde hem istirahat halindeki hem de uyarılmış büyüme hormonu düzeyleri azalmıştır. Obez olgularda görülen azalmış büyüme hormonu cevabının büyüme hormonu salgılatıcı hormona azalmış hipofiz cevabı nedeni ile olabileceği bildirilmiştir. Hiperinsülinemi nedeni ile artmış somatomedin-C yapımı obez çocuklarda gözlenen hızlı büyümeyi açıklayabilir (15).

d) Hipofiz -Adrenal Aksı: Obez bireylerde kortizol sekresyonunun diüurnal ritmi daha yüksek piklerle seyredir. Bu hız normal bireylerden daha fazladır. Obez bireylerde insülinin uyardığı adrenokortikotropin hormon (ACTH) ve kortizol sekresyonu hafifçe yüksek bulunmuştur. Artan serum ACTH konsantrasyonları, adrenal seks steroidlerini arttırır. Artmış androjenler obez çocuklarda sıklıkla görülen erken adrenarşi açıklayabilir (5, 15).

e) Diğerleri: Obez bireylerde bazal plazma renin ve aldosteron düzeyleri normaldir. Buna karşılık plazma norepinefrini ise yüksektir ve kilo kaybından sonra normal seviyelere inmektedir. Bu da obezitede görülen hipertansiyonda bir endokrin nedeninin varlığını düşündürmektedir. Tiroid fonksiyonları genellikle normaldir. Bazı çalışmalar yüksek periferik T_4 - T_3 dönüşümü nedeniyle yüksek T_3 düzeyleri olabileceğini göstermiştir (5, 15).

2.1.3.5. Psikososyal ve Çevresel Faktörler:

Ailede tek çocuk olması, tek ebeveynli ailelerin çocukları ve büyük ailelerden gelen çocuklarda obezitenin daha fazla görülmesi sosyal sınıf ve psikolojik faktörler gibi değişkenlerle açıklanmaya çalışılmıştır (5, 15).

2.1.3.6. Genetik Faktörler:

Obezitede genetik faktörlerin rolü mono ve dizigotik ikizler ve evlatlık olarak verilen çocuklarda araştırılmıştır. Bu çalışmalarda deri kıvrım kalınlığı, yağ kitlesi ve yağ dağılımı açısından mono ve dizigotik ikizler karşılaştırıldığında monozigotlardaki uyum daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca evlat edinilmiş kız çocuklarında vücut kitle indeksinin biyolojik anneleri ile uyum sağladığı bildirilmiştir (16).

2.1.4. OBEZİTENİN TEŞHİSİ

Obezitenin klinik olarak teşhisi için inspeksiyon pratik ve güvenilir bir yöntemdir. Bununla birlikte obezitenin derecesini tayin etmek, sonuçlarını izlemek ve araştırmak için daha objektif ölçümler yapılmaktadır.

2.1.4.1. Doğrudan Ölçüm Teknikleri:

(a) Dansitometri: Vücut yağının hesaplanmasında altın standart olarak kabul edilir. Yağ dokusunun farklı yoğunluğu olduğu düşüncesi hareket noktasını oluşturur (17).

(b) Total vücut suyu: Yağ dokusunun su içermemesi prensibine dayanır. Çeşitli ajanlarla işaretli su içirildikten sonra bunların çeşitli vücut salgılarındaki yoğunlukları ölçülerek total vücut suyu ve yağ miktarı hesaplanır (17).

(c) Toplam vücut potasyum ölçümü: Potasyumun başlıca hücre içi yerleşimli bir katyon olması esasına dayanır ve depo halindeki trigliseritlerde bulunmaz. Pahalı ve yapılması güç bir yöntemdir (17).

(d) Nötron aktivasyon analizi: Dokular bilinen enerji yüklerine sahip hızlı nötronlar ile bombalanır, bu esnada aktive olan kimyasal bir gama emisyon spektrumu ile protein, yağ, su, ve mineralden oluşan kompartman hesaplamaları yapılır (17).

(e) Ultrasonografi: Yüksek frekanslı başlıklar ile iyi sonuçlar alınmaya başlanmıştır. Ancak uygulama esnasında uygulanan basınç miktarı ölçümlerin tekrarlanabilirliğini etkileyebilir (17).

(f) Bilgisayarlı tomografi: Yağsız doku, yağ dokusu ve kemik dokusu arasında kesin ayırım sağlar. Çocukluk çağında kullanımı pek önerilmeyen bir yöntemdir (17).

(g) Manyetik rezonans: Manyetik alanda yağ ve su protonlarının konsantrasyon ve relaksasyon özellikleri taranır. Pahalı ve uzun süren bir tetkik yöntemidir (17).

(h) Biyoelektriksel impedans: Dokulardan geçirilen alternatif akım dokuya özgü dirence bağlı olarak bir voltaj düşüşü gösterir. İyi kalibre edilmiş sistemler uygun şekilde kullanıldıklarında obezite için erişkinlerde geniş kapsamlı çalışmalarda kullanılabilir (18).

(h) Total vücut geçirgenliği: Yağsız dokunun elektrik enerjisini yağ dokusundan daha iyi iletmesi esasına dayanır. Kolay bir yöntem olmasına karşın cihaz oldukça pahalıdır (17).

(i) Dual foton absorpsiyometre ve dual enerji x-ışını absorpsiyometre: Üç kompartmanlı bir modele dayanır. Yağ dokusu, yağsız doku ve kemik mineralleri, total ve lokal yağ miktarının belirlenmesinde doğru ve kesin bir yöntemdir, ancak ölçümler için uzunca süre ayrılmalıdır (19).

2.1.4.2. Dolaylı ölçüm teknikleri:

(a) Deri kıvrımı ölçümleri: İdeal ölçüm dört deri kıvrımından elde edilen verilerle sağlanır. Ancak bu sağlanamıyorsa kabul edilebilir bir ölçüm için en az iki değer gerekir. Geniş çaplı çalışmalarda kullanışlı ve diğer yöntemleri destekleyici bilgiler verebilir (20).

(b) Vücut kitle indeksi (VKİ): Doğrudan ölçüm teknikleriyle uyumu iyidir, ağırlık (kg)/boy² (m²) formülüyle hesaplanır. Günümüzde en sık kullanılan yöntemdir (21).

(c) Bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça çevresi oranı: Obezitenin komplikasyonları en çok abdominal obezite ile ilişkilidir. Bel çevresi kostalar ve iliak kanat arasındaki ayakta durur pozisyonda en uzun horizontal ölçüm olarak alınır. Kalça çevresi ise ayakta durur pozisyonda trokanter majörler üzerindeki en geniş çap olarak alınır. Gluteal kas kitlesi, pelvis boyutu ve yağ miktarı ölçümleri etkileyebilir. Bel-kalça oranı ise vücut kitle indeksinden bağımsız olarak koroner kalp hastalığı ve tip 2 diyabet nedenli mortalite ile ilişkilidir. Erişkinlerde 0.72'nin üstündeki değerler anormaldir (22).

(d) Boya göre ağırlık (rölatif ağırlık) ölçümü: Yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş tablolardan yararlanarak çocuğun boy yaşına göre olması gereken ideal ağırlık bulunur. Rölatif ağırlık: (Hastanın ağırlığı x 100)/ideal ağırlık formülüyle hesaplanır (23).

Pediyatrik yaş grubunda en sık kullanılan yöntemler; boya göre ağırlık, vücut kitle indeksi

ve deri kıvrımı kalınlıklarıdır (24).

2.1.5. SINIFLANDIRMA

Obezite özelliklerine göre birkaç farklı şekilde sınıflandırılabilir. Bunlar; yağ dokusunun dağılımı, obezitenin başlama yaşı ve etyolojide rol oynayan faktörler gibi unsurlardır. Genel olarak sınıflandırma altta yatan sebebe göre yapılır (24).

2.1.5.1. Ekzojen obezite:

Bu çocukların çoğunda altta yatan tıbbi bir problem yoktur. Beslenme öykülerinde çok miktarda şeker, yağlı gıda ve hazır gıda tükettikleri görülür (24).

2.1.5.2. Sekonder obezite (metabolik, hormonal, ilaçlar ve genetik sendromlar):

Bunlar arasında; hipotalamik sendrom, Cushing sendromu, hipotiroidizm, psödohipoparatiroidi, büyüme hormonu eksikliği, polikistik over sendromu, insülinoma sayılabilir (5). İlaçlardan ise glukokortikoidler, antidepresanlar, siproheptadin, fenotiazinler, östrojen, progesteron, lityum gibi ilaçlar bulunur. Prader-Willi sendromu, Laurance-Moon-Biedel sendromu, Cohen sendromu, Turner sendromu, Carpenter sendromu ve Biemond-II sendromu gibi genetik hastalıklar da obeziteye neden olabilir (24).

2.1.6. KOMPLİKASYONLAR

Obezite genel olarak yaşam süresini kısaltan bir durumdur. Bu hastalarda ölümün en büyük iki doğrudan nedeni kanser ve kardiyovasküler hastalıklardır. Diyabet ve hipertansiyon başta olmak üzere birçok neden erken ölüme sebep olur. Erişkinlerle karşılaştırıldığında çocukluk çağı, komplikasyonlar açısından daha az risk taşıyan bir dönemdir (25).

2.1.6.1. Çocukluk döneminde sağlık üzerindeki etkileri

(a) Sosyal ve duygusal problemler: Psikolojik sonuçlar daha çok toplumun obeziteye bakış açısıyla ilgilidir. Batı kültürlerinde obezite önemli bir kozmetik problemdir ve olumsuz imaj nedenidir. Obez çocuklar sıklıkla spor veya fiziksel yapılarını sergilemeye yol açabilecek herhangi bir aktiviteden uzak kalırlar. Bazı obezlerde, özellikle ergenlik çağındaki kızlarda

depresyon, içe kapanma, kendisini toplumdaki soyutlama, sıklıganlık, utangaçlık, sosyal ilişkilere girmekten kaçınma gibi ruhsal bozukluklar görülebilir (26).

(b) Solunumsal problemler: Obez kişiler hızlı ve yüzeyel solunum yaparlar. Fonksiyonel rezidüel kapasite ve ekspiratuvar rezerv volüm azalmıştır. Obezitede ventilasyon ağırlıklı olarak st loblarda olur. Ancak perfüzyon tam tersine alt loblarda baskın olduğundan bir ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu ve hipoksemi söz konusu olur. Bununla beraber ciddi obezlerde ventilasyonda da azalma ortaya çıkabilir. Uyku-apne sendromunun obezlerde daha sıklı olup olmadığı tam açık değilse de, daha şiddetli olduğu kesindir. Yine morbid obezlerde solunum problemleri nedeniyle anestezi riski, cerrahi sırasında ve postoperatif dönemde ani ölüm sıklığı yüksektir (26).

(c) Akantozis nigrikans: Bu cilt hastalığı morbid obezitesi olup insülin bağlanmasında belirgin bir bozukluk olan çocukların yaklaşık %50'sinde ortaya çıkar (26).

(d) Ortopedik problemler: Aşırı obez çocuklarda femoral epifizde kayma ve tibia vara gibi iskelet sistemine ait bazı ortopedik problemler bildirilmiştir (26).

(e) Diyabet:Obezite endokrin değişikliklerle beraberdir. Bu değişikliklerden bazıları obeziteye ikincil olmakla beraber bir kısmı da obezitenin nedenlerindedir. Bu konuda öncelikle ele alınması gereken metabolik sendromdur. Hiperinsülinemi, obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve bozulmuş glikoz toleransıyla seyreden bir sendromdur. İnsülin direncinin diyabet ile sonuçlanıp sonulanmamasında beta hcreti fonksiyon kaybı ve bunun giderilmesi rol oynar. Metabolik sendrom aşamasında insülin salgılanmasındaki erken faz etkilenmiştir. Bu hastalarda risk faktörleri dztilmez ise sonuç diyabet olabilir (27).

Obezite, tip 2 diyabetes mellitus (DM) için de önemli bir belirleyicidir. Tüm obezlerde tip 2 DM olmasa bile tip 2 DM'li hastaların büyük çoğunluğu obezdur. Kilo artışı beraberinde hepatik ve periferik insülin duyarlılığında azalma meydana getirir ve periferik glikoz kullanımında belirgin azalma ortaya çıkar (28). Son alışmalar obezlerde insülin sekresyon şeklinin de değiştiğini göstermiştir. İlaveten obezlerde insülin reseptör sayısında, fonksiyonunda ve postreseptör düzeyde bozukluklar da saptanmıştır (28). Ayrıca tümör nekrozis faktör-alfa düzeylerinde artma, seks hormonu bağlayan globulin

düzeyinde azalma, luteinize edici hormon ve folikül stimüle edici hormon salınım şekillerinde bozukluklar da obez kişilerde görülen diğer endokrin değişikliklerdir (28).

(f) Artmış kalp hızı oranları: Metabolik sendrom veya insülin direnci bulunan obez çocuklarda artmış kalp hızı oranları saptanmıştır. Bu artış otonomik sempatik sistemin aktivitesinin arttığına bir göstergesidir ve bu bulgular insülin direnci ile otonomik sistemler arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (29). Sempatik sistemdeki bu artış obezite ilişkili hipertansiyonun altında yatan başlatıcı nedenlerden biri olabilir (30) Yapılan çalışmalarda obezite ve insülin direnciyle, kalp hızı oranları ve sempatik-parasempatik otonomik sistem dengeleri arasında çeşitli etkileşimlerin olduğu gösterilmiştir (31).

2.1.6.2. Uzun süreli sonuçlar

Obezite çeşitli yollardan kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini artırır. Bunların başında obezlerde sıklıkla görülen insülin direnci, diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, kardiyak hipertrofi, protrombotik eğilim ve kardiyak elektriksel anormallikler gelir (32). Obez çocuklarda normal çocuklara göre daha fazla hipertansiyon riski vardır. Buna yol açan olası mekanizmalar içinde şunlar yer alır (33).

- Artmış kardiyak output,
- Artmış kan volümü,
- Aşırı kalori alımına bağlı aşırı sodyum alınması,
- Steroid yapımında artma,
- Çeşitli basınç ünitelerine ait reseptörlerdeki değişiklikler.

Obezite ve hipertansiyon erişkinlerde koroner kalp hastalığının en iyi bilinen risk faktörlerindedir. Çocukluk çağında görülen obezite ve hipertansiyonun erişkin dönemde de devam etme riski vardır. Obezite ve hipertansiyon arasındaki bağlantı iyi bilinmesine rağmen obez çocuklarda hipertansiyon gelişiminin altındaki mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda çocuklarda obezite ile ilişkili hipertansiyon gelişiminde kardiyovasküler otonom sinir sisteminde çeşitli değişikliklerin olabileceği gösterilmiştir. Özellikle sempatik otonomik aktivitenin obez çocuklarda arttığı

ortaya konulmuştur (34). Sempatik aktivitedeki bu artışın kalp, böbrek ve damar ağlarına olan etkisiyle hipertansiyon ortaya çıkabilir (35).

ABD’de 1963-1980 yılları arasında çocuk ve ergen obez sayısındaki artış, hipertansiyondaki artış ile uyumlu bulunmuştur. Obez çocukların serum lipid düzeyleri kardiyovasküler hastalıklardaki modele benzerdir. (yüksek total kolesterol ile birlikte düşük yüksek dansiteli kolesterol düzeyleri gibi). Bu lipid modeli yetişkin çağda da devam edebilir. İskemik kalp hastalığı obezitenin en önemli komplikasyonudur ve genellikle 15-20 yıl süre ile aşırı kilolu olanlarda ortaya çıkar (33, 35).

2.1.7. TEDAVİ

Tedavi çocuğun normal fizyolojik büyümesini duraksatmayacak nitelikte, uzun vadeli ve kalıcı olmalıdır. Eğitim, diyet, aktivite, egzersiz, yaşam şekli değişimi ve ailenin tam katılımının sağlandığı çok yönlü tedavi programları uygulanmalıdır. Hastalar ve aileleri yiyeceklerin kalorisi, içerikleri ve gıda değişim çizelgeleri gibi konuları kavrayıp günlük hayatta uygulama konusunda eğitilmelidirler. Çocukluk çağı obezitesinde ilaç tedavisinin uygun olmadığı, kullanılması düşünülen vakalarda da fayda zarar dengesinin iyi değerlendirilmesi düşüncesi vardır (36).

2.1.8. OBEZİTENİN ÖNLENMESİ

Obezitenin süt çocukluğu döneminden itibaren önlenmeye çalışılması atılması gereken ilk adımdır. Özellikle şişman anne ve babaların çocuklarında obezite riskinin yüksek olduğu bilinmeli, çocuğun tartısı sürekli izlenmeli, diyet kalori içeriği yönünden iyi düzenlenmeli ve çocuklar düzenli yemeğe ve fiziksel aktiviteye özendirilmelidir. Ayrıca televizyon seyretmenin günümüzde çocukluk ve ergen çağı obezitesinde önemli bir risk faktörü olduğu da bir gerçektir. Televizyon izlerken kalori harcaması azalmakta ve yüksek kalorili gıdalar fazla miktarda alınmaktadır. Bu nedenle obezitenin önlenmesinde televizyon izleme faktörü de ihmal edilmemelidir (37).

2.2. ÇOCUKLUK ÇAĞINDA METABOLİK SENDROM

2.2.1 TANIM

Obezite ve obezite ile ilişkili sorunlar günümüzde en önemli halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Dünya Diyabet Federasyonu ve Uluslararası Obezite Çalışma Birliği tarafından yakın zamanda yayımlanan ortak dokümana göre dünyada bir milyar erişkin fazla kilolu, bunların da 300 milyonu obezdir. Dünya genelinde 1.7 milyar kişi tip 2 diyabet gibi fazla kiloyla ilişkili kronik hastalık riski altındadır (38). Aynı yayın obezitenin tip 2 diyabet için temel risk faktörü olduğuna ve vücut ağırlığındaki bir kilogramlık artışın diyabet sıklığını %5 arttırdığına dikkat çekmektedir. Benzer eğilim çocukluk çağı için de geçerlidir ve dünya genelinde okul çağındaki çocukların %10'nun fazla kilolu olduğu bildirilmektedir; çok sayıda ülkede çocukluk çağı obezitesinde 1990'lardan sonra dramatik artış dikkati çekmekte ve gelişmiş ülkelerde çocukların her yıl %1'i fazla kilolu gruba eklenmektedir (39).

Çocukluk çağı obezitesindeki bu artışa paralel olarak tip 2 diyabet, metabolik sendrom, hipertansiyon gibi daha çok erişkinlerde görülen kronik hastalıklar çocukluk çağında da önemli bir sorun haline gelmektedir. Bu süreç en tipik olarak ABD'de gözlenmekte ve bu ülkede son on yılda çocukluk çağı tip 2 diyabet vakalarında 6-10 kat artış olduğu; Kızılderililer, Zenciler ve Meksika kökenli nüfusun yoğun olduğu bölgelerde çocuk diyabet ünitelerine başvuran vakaların %8 ile %45 oranında tip 2 diyabetlilerden oluştuğu bildirilmektedir (40).

Obezite ile tip 2 diyabetin arasındaki ilişkide anahtar mekanizma insülin direncidir ve erişkinlerde yapılan çalışmalar uzun süredir dikkatleri bir tür tip 2 diyabet öncülü kabul edilebilecek metabolik sendrom veya insülin direnci sendromu üzerine çekmeye çalışmaktadır (41). Günümüzde kullanıldığı içerikle metabolik sendrom ilk kez Reaven (41) tarafından 1988 yılında erişkinlerde insülin direnci ile lipid bozuklukların, kan basıncı yüksekliği, tip 2 diyabet ve aterosklerotik kalp hastalıkları riskindeki artış arasındaki ilişkiye dikkat çekmek üzere tanımlanmıştır. İlk tanımlandığında metabolik sendromun bileşenleri olarak santral obezite, hiperinsülinizm, hiperürisemi, hipertrigliseridemi ile koroner kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklara yatkınlık sayılmıştır (41).

Sonraki yıllarda sendrom X, insülin direnci sendromu, metabolik kardiyovasküler

sendrom, dismetabolik sendrom ve Reaven sendromu gibi değişik isimlerle anılan bu sendromun tanı kriterleri ABD National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel (ATP) III ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yakın zamanda belirlenmiştir (42). Obezite, hipertansiyon, dislipidemi, hiperglisemi gibi benzer ölçütlere, fakat farklı eşik değerlere dayanan NCEP ve WHO sınıflaması Tablo 1’de, sadece NCEP ölçütleri ise Tablo 2’de görülmektedir.

Tablo 1. NCEP ve WHO önerilerine göre metabolik sendrom kriterlerinin karşılaştırılması

		NCEP	WHO
Hipertansiyon (Kan basıncı >95 p)		X	X
Obezite (VKİ veya Bel çevresi >95 p)		X	X
Dislipidemi (HDL<40 mg/dL , TG>150 mg/dL)		X	X
İnsülin değerleri	Açlık kan şekeri>110 mg/dL veya bilinen diyabet	X	X
	İnsülin direnci		X
	Hiperinsülinemi	X	

NCEP’e göre metabolik sendrom tanısı için beş ölçütten üçü gereklidir. WHO’ya göre metabolik sendrom tanısı için bozuk açlık glikozu, bilinen diyabet veya insülin direncine ek olarak diğer üç parametreden ikisi gereklidir. **HDL**: Yüksek dansiteli lipoprotein, **TG**: Trigliserit, **VKİ**: Vücut kitle indeksi

Son epidemiyolojik çalışmalar, ABD’de yaşayan erişkinlerin (>20 yaş) %24’ünde metabolik sendrom olduğunu, bazı etnik gruplarda bu oranın %50’yi bulduğunu göstermektedir. Benzer çalışmalarda metabolik sendromun tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı ve insülin direncinin tip 2 diyabetli, tip 2 diyabetli olmayan ve toplam nüfus dikkate alındığında Amerika’daki yıllık kardiyovasküler hastalıkların sırasıyla %46.8, %6.2 ve %12.5’inden sorumlu olduğu gösterilmiştir (43).

2.2.2. İNSÜLİN DİRENCİ, OBEZİTE VE METABOLİK SENDROM

İnsülin direnci, normal serum insülin düzeylerinde periferik glikoz kullanımının ve hepatik glikoz yapımının bozulması ile birlikte çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) çıkışının baskılanamaması olarak tanımlanmaktadır. Erişkinlerdeki çalışmalar metabolik sendroma giden süreçte temel yönlendiricinin insülin direnci olduğunu ve insülin

direnci derecesi ile metabolik sendrom sıklığı arasında uyum olduğunu göstermektedir. Bir başka ifade ile obeziteye değişik ölçülerde insülin direnci eşlik etmekte, fakat metabolik sendrom vakalarında obeziteden bağımsız olarak insülin direnci temel patofizyolojik mekanizmayı oluşturmaktadır. Bu vakalarda obezitenin insülin direncine bağlı olması daha muhtemel görünmektedir (41, 43).

Tablo 2. NCEP-ATP III ölçütlerine göre metabolik sendrom tanısı

	Tanımlayıcı düzey
Bel çevresi	Erkek>102 cm Kadın>88 cm
Trigliserit	>150 mg/dL
HDL (yüksek dansiteli lipoprotein)	Erkek<40 mg/dL Kadın<50 mg/dL
Kan basıncı	≥130/85 mmHg
Açlık kan glikozu	≥110 mg/dL

Metabolik sendrom tanısı için beş ölçütten üçü gereklidir.

Yağ dokusu artışı ile insülin direnci arasındaki yakın ilişkinin yanı sıra kas hücreleri içindeki yağ birikiminin insülin duyarlılığı değişikliklerinde önemli rolünün olduğu bilinmektedir (44). Çocuklarda insülin direncinin mekanizmasını anlamak için yapılan ileri çalışmalarda nükleer manyetik rezonans ile iskelet kasındaki trigliserit içeriği ölçülmüş ve obez ergenlerde kas hücresi lipid içeriğinin belirgin olarak fazla olduğu ve lipid birikimi ile oral glikoz tolerans testinde (OGTT) ikinci saat kan glikozu değerleri arasında uyum olduğu saptanmıştır (45). Son yıllarda ise metabolik sendrom ve tip 2 diyabet vakalarında C-reaktif protein ve tümör nekrozis faktör-alfa gibi enflamasyon mediatörlerinin arttığı, özellikle visseral obesitenin bir tür kronik enflamasyon yaratarak insülin direncine neden olduğu üzerinde durulmaktadır (46). Yine yakın zamanda yayımlanan çalışmalarda yağ dokusundan salgılanan ve insülin duyarlılığını arttırdığı bilinen adiponektin düzeylerinin metabolik sendrom vakalarında belirgin olarak düşük olduğuna dikkat çekilmektedir (47). Bir başka ifade ile endokrin bir doku gibi işlev gören yağ dokusu hem yağ hücrelerinde hem de diğer dokulardaki insülin duyarlılığının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

Doku spesifik insülin reseptörlerinin yok edilebildiği fare çalışmalarından elde edilen veriler ise tip 2 diyabet oluşumu sürecinde kas, yağ ve karaciğer gibi klasik dokuların yanı sıra beta hücresi ve nöronal dokudaki insülin reseptörlerindeki direncin birleşik etkisi olduğunu göstermektedir (48). Bu araştırmalara göre örneğin yalnızca kas dokusundaki insülin reseptörlerinin yok edildiği farelerde glikoz intoleransı olmazken, yağ dokusunda belirgin artış olduğu görülmektedir. Bu veriler başlangıçta yağ dokusu dışındaki dokularda insülin direnci olduğunu, bu nedenle karbonhidrat metabolizmasının enerji depolama yönüne döndüğünü ve nöronal hücrelerdeki insülin direnci sonucu artan iştahın da etkisiyle obezitenin meydana geldiğini belirtmektedir. Artan yağ dokusu bu kez “lipotoksisiteye” yol açarak tip 2 diyabete doğru ilerleyen bir kısır döngüye neden olur (49).

Metabolik sendrom, daha doğrusu insülin direnci ve buna bağlı artmış insülin salgılanması birçok doku ve organda kronik değişikliklere neden olmaktadır. Bunlar arasında santral obezite, deri çatlakları ve akantozis nigrikans gibi deri bulguları, akne, hirsutizm, frontal saç dökülmesi, astım gibi alerjik sorunlar, hipertansiyon, ateroskleroz, dislipidemi, erken ateroskleroz, uzun boyluluk, fokal segmental glomeruloskleroz, hepatik yağlanma ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, over ve adrenal bezlerde aşırı androjen salgılanması sayılabilir (49).

2.2.3. İNSÜLİN DUYARLILIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Obez ve obez olmayan kişilerde insülin duyarlılığı en iyi “öglisemik hiperinsülinemik klemp” tekniği kullanılarak değerlendirilmektedir. Bu teknikte iki aşamada (8 ve 40 mIU/m²/dk) insülin infüze edilirken kan glikozunu sabit tutacak dekstroz miktarı hesaplanmaktadır. Klemp tekniklerinin invaziv olması pratikte kullanılmasını zorlaştırmakta, bunun yerine açlık glikoz ve insülin değerlerine veya OGTT sırasında ölçülen insülin değerlerine göre insülin duyarlılığı değerlendirilmektedir. Bu amaçla insülin sensitivite indeksi ve Homeostasis Model Assesment (HOMA) insülin direnci (IR) indeksi sıklıkla kullanılmakta; bu yöntemlerin öglisemik-hiperglisemik klemp teknikleri ile uyum gösterdiği belirtilmektedir (50). İnsülin sensitivite indeksi, açlık kan glikozunun (AKG) (mg/dl) açlık insülin düzeyine (mIU/ml) bölünmesi ile hesaplanmakta ve bu oranın 6'nın üzerinde olması

beklenmektedir. HOMA IR ise $AKG \text{ (mmol/L)} \times \text{Açlık insülin (mIU/ml)}/22.5$ formülüyle hesaplanmakta ve oranın erişkinlerde 2-2.5'un üzerinde olması insülin direncini lehine yorumlanmaktadır.

OGTT sırasında insülin düzeyleri bakılması, açlık insülin düzeyinin 15-20 mIU/ ml üzerinde, zirve insülin düzeyinin >150 mIU/ ml veya 120.dakikada insülin düzeyinin >75 mIU/ml olması hiperinsülinizmi, dolayısıyla insülin direncini göstermektedir (49). Çocukluk yaş grubunda yapılan başka çalışmalarda da HOMA-IR değerinin >3.16 olması anlamlı bulunmuştur (50).

2.2.4. ÇOCUKLARDA METABOLİK SENDROM ARAŞTIRMALARI

Çocukluk çağında tip 2 vakalarının artmasıyla birlikte dikkatler çocukluk çağında obeziteyle ilişkili metabolik sorunlara çevrilmiş ve yakın zamanda yapılan bir çalışmada glikoz intoleransı sıklığı, belirgin obez çocuklarda (4-10 yaş) %25, ergenlerde ise %21 bulunmuştur. Aynı çalışmada glikoz intoleransı ile insülin direnci arasında obesiteden bağımsız güçlü bir ilişki olduğuna dikkat çekilmiştir (51).

İtalyan obez ergenlerde glikoz intoleransı sıklığı daha düşük (%4.5) bulunmasına karşın insülin direnci ile ikinci saatteki kan şekeri düzeyi arasındaki uyuma dikkat çekilmiştir (52). İspanyol çocuklarda (4-18 yaş) glikoz intoleransı sıklığı %7.4, HOMA IR ile değerlendirilen (>3 insülin direnci kabul edilmiş) insülin direnci sıklığı %35.8 bulunmuştur (53).

Arslanian ve arkadaşlarının (54) çocukluk çağında sendrom X'in varlığına ilişkin ilk yazılarından bugüne kadar çocukluk çağında metabolik sendrom sorununa dikkat çeken yayınlar belirgin şekilde artmış ve çocukluk çağı için tanı kriterlerinin geliştirilmesi için çabalar yoğunlaşmıştır (54,55).

2.2.5. METABOLİK SENDROM SIKLIĞI

Çocukluk çağında metabolik sendrom sıklığı araştırmalarında farklı tanımlar kullanıldığından karşılaştırma yapmak mümkün olmasa da genel sıklık %3-4 civarında olup erişkinlere göre düşüktür. ABD'deki erişkinlerde ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığı %23.7, 20-29 yaş grubunda ise %6.7 bulunmuştur (56).

Çocuklarla ilgili ilk geniş çalışma Bogalusa kapsamında yapılmış, bu çalışmada VKİ hipertansiyon, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve açlık insülinin kendi gruplarına göre 75p'nin üzerinde olması metabolik sendrom tanımı için kullanılmış ve metabolik sendrom sıklığı beyaz çocuklarda %4, siyahlarda %3 bulunmuştur (57). Finli çocuk ve gençlerdeki kardiyovasküler risk faktörlerini inceleyen geniş kapsamlı bir araştırmada metabolik sendrom sıklığı %4 bulunmuştur (58).

ABD'de 1988-1994 dönemini kapsayan Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması'nda 2430 ergenden elde edilen veriler ATP III ölçütlerine göre değerlendirilmiş ve metabolik sendrom sıklığı %4.2 (erkeklerde %6.1, kızlarda %2.1) bulunmuştur (59). Aynı araştırmada obez ergenlerde (VKİ >95p) metabolik sendrom sıklığı %28.7, fazla kilolularda (VKİ 85-95p) ise %6.8 bulunmuştur. Meksika kökenli tip 2 diyabet bakımından aile öyküsü pozitif obez ergenlerde yapılan bir çalışmada metabolik sendrom sıklığı %30 bulunmuş ve insülin duyarlılığı azaldıkça metabolik sendrom bileşenlerinin arttığı saptanmıştır (60).

Macaristan'daki obez çocuklarda dört bileşen dikkate alındığında metabolik sendrom sıklığı %8,9 bulunmuş, obez olmayanların ise %80'inde metabolik sendrom bileşenlerinden hiçbirine rastlanmamıştır (61). Başka bir çalışmada obez ergenlerde metabolik sendrom sıklığının tanı kriterlerine göre değiştiği, NCEP/ATP III'e göre %19,5 iken, WHO kriterlerine göre %38,9 olduğu bildirilmiştir (62).

2.2.6. METABOLİK SENDROM PATOGENEZİ VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Erişkin dönemde olduğu gibi çocukluk çağında da metabolik sendrom patogenezinde en çok obezite ve insülin direnci üzerinde durulmaktadır. Obezite derecesi ile metabolik sendrom sıklığı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir araştırmada orta derecede obez (VKİ z skor 2-2.5) adolesanlarda %38.7, şiddetli obezlerde (VKİ z skor > 2,5) %49.7 oranında metabolik sendrom saptanmıştır (63). Bu araştırmada visseral yağ depolanması ile VKİ arasında yüksek uyum olması göz önüne alınarak bel çevresi yerine VKİ z skorunun > 2.0 olması metabolik sendrom kriteri olarak alınmıştır. Yine bozuk açlık glikozu yerine 120. dakikadaki kan glikozuna göre değerlendirme yapılmış ve çocukluk çağında bozuk açlık glikozunun seyrek olduğu belirtilmiştir. Metabolik sendrom sıklığı obezite derecesi ile artmakta ve şiddetli obezlerde %50'ye kadar

ulaşmaktadır. VKİ'de her 0.5 puanlık artış metabolik sendrom sıklığını 1.55 kat artırmaktadır. Etnik köken ve obezite derecesine göre düzeltme yapıldığında insülin direnci arttıkça metabolik sendrom sıklığının da arttığı belirlenmiştir. Finli gençlerdeki kardiyovasküler risk faktörlerini inceleyen prospektif araştırmada başlangıç insülin düzeyleri yüksek olanlarda daha sonra metabolik sendrom geliştiği gösterilmiştir (58). Bogalusa verileri ise VKİ'nin insülin düzeyinden bağımsız olarak metabolik sendrom gelişimini öncelediğini desteklemektedir (64,65).

Obezite ile metabolik sendrom arasındaki bu yakın ilişki kabul edilse bile obez çocukların bir kısmında niçin metabolik sendrom gelişmediği sorusu cevapsız kalmaktadır. Çocukluk çağında metabolik sendrom epidemiyolojisi ile ilgili en geniş çalışma olan Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasında (NHANES III), obez çocukların %70'inde metabolik sendrom saptanamamıştır. Yakın zamanda bu soruyu aydınlatmak üzere yapılan bir çalışmada obezite etkisi düzeltilerek analizler yapılmış ve metabolik sendrom olan ergenlerde insülin duyarlılığının %62 daha düşük olduğu gösterilmiştir (60,64,65).

Bu veriler metabolik sendromun obezitenin basit bir sonucu olmadığını, daha çok bağımsız bir bileşen olarak insülin direnci olduğunda ortaya çıkan patolojik bir durum olduğunu göstermektedir. Metabolik sendromlu vakaların izlemi bu sorunun zaman içinde ilerleme gösterdiğini ve belli bir süre sonra tip 2 diyabet geliştiğini göstermektedir. Bu nedenle dünyada çocukluk çağında tip 2 diyabet sıklığındaki artış buzdağının tepesi olarak kabul edilmeli, dikkatler kronik düşük dereceli enflamasyon gibi kardiyovasküler hastalık epidemisine neden olabilecek metabolik sendrom bileşenlerine çevrilmelidir.

Çocukluk çağında metabolik sendromun klinik özellikleri büyük ölçüde erişkinlere benzerdir ve Tablo 3'de gösterilmiştir.

2.2.7. TANI KRİTERLERİ

Çocukluk çağında metabolik sendrom araştırmalarının artması ile birlikte metabolik sendrom tanımlanması, bu tanımlama için kullanılacak bileşenler ve kriterler için eşik değerler konusundaki tartışmalar artmıştır (66). Erişkinlerdeki ve çocuklardaki

çalışmalar, metabolik sendromla ilişkili kardiyovasküler hastalık ve diyabet gibi kronik hastalıkların önlenmesi için çocukluk çağında da metabolik sendrom tanımına ihtiyaç olduğunu, böylece metabolik sendromla birlikte olan obezite vakalarına daha doğru yaklaşılabileceğini ortaya koymuştur.

Tablo 3. Çocukluk çağında metabolik sendromun klinik özellikleri

Ailede diyabet, obezite, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve/veya inme öyküsü
Annede gestasyonel diyabet öyküsü
Düşük veya yüksek doğum ağırlığı
Astım-allerjik rinit, tip 2 diyabet
Prematür pubarş, hipertansiyon
Eski veya yeni strialar, erken ateroskleroz
Adrenarşla beraber obezitenin gelişmesi veya ilerlemesi
İstirahatte azalmış enerji harcanması
İstirahatte yağ ve karbonhidrat oksidasyon hızında düşüklük
Akantozis nigrikans, akut pankreatit
Adrenarşla birlikte hirşutizm veya polikistik over sendromu gelişmesi
Jinekomasti

Şimdiye kadar yayımlanan çocukluk çağı araştırmalarında ATP III ve WHO kriterleri birleştirilerek kullanılmış ve ölçümlere ait eşik değerler için araştırmacılar kendi gruplarından elde ettikleri değerleri baz almışlardır. ATP III açlık kan şekerinin > 110 mg/dl olmasını tanı kriterleri içinde sayarken, WHO, hiperinsülinizmi yeterli kabul etmektedir.

Çocukluk çağı araştırmalarında bozuk açlık glikozu (>110 mg/dL) çok düşük oranda bulunurken, bozuk glikoz toleransı (OGTT sırasında ikincil saatteki kan glikozunun \geq 140 mg/dl olması) daha yüksek oranda bulunmakta veya açlık glikozu normal olan vakalarda hiperinsülinizm saptanmaktadır (51,59,60,67). Bu durumda çocukluk çağında metabolik sendrom bileşenleri arasında ya WHO önerisi olan hiperinsülinizmin olması ya da bozuk açlık kan şekeri kriteri olarak Amerikan Diyabet

Birliği'nin yeni önerilerindeki gibi açlık kan şekeri düzeyinin ≥ 100 mg/dL değeri kabul edilmesi önerilmektedir (66,67).

2.2.8. ÜLKEMİZDE METABOLİK SENDROM

Ülkemizde çocukluk çağında tip 2 diyabet sıklığında artma gözlenmemekle birlikte, son yıllarda özellikle obez ergenlerde glikoz intoleransı sıklığına dikkat çeken araştırmalar yayınlanmaktadır. Marmara Pediatrik Endokrin Grubu çok merkezli olarak yaptığı bir çalışmada yaşları 10-18 arasındaki 105 çocuğun %14.2'sinde prediyabet (bozuk açlık glikozu ve/veya OGTT'de ikinci saat glukoz düzeyi 140-200 mg/dl) saptamıştır (68). Aynı çalışmada bozuk glikoz toleransı gösteren çocuk sayısı aile öyküsü pozitif olan ve obez olan grupta (%25.5) daha yüksek bulunmuştur. Çalışma kapsamına alınan bütün çocuk ve ergenlerin sadece açlık kan şekeri değerine bakıldığında altı kişide bozukluk saptanırken, OGTT'nin 120. dakika ölçümleri göz önünde alındığında ise 12 kişide glikoz intoleransı saptanmıştır. Çocukların insülin duyarlılıkları HOMA-IR ile değerlendirilmiş ve glikoz toleransı bozuk olan grubun oranları belirgin yüksek bulunmuştur. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada, VKİ > 95p ve yaş ortalaması 10.9 yıl olan 93 çocuğun %10.8'inde glikoz intoleransı saptanmış ve normal glikoz toleransı gösteren çocukların ise %74.7'sinde hiperinsülinizm gösterilmiştir (69).

Ülkemizde çocukluk çağında metabolik sendrom sıklığıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada yaşları 2-18 yıl arasında değişen (81 kız, 49 erkek) 130 obez vakada WHO kriterlerine göre metabolik sendrom prevalansı obez çocuk ve ergenler arasında %20 bulunmuş. Yaş, VKİ, kan basıncı, dislipidemi ve insülin direnç indekslerinin ortalamaları metabolik sendromlularda diğer obez çocuklara göre anlamlı olarak farklı saptanmıştır (70).

2.2.9. TEDAVİ VE İZLEM

Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da metabolik sendrom, insülin direncinin hiperinsülinizm ile dengelendiği, ergenlik gibi bu dengelemenin başarısız hale geldiği dönemlerde tip 2 diyabete dönüşebilen önemli bir metabolik sorun olarak kabul edilmelidir. Pigma yerlilerinin uzun dönemli izlemine dayanan bir çalışmada normal

glikoz toleransına sahip 48 kişiden 17'sinin beş yıl içinde bozulmuş glikoz toleransı veya tip 2 diyabete dönüştüğü, bu sürecin insülin duyarlılığında azalmadan çok insülin salgılanmasındaki azalmaya bağlı olduğu gösterilmiştir. Metabolik sendromlu çocuklarda da kısa süre içinde tip 2 diyabet geliştiğinin gösterilmesi bu vakaların tedavi ve izleminin koruyucu hekimlik bakımından da önemli olduğunu göstermektedir (71) .

Metabolik sendrom tedavisinde genel yaklaşım olarak temel patolojik mekanizma olan insülin direncinin düzeltilmesi önerilmektedir. Bu amaçla öncelikle günde 30-40 dakika egzersiz yapılması, lifli besinlerin tüketiminin artırılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri başlanmalıdır. Çocuklardaki tip 2 diyabet tedavisinde kullanılması onaylanan metformin, yüksek riskli çocuklar olmak üzere metabolik sendromlu hastalarında tedavisinde bir seçenek olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendrom ve polikistik over sendromlu ergenlerde günde 850 mg metforminin 8 ay-1 yıl süreyle kullanımının insülin duyarlılığında belirgin düzelmeye sağlamanın yanı sıra trigliserit ve androjen düzeylerinde düşmeye neden olduğu gösterilmiştir. Bunların dışında thiazolidinedione gibi insülin duyarlılığını arttıran ilaçlar, lipid düşürücü ilaçlar, PPAR γ (peroxisomal proliferator-activated receptorgamma) agonistleri de tedavi seçenekleri arasındadır (49,66,72).

Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da obezite sıklığındaki artışa paralel olarak metabolik sendrom gibi tip 2 diyabet öncesi klinik tabloların sıklığı da artmaktadır. Bu nedenle çocuk veya çocuk endokrinolojisi polikliniklerine başvuran başta ergenler olmak üzere obez çocukların kardiyovasküler risk faktörleri ve metabolik sendrom kriterleri bakımından incelenmesi önem kazanmaktadır. Ailesinde tip 2 diyabet ve/veya metabolik sendrom yükü olan, fizik muayenede santral obesite, akantozis nigrikans gibi insülin direnci bulguları olan çocukların daha yakından izlenmesi, tip 2 diyabet bakımından riskli olan ve insülin direnci olan vakalarda erken tedavi başlanması gereklidir(73).

Obez veya insülin direnci bulunan çocuklarda kardiyovasküler risk faktörlerinin erken dönemde ortaya konulmasında kalp hızı değişkenliğinin ölçülmesi ve otonomik sistemlerdeki değişikliklerin kalp ve vasküler dokular üzerine olan etkilerinin noninvaziv olarak saptanabilmesi prognoz hakkında bize değişik ve önemli bulgular

sunabilir. Bu amaçlar doğrultusunda çocuk hekimleri ve genel pratisyenler için çocukluk çağı obezitesinin değerlendirilmesi ve kardiyovasküler risk faktörlerinin erken dönemde saptanması konusunda sürekli eğitim toplantıları yapılması gereklidir (73).

2.3. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

2.3.1. TANIM

Kalp hızı değişkenliği (KHD) sinüs hızında zaman içinde meydana gelen anlık değişiklikler ya da ortalama kalp hızı çevresindeki kalp hızı dalgalanmaları olarak tanımlanabilir (74). Ani ölüme yol açabilecek ventriküler aritmiler; aritmojenik odak, aritmojenik tetikleme ve otonomik tonustaki dalgalanmalar gibi üç değişik faktörün ortak etkisi ile ortaya çıkmaktadır. Aritmojenik odağı tanımlamada ekokardiyografi, sinyal ortalamalı EKG, radyonüklid ventrikülografi ve koroner anjiyografi kullanılmaktadır. Aritmojenik tetiklemeyi (ventriküler ektopik aktivite) saptamada Holter kayıtları kullanılırken, otonomik tonustaki dalgalanmaları belirlemede KHD'den yararlanılmaktadır (74).

Sağlıklı bir kalpte atımlar saat gibi düzenli değildir. Egzersiz, fiziksel ve mental stres, solunum ve metabolik nedenlere bağlı olarak kalp hızında otonomik tonusla ilgili değişiklikler olmaktadır. Sempatik ve parasempatik denge hakkında bilgi veren kalp hızı değişkenliği analizi kardiyak otonomik tonusun bir ölçütü olarak kullanılmaktadır. Son 20 yılda özellikle erişkinlerde yapılan çalışmalarla kalp nedenli ani ölümlerle otonom sinir sistemi arasında belirgin bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Diğer bir ifade ile artmış sempatik aktivite ya da azalmış parasempatik aktivite ile ölümcül aritmilere eğilim arasında yakın bir ilişki olduğu saptanmıştır (74).

Miyokard infarktüsünden sonra ölüm riskinin yüksekliği ile azalmış kalp hızı değişkenliği arasında ilişki olduğu ilk kez 1977 yılında Wolf ve arkadaşları (75), tarafından gösterilmiştir. 1980'lerin sonunda kalp hızı değişkenliğinin akut miyokard infarktüsünden sonra ölüm riskinin değerlendirilmesinde güçlü ve bağımsız bir belirleyici olduğu anlaşılmıştır (76). Obez çocuklarda otonomik tonustaki değişikliklere kardiyovasküler yanıtları araştırmada kalp hızı değişkenliğinin analizi oldukça umut verici olarak görünmektedir (77). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda çocukluk çağı obezitesi ve beraberinde bulunan insülin direnci, hipertansiyon gibi klinik durumlarda kalp hızı değişkenliğinde ciddi

oyunmaların olduğu ve sempatik-parasempatik otonom dengede bozulmaların meydana geldiği saptanmıştır (78).

2.3.2. ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Kalp hızı değişkenliği çeşitli yöntemler ile değerlendirilebilir. Bunlar zaman-alanlı ve frekans-alanlı yöntemler olarak sınıflandırılabilir (79).

2.3.2.1. Zaman-alanlı (Time-domain=nonspektral) ölçümler:

Yirmidört saatlik EKG kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki intervallerin analizi esasına dayanır. Zaman-alanlı yöntemde istatistiksel ve geometrik ölçümler yapılmaktadır. İstatistiksel ölçümlerde sinüs ritmindeki kesintisiz EKG kaydında; her QRS kompleksi, ardışık QRS kompleksleri arasındaki süre (NN aralığı) veya anlık kalp hızları belirlenir, ortalama NN aralığı, ortalama kalp hızı, en uzun ile en kısa NN aralığı arasındaki fark gibi çeşitli değişkenler hesaplanır (79).

Değişkenler ve tanımları;

SDNN: Ardışık normal QRS kompleksleri arasındaki sürenin (NN aralığı) standart sapmasıdır. Uzun süreli (24 saatlik) kayıtlar incelendiğinde düşük frekanslı değişiklikleri, kısa süreli (5 dakikalık) kayıtlar incelendiğinde ise yüksek frekanslı değişiklikleri yansıtır. SDNN kayıt süresinden etkilenmekte olup kayıt süresi azaldıkça değerler azalırken, kayıt süresi arttıkça artış gösterir. Dolayısıyla farklı sürelerde alınan EKG kayıtlarındaki SDNN değerlerinin karşılaştırılması doğru değildir. Sağlıklı bir değerlendirme yapabilmek için uzun ya da kısa süreli standart kayıtlar almak gerekir. SDNN Overall, EKG kaydının başından sonuna kadar olan kalp hızı değişkenliğini yansıtır (79).

SDANN: Yirmi dört saat süresince beşer dakikalık kayıtların ortalama NN aralıklarının standart sapmasıdır. Kalp hızındaki uzun süreli (5 dakikanın üzerinde) değişiklikleri belirler (79).

SDNN indeksi: Yirmi dört saat süresince beşer dakikalık kayıtların NN aralıklarının standart sapmalarının aritmetik ortalamasıdır. Kalp hızında beş dakikadan daha kısa süreli olan değişiklikleri belirler (79).

RMSSD: Ardışık NN aralıkları arasındaki farkın karekökünün aritmetik ortalamasıdır (79).

NN50: Ardışık NN aralıkları arasındaki farkın 50 milisaniyenin (ms) üzerinde olduğu aralık sayısıdır (79).

pNN50: NN50 sayısının toplam NN aralığı sayısına oranıdır (79).

RMSSD, NN50, pNN50 parametreleri kalp hızında oluşan yüksek frekanslı değişiklikleri gösterir. Vagal yoldan düzenlenen otonom tonustaki değişiklikleri yansıtırlar. Kalp hızındaki diurnal ve diğer etkenlerden kaynaklanan değişikliklerden tamamen bağımsızdırlar (79).

HRV triangular indeks: NN aralıklarından elde edilen verilerin geometrik şekle dönüştürülmesinden elde edilen bir parametredir. NN aralıklarının dağılım yoğunluğunun, maksimum dağılım yoğunluğu değerine bölünmesiyle elde edilen dağılım yoğunluğu integralidir. Overall kalp hızı değişkenliğini yansıtır. Yüksek frekanslardan ziyade düşük frekanslardan etkilenir. Doğru değerlendirme için yeterli sayıda NN intervali olmalıdır. En az 20 dakikalık, tercihen 24 saatlik kayıt gerekir (79).

Sonuç olarak zaman alanlı parametrelerin çoğunun arasında yakın ilişki vardır. Zaman-alanlı ölçümler için SDNN (overall KHD), SDANN (uzun süreli değişiklikler), RMSSD (kısa süreli değişiklikler), NN50 ve pNN50 (kısa süreli değişiklikler), HRV triangular indeksin (overall KHD) değerlendirilmesi önerilmektedir. Bunlar içinde RMSSD'nin pNN50 ya da NN50'ye istatistiksel üstünlüğü vardır. Zaman alanlı ölçümlerde sağlıklı sonuç alabilmek için 24 saatlik uzun kesitlerin alınması, standart koşulların sağlanması gerekmektedir. Bu durum tetkik süresinin uzamasına ve hasta uyumunun zorlaşmasına neden olmaktadır (79).

2.3.2.2 Frekans alanlı (frekans-domain= spektral) ölçümler:

Frekans-alanlı ölçümler gücün hangi frekanslarda dağıldığı ile ilgili bilgiler verir. Analiz için non-parametrik veya parametrik uygun matematiksel yöntemler kullanılmalıdır. Non-parametrik yöntemler algoritmin basit, işlemin hızlı olması nedeni ile tercih edilebilir. Bunun yanında parametrik yöntemlerin avantajları, spektral bileşenlerin daha düzenli olması, tetkik süresinin kısa olması, işlem sonrası yüksek ve düşük frekans bileşenlerinin kolay hesaplanması, standart koşulların daha kolay sağlanması, hasta uyumunun kolaylaşması ve az sayıdaki örnekle bile daha doğru bir sonuç vermesi olarak özetlenebilir (79).

Kısa kayıt frekans-alanlı ölçümler: 2-5 dakikalık kayıtlardan elde edilen üç parametre vardır. Bunlar; çok düşük frekans (VLF; 0.003-0.04 Hz), düşük frekans (LF; 0.04-0.15 Hz) ve yüksek frekans (HF; 0.15-0.4 Hz) parametreleridir. Otonomik sinir sistemindeki değişikliklere bağlı olarak bu parametrelerde farklılıklar gözlenir. Ancak VLF bileşkeninin fizyolojik etkileşimleri tam bilinmemektedir. Bu nedenle VLF'deki değişikliklerin yorumlanması güçtür (80).

LF veya HF güçlerinin, total güçten VLF gücünün çıkartılmasıyla elde edilen değere bölünmesinden çıkan sonuca normalize edilmiş ünite (nu) denir. Normalizasyon ile total güçteki değişikliklerin ve çevresel etkilerin LF ve HF üzerine etkisi minimuma indirilmiş olmakta ve sonuçlar daha sağlıklı bir şekilde yorumlanabilmektedir. VLF, LF ve HF güç bileşkelerinin birimi milisaniyeye (ms^2) iken, normalize edilmiş LF (nLF) ve normalize edilmiş HF (nHF)'nin birimi normalize edilmiş ünite (nu) şeklindedir (80).

Uzun kayıt frekans-alanlı ölçümler: 24 saatlik kayıtlardan da ULF (çok çok düşük frekans), VLF, LF ve HF parametreleri elde edilebilir. 24 saatlik spektrumun eğimi spektral değerlerin doğrusal uygunluğuna göre logaritmik bir skala üzerinde değerlendirilebilir (80).

Uzun süreli kayıtlarda durağanlık (sabitlik) problemi sıklıkla tartışılmaktadır. Kalbi etkileyen tüm çevresel etkenlerin belirli bir frekansta değişmeden kalması halinde frekans-alanlı KHD parametreleri değerlendirmeye alınmalıdır. Uzun süreli kayıttaki LF ve HF parametrelerine etki eden fizyolojik mekanizmaların sabit kalması beklenemez. Yirmidört saatlik kaydın tümünün incelenmesinden elde edilen spektral parametreler ya da 24 saatlik kaydın tümünün beşer dakikalık periyotlarından elde edilen spektral parametrelerin ortalaması alındığında benzer LF ve HF değerleri elde edilebilir. Ancak bu ortalama değerler otonomik denge hakkında ayrıntılı bilgi vermekte yetersiz kalmakta ve bu nedenle frekans-alanlı ölçümler için kısa süreli kayıtlar tercih edilmektedir (80).

2.3.3. TEKNİK GEREKLİLİKLER

- Kalp hızı üzerinde etkili olabilen mekanizmaların, kayıt süresince değişmeden kalması,
- Örnekleme hızının uygun seçilmesi (optimal aralık 250-500 Hz veya daha üzeri),

- Ektopik atımlar, aritmi, kayıp veriler ve gürültünün uygun düzeltmeler ile (lineer regresyon ya da benzer algoritmelerle) minimuma indirilmesi,
- Ölçüm süresinin LF bandının en az 16 katı olması ve bunu standardize etmek için 5 dakikalık kayıt süresi kuralının getirilmesi,
- Kalp hızı değişkenliğinde frekans-alanlı parametrelerin değerlendirilmesinde tercihen kayıp verilerin, gürültünün ve ektopik atımların olmadığı kısa süreli kayıtların kullanılması önerilmektedir (80).

2.3.4 KHD ÖLÇÜMLERİNİN SABİTLİĞİ VE TEKRARLANABİLİRLİĞİ

Çeşitli çalışmalar kısa süreli kayıtlardan elde edilmiş KHD parametrelerinin, geçici uyarılar (hafif egzersiz, geçici koroner arter tıkanması, kısa etkili vazodilatörler) sonunda hızla bazal değerlerine döndüklerini göstermiştir (80).

2.3.5. HOLTER KAYDININ ÖZELLİKLERİ

Cihazın yeterli sinyal/gürültü oranı, bant genişliği ve örneklem hızı olmalı, kayıt süresi standardize edilmelidir. Kısa süreli kayıtların incelenmesinde frekans-alanlı parametreler zaman alanlı parametrelere tercih edilmelidir. HF gücü için bir dakikalık kayıt yetebilirken, LF gücü için iki dakikalık kayıt gerekmektedir. Günümüzde standardizasyon amacıyla daha çok beş dakikalık Holter kaydı kullanılmaktadır. SDNN ve RMSSD gibi parametreler kısa süreli kayıtlardan da çalışılabilen ancak bu tür kayıtlardan elde edilen sonuçların sağlıklı yorumunun yapılabilmesi oldukça güç olmaktadır. Bu nedenle kısa süreli çekimlerde frekans-alanlı parametrelerin yorumu daha kolay olmaktadır (79,80).

Uzun süreli kayıtlardan elde edilen KHD parametrelerinde gece ve gündüz farklılıkları nedeniyle gece kaydının tamamını kapsayabilen en az 18 saatlik kayıt gerekmektedir. 24 saatlik kayıt sırasında çevresel faktörlerin KHD üzerine olan etkileri tam olarak bilinmediği için kayıtların benzer çevrede alınması önerilmektedir. NN aralıklarının belirlenmesinde bir hata yapılması halinde (aritmi vs.) zaman ve frekans alanlı istatistiksel sonuçların tamamı etkileneceğinden standart sonuçlar elde edebilmek için NN aralıkları incelenmeli ve bütün QRS'lerin doğru olarak sınıflandırıldığından emin olunmalıdır. Kaydedilen QRS dalgalarının %85'i veya daha fazlası normal QRS vurusu ise analiz kabul edilebilir ve değerlendirmeye alınabilir (79,80).

Genel olarak zaman-alanlı parametrelerin analizi için uzun süreli kayıtlar, frekans- alanlı parametrelerin analizi için ise kısa süreli kayıtlar alınmalıdır. Kısa süreli KHD analizi için geliştirilmiş cihazlar non-parametrik ve parametrik spektral analizleri yapabilmelidir. Uzun süreli KHD analizi için geliştirilmiş cihazlar ise zaman-alanlı ölçümleri (en azından SDNN, SDANN, RMSSD ve HRV triangular indeksi) saptayabilmelidir (79,80).

2.3.6. KHD PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Frekans-alanlı parametrelerden HF parasempatik aktivite için başlıca belirleyicidir ve bu konuda ortak görüş mevcuttur. LF bileşeni içinse tam bir ortak görüş sağlanabilmiş değildir. Bazı çalışmalarda nLF (nu) bileşeninin sempatik aktivitenin iyi bir belirleyicisi olduğu vurgulamakla birlikte diğerlerinde LF bileşeninin hem sempatik hem de parasempatik aktiviteyi belirlediği bildirilmiştir. Diğer araştırmacılar ise LF/HF oranının sempatik/parasempatik dengenin göstergesi olduğunu iddia etmişler ve bu orandaki artışın sempatik aktivite egemenliğini gösterdiğini vurgulamışlardır. VLF ve ULF bileşenleri ile fizyolojik olaylar arasındaki ilişkiler net olarak bilinmemektedir. Zaman- alanlı parametrelerden ortalama RR, SDNN ve toplam varyans toplam KHD'ni, SDSS ve RMSSD ise vagal tonusu göstermektedir (80).

2.3.7. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİNİN FİZYOLOJİSİ

Sinüs ritminde olan sağlıklı kişilerde kalp atımları arasındaki aralıkların sürekli olarak değişmesi fizyolojik bir olaydır. Kalp hızındaki bu periyodik değişiklikler başlıca solunum, termoregülasyon ve barorefleks mekanizmalar ile oluşur. Kardiyak otomatisite intrinsek olarak pacemaker dokularına bağlı olsa da kalp hızı ve ritim belirgin olarak otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır (74,80).

Kalp hızı üzerindeki parasempatik etki vagus siniri aracılığıyla salgılanan asetilkolin ile oluşur, asetilkolin pacemaker akımını baskılar. Sinüs düğümü asetilkolin esterazdan zengin olduğu için vagus sinirinden salgılanan asetilkolin hızla hidrolize olur ve vagal uyarının etkisi kısa sürer. İstirahat halinde parasempatik sistemin egemenliği vardır ve kalp hızındaki değişiklikler büyük oranda vagal tonusa bağlıdır. Parasempatik etkiler büyük olasılıkla iki ayrı mekanizma ile sempatik etkilere baskındırlar. Birincisi; norepinefrin salınımını azaltmak, ikincisi ise sempatik uyarıya verilecek cevabı

zayıflatmaktır (81).

Kalp hızı üzerindeki sempatik etki ise epinefrin, norepinefrin salınımı ve bunların beta-adrenerjik reseptörleri aktive etmesi ile ortaya çıkar, beta-adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu c-AMP aracılığıyla membran proteinlerinin fosforilasyonuna ve sonuç olarak yavaş diyastolik depolarizasyonda hızlanmaya neden olur (81).

Sinoatriyal düğümüne yönelmiş parasempatik ve sempatik aktivite karşılıklı etkileşim içindedir. Bu etkileşimler vazomotor ve solunum merkezleri ile periferik sinyal düzenleyiciler (arteriyel basınç değişiklikleri ve solunum hareketleri) tarafından ayarlanır. Periferik sinyal düzenleyiciler kalp hızında uzun ve kısa süreli ritmik değişikliklere neden olur. Bu ritmlerin analizi santral ossilatörler, sempatik ve vagal efferent aktivite, humoral faktörler ve sinüs nodu hakkında bilgi verir (74,80,81).

Parasempatik aktivitenin ana belirleyicilerinden biri yüksek frekans (HF) bileşenidir. Düşük frekans (LF) bileşeni daha çok sempatik aktivitenin belirleyicisi olarak kabul edilmekte, ancak bazı yazarlar tarafından sempatik ve parasempatik aktivitenin ortak belirleyicisi olarak tanımlanmaktadır. Farklı görüşlerin ortaya çıkış nedeni sempatik uyarı sırasında HF bileşeni ile birlikte LF bileşeninde de belirgin bir azalma gözlenebilmesidir. Ayrıca toplam güçteki bir değişiklik LF ve HF bileşeninde aynı yönde bir değişikliğe neden olmaktadır (74,80,81).

Sempatik aktivasyon ile ortaya çıkan taşikardi sırasında kalp hızı değişkenliğinin toplam gücünde belirgin bir azalma gözlenirken parasempatik aktivasyon sırasında bunun tersi olmaktadır. Uzun süreli kayıtlarda LF ve HF bileşenleri total gücün sadece yaklaşık %5'ini oluşturur. Çok çok düşük frekans (ULF) ve çok düşük frekans (VLF) bileşenleri ise total gücün yaklaşık %95'ini oluşturmasına karşın bunların fizyolojik ilişkileri net olarak bilinmediğinden kullanımları kısıtlıdır (74,80,81).

2.3.8. BAZI ÖZEL PATOLOJİLERDE KHD

Miyokard infarktüsünden sonra baskılanmış kalp hızı değişkenliği parasempatik aktivitedeki azalmayı göstermekte, sonuç olarak sempatik aktivitenin egemen olmasına ve kardiyak elektriksel instabiliteye yol açmakta ve ventriküler fibrilasyon eşiğini düşürmektedir (82). Hipotezlerden ilki; nekroze olmuş ya da kasılmayan kalp kası bölgelerinin anormal kasılmasının sempatik afferent lifleri uyardığı ve sempatik

aktivasyonun ortaya çıkarak sinüs düğümü üzerinde parasempatik aktivitenin zayıflamasına yol açtığı, diğeri ise sinüs düğümünün nöral mekanizmalara olan duyarlılığında azalma olabileceğidir (82).

Akut miyokard infarktüsünde spektral KHD analizi sonrası (kısa ve uzun kayıt) toplam güç ve tek tek bütün bileşenlerde azalma gözlenirken LF'nin yükseldiği ve HF'nin azaldığı saptanmıştır. Bu değişiklikler sempatik/parasempatik dengede sempatik aktivite lehine doğru yer değiştirme olduğunu düşündürmektedir. Belirgin derecede baskılanmış KHD'nin olduğu hastalarda kalan enerjinin 0.03 Hz'den daha düşük frekanslardaki VLF bölgesinde dağıldığı gösterilmiştir. Benzer değişiklikler ağır kalp yetmezliğinde ve kalp naklinden sonra gözlenmektedir. Sonuç olarak bu bulgular büyük olasılıkla hedef organın nöral uyarılara duyarlılığındaki bir azalmayı ya da sinüs düğümünün artmış sempatik aktivitenin etkisi altında kaldığını göstermektedir (82).

Kardiyak mortalite KHD'i baskılanmış miyokard infarktüsülü hastalarda daha yüksektir ve aritmik olaylar (örneğin ventriküler taşikardi) için güçlü bir belirleyicidir. Dolayısıyla vagal aktivitede artışa neden olacak her türlü tedavi yönteminin mortaliteyi azaltmada yararlı olacağı düşünülmektedir. Kalp hızı değişkenliği miyokard infarktüsü sonrası ortaya çıkabilecek mortaliteyi tahmin etmekte sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile benzer bir güce sahipken, aritmiler ile birlikte değerlendirildiğinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna göre daha güçlü bir belirleyicidir (76,82).

Kalp hızı değişkenliği sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, geç potansiyellerin varlığı, ventriküler ektoptik aktivitenin sıklığı ve klinik durum gibi diğer parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde kardiyak mortalite ve aritmik olayları belirlemedeki değeri artmaktadır. Sonuç olarak KHD parametreleri kalbin otonomik düzenlenmesinde önemli bir göstergedir.

Bununla birlikte kardiyak transplantasyon sonrası dönemin takibi, miyokard disfonksiyonu, hipertansiyon, diyabetik otonom nöropatide prognoz saptanması gibi durumlarda KHD yaygın olarak kullanılmaktadır (83). Gelecekte KHD'nin kardiyovasküler alanda erken tanı, risk belirleme ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli bir non-invaziv metod olarak kullanılacağı düşünülmektedir. Ayrıca uzun QT sendromu gibi hastalıklarda, otonomik fonksiyonlarda bozuklukla seyreden bazı primer nörolojik hastalıkların (Parkinson, multiple skleroz,

Gullian-Barre) ve sekonder otonomik disfonksiyonların (diyabet, obezite, metabolik sendrom) görüldüğü hastalıkların tanısında, progresyon ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde KHD'den faydalanılabileceği düşünülmektedir (74,80,83).

Özellikle çocukluk çağı obezitesi ve bununla birliktelik gösterebilen hipertansiyon, insülin direnci ve metabolik sendrom gibi durumlarda kardiyovasküler risk profilinin belirlenmesi, otonomik bozuklukların ortaya konulması ve hastalığın seyri ile ilgili parametrelerin belirlenmesinde KHD çocuklarda non-invaziv ve güvenli bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (84-86).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN YÜRÜTÜLMESİ

Ocak 2007 ile Haziran 2007 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine obezite şikayeti ile başvuran ya da başka bir yakınma ile getirildiğinde fizik muayene esnasında obez olduğu belirlenen yaşları 8-16 arasında değişen 66 obez çocuk değerlendirilmeye alındı. Bilinen sistemik veya metabolik hastalığı olanlar, vücut ağırlığını etkileyebilecek ilaç kullananlar, sendromik bulguları olanlar çalışma dışında tutuldu İlk değerlendirmede ayrıntılı öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Anamnez alınırken tüm olgulara obezite süreleri, ailede obezite, erken yaşta ortaya çıkan koroner arter hastalığı, hiperlipidemi ve diyabet öyküsünün olup olmadığı soruldu. Ayrıca yaşları 8-16 arasında olan 40 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma projesi için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (2007/23 sayılı karar). Aileler yapılacak işlemler hakkında bilgilendirildi ve yazılı onay alındı.

Bütün antropometrik ölçümler çocukların üzerinde sadece iç çamaşırları olacak şekilde çorapsız ve ayakkabısız olarak aynı kişi tarafından alındı. Boy, hata payı 0,5 cm olan duvara tespit edilmiş standart boy ölçme cetveli ile ayakta alındı. Ağırlık, hata payı 0.1 kg olan sıfır ayarı sabit tek bir baskülde ölçüldü. Kan basıncı, standart civalı manometre kullanılarak dinleme metoduyla ölçüldü. Sol kolun üçte ikisini kaplayan yaşa uygun manşon ile 10 dakikalık dinlenme sonrasında 10 dakika ara ile oturur pozisyonda ardışık iki ölçümün ortalaması alınarak kaydedildi. Yaş ve cinsiyete göre sistolik veya diyastolik kan basıncı 95 percentilin üstünde olanlar hipertansif olarak kabul edildi. Vücut kitle indeksi kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı. Yaş ve cinsiyete göre VKİ 95 persantilin üstünde bulunanlar obez olarak sınıflandırıldı. Boya göre ağırlık, kilogram cinsinden ağırlığın, yaşa uygun boya ait 50 percentildeki ağırlığa bölümünün 100 ile çarpılmasıyla

hesaplandı. 120'nin üstündeki değerler obezite, 140'ın üstündekiler ise morbid obezite olarak kabul edildi.

Bütün obez çocuklardan 12 saatlik gece açlığını takiben sabah aç karnına glikoz, insülin, kolesterol ve trigliserit düzeyleri için venöz kan örnekleri alındı. Oral glikoz tolerans testi bütün obez çocuklara uygulandı.

Bütün obez çocuklardan ve kontrol grubundan kalp hızı değişkenliğini ölçmek ve otonomik sinir sistemindeki değişiklikleri saptamak amacıyla sessiz ve dış uyaranlara kapalı bir odada 20 dakika süresince Holter cihazıyla (Rozinn Electronics, ABD) kayıt alındı. Kayıtlarda aritmik vurular ve artefaktlar temizlikten sonra OKH, VLF, LF, HF ve LF/HF değerleri hesaplandı.

3.2. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE ÇALIŞILMASI

Oniki saatlik gece açlığını takiben sabah aç karnına venöz kan örnekleri düz tüplere alındı, 4000 dakika/devirde santrifüj edilerek serumları ayrıldı, biyokimyasal parametreler çalışılmak üzere -80 °C'de saklandı. Çalışmanın yapılacağı gün örnekler çıkarılıp oda sıcaklığına gelene kadar çözülmesi beklendi.

Trigliserit, HDL kolesterol ve glikoz Roche marka kit ve otoanalizör (Japonya) kullanılarak çalışıldı. İnsülin, Bio-DPC marka kit ve İmmulite 2000 cihazı (Almanya) kullanılarak kemilüminesans yöntemiyle ölçüldü.

- Açlık kan glikozu ≥ 110 mg/dL olanlar bozulmuş açlık glikozu, AKG ≥ 126 mg/dL olanlar ise diyabet olarak tanımlandı.
- OGTT'de doz 1,75 gr glikoz/kg (en fazla 75 gr) olacak şekilde ayarlandı. Venöz olarak plazma glikoz ve insülin değerleri 0, 30, 60, 120. dakikalarda alındı. 2.saat kan glikozu < 140 mg/dL olanlar normal, 140-200 mg/dL olanlar bozulmuş glikoz toleransı, ≥ 200 mg/dL olanlar da diyabet olarak kabul edildi.
- İnsülin direnci, Homeostasis Model Assesmant of Insulin Resistance (HOMA-IR; açlık insülin $\mu\text{u/L}$ x açlık glikozu $\text{mmol/L}/22.5$) yöntemiyle hesaplandı ve HOMA-IR >3.16 olanlarda insülin direnci varlığı kabul edildi.
- Açlık HDL düzeyi ≤ 40 mg/dL olanlar ile açlık TG düzeyi ≥ 110 mg/dL olanlar dislipidemi olarak kabul edildi.

- Metabolik sendrom tanısı, dünya sağlık örgütünün (WHO) çocuklara göre modifiye edilmiş kriterlerine göre konuldu.

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tüm veriler ortalama \pm SD şeklinde gösterildi. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS The Statistical Package for the Social Sciences 11.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) (Microsoft, USA) programı ile ‘‘student’’ t testi ve ki-kare testleri kullanıldı. P değeri 0.05’in altında olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

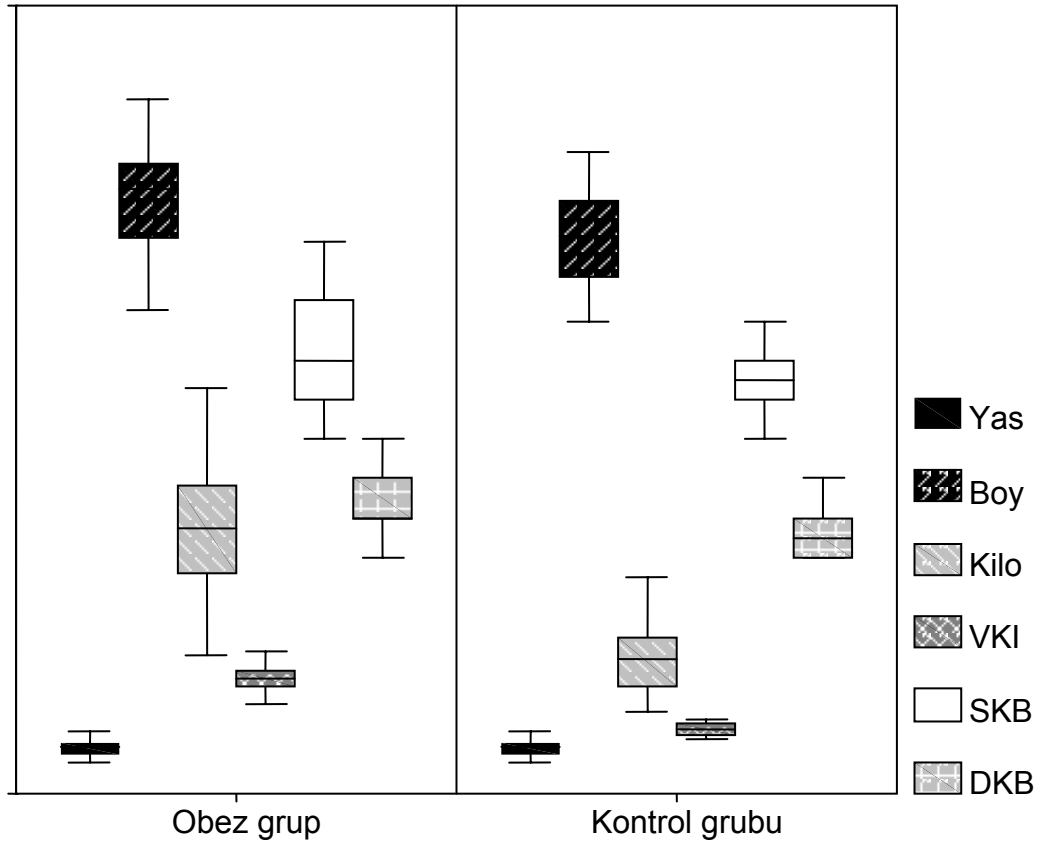
Çalışmaya 66 obez ve 40 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 106 kişi alındı. Obez grubu 31 erkek (%47) ve 35 (%53) kız hastadan oluşmaktaydı. Kontrol grubunda ise 20 erkek (%50) ve 20 kız (%50) vardı. Obezlerin yaş ortalaması 11.64 ± 2.05 yıl, kontrol grubunun ise 11.60 ± 2.15 yıl idi ve iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.931$). Obezlerin ağırlık ortalaması 67.83 ± 16.89 kg, kontrol grubunun ise 34.73 ± 8.93 kg bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.000$). Obezlerin boy ortalaması 150.5 ± 12.39 cm, kontrol grubunun ise 142.25 ± 12.23 cm bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$).

Obezlerin VKİ ortalaması 29.35 ± 3.65 kg/m² iken kontrol grubunun 16.6 ± 1.49 kg/m² bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.000$). Obezlerin sistolik kan basıncı ortalaması 113 ± 12 mmHg, kontrol grubunun ise 104 ± 10 mmHg bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.000$). Obezlerin diyastolik kan basıncı ortalaması 73 ± 10 mmHg iken kontrol grubunun 67 ± 7 mmHg bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Çalışma grubunun antropometrik ölçümleri Tablo 4'te ve Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Çalışma grubunun antropometrik ölçümleri

	Obez çocuklar n:66	Sağlıklı kontroller n:40	p değeri
Yaş (yıl)	11.6 ± 2.05	11.6 ± 2.15	$p=0.932$
Boy (m)	150.5 ± 12.39	142.2 ± 12.23	$p=0.001^*$
Kilo (kg)	67.8 ± 16.89	34.7 ± 8.93	$p=0.000^*$
VKİ (kg/m ²)	29.3 ± 3.65	16.6 ± 1.49	$p=0.000^*$
SKB (mmHg)	113 ± 12	104 ± 10	$p=0.000^*$
DKB (mmHg)	73 ± 10	67 ± 7	$p=0.000^*$

VKİ: Vücut kitle indeksi, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **DKB:** Diyastolik kan basıncı, **m:** metre, **kg:** kilogram, **mmHg:** milimetreciva, * $p<0.005$



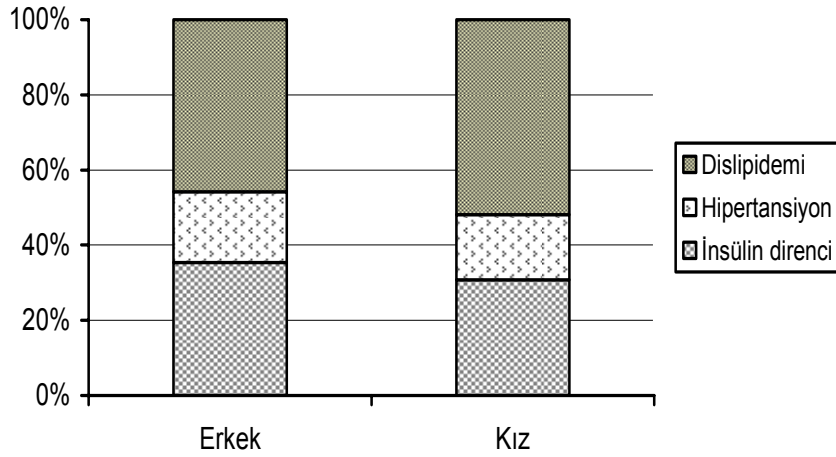
Şekil 1. Çalışma grubunun antropometrik ölçümleri

Obezlerin HOMA-İR ortalaması 3.28 ± 2.49 olup 33 vakada (%50) insülin direnci (HOMA-İR>3.16) saptandı. Obez erkeklerde HOMA-İR ortalaması 3.57 ± 2.89 , 17'sinde (%55) insülin direnci saptandı. Obez kızların HOMA-İR ortalaması 3.03 ± 2.09 idi, 16'sında (%45) insülin direnci vardı.

Obezlerde 18 vakada (%27) hipertansiyon (yaş ve cinsiyete göre SKB ve/veya DKB >95 p) saptandı. Obezlerin TG ortalaması 161 ± 72 mg/dL, HDL ortalaması 46 ± 11 mg/dL olup 49 vakada (%74) dislipidemi (TG ≥ 110 mg/dL ve/veya HDL ≤ 40 mg/dL) saptandı. Risk faktörlerinin dağılımları Tablo 5 ve Şekil 2'de verilmiştir.

Tablo 5. Cinsiyetlere göre obezlerdeki risk faktörleri

	Obez erkekler n:31	Obez kızlar n:35	Toplam n:66 (%)
İnsülin direnci	17	16	33 (%50)
Hipertansiyon	9	9	18 (%27)
Dislipidemi	21	28	49 (%74)



Şekil 2. Cinsiyetlere göre obezlerdeki risk faktörleri.

Obez erkeklerin TG ortalaması 156 ± 73 mg/dL, HDL ortalaması 47 ± 13 mg/dL saptandı. Erkeklerde 21 hastada TG yüksek HDL normal veya düşük, HDL değeri düşük olan 8 hastanın tümünde ise TG yüksek bulundu. Obez kızların TG ortalaması 166 ± 72 mg/dL, HDL ortalaması 45 ± 9 mg/dL saptandı. Kızlarda 28 hastada TG yüksek HDL normal veya düşük, HDL değeri düşük olan 12 hastanın tümünde TG yüksek bulundu.

Obez erkeklerde, dislipidemi (DL) ve hipertansiyon (HT) birlikteliği 7 vakada (%22), kızlarda 8 vakada (%23), dislipidemi ve insülin direnci (IR) birlikteliği 11 erkek (%35), 14 kız vakada (%40), insülin direnci ve hipertansiyon birlikteliği 9 erkek (%29), 9 kız vakada (%25) bulundu. Obezlerde 5 vakada (1 erkek, 4 kız) OGTT bozukluğu saptandı (%7). Tip 2 DM ise hiç görülmedi. Risk faktörlerinin birlikteliği Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Obezlerde risk faktörü birliktelikleri

	Obez erkek n:31	Obez kız n:35	Toplam n:66
IR + DL	11 (%35)	14 (%40)	25 (%38)
IR + HT	9 (%29)	9 (%25)	18 (%27)
DL + HT	7 (%22)	8 (%23)	15 (%23)

IR: İnsülin direnci, **DL:** Dislipidemi, **HT:** Hipertansiyon

Metabolik sendrom tanısı açısından; insülin direnci, obezite, sadece dislipidemi birlikteliği 10 vakada (4 erkek, 6 kız, % 15) bulundu. İnsülin direnci, obezite, sadece

hipertansiyon birlikteliği 3 vakada (2 erkek, 1 kız, %4) bulundu. İnsülin direnci, obezite, dislipidemi ve hipertansiyon birlikteliği 15 vakada (7 erkek, 8 kız, %23) bulundu. Metabolik sendrom risk faktörleri Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Obezlerde metabolik sendrom risk faktörleri

Obezite + İnsülin direncine ilave olarak			
	İzole Dislipidemi	İzole Hipertansiyon	HT + DL
MS’li hasta sayısı	10	3	15

HT:Hipertansiyon, **DL:**Dislipidemi, **MS:** Metabolik sendrom

Toplamda 28 vakada obeziteye ilaveten bir risk faktörü, 12 vakada iki risk faktörü ve 15 vakada da üç risk faktörü bulundu. Risk faktörlerine göre metabolik sendrom tanısı Tablo 7’de, obeziteye ek risk faktörleri Tablo 8’da verilmiştir.

Tablo 8. Hastaların obeziteye ek olarak taşıdıkları risk faktörleri

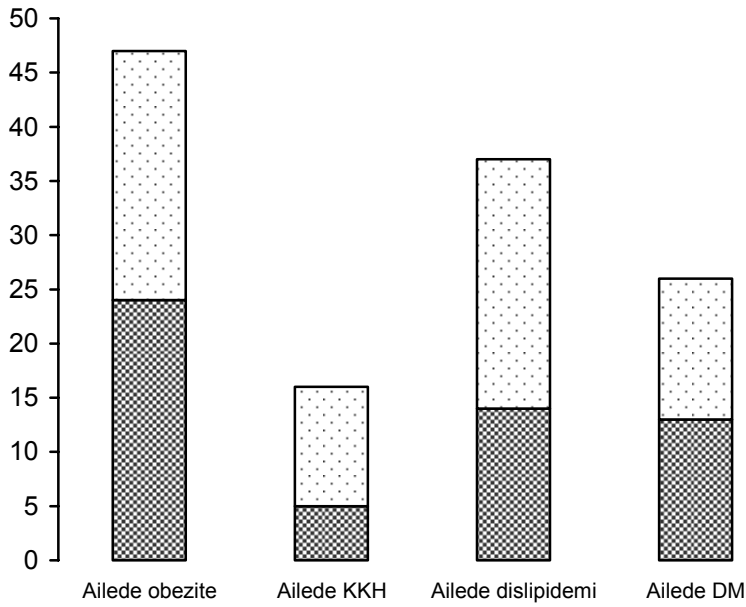
	Bir risk faktörü	İki risk faktörü	Üç risk faktörü
Obez erkek n:31	14	5	7
Obez kız n:35	14	7	8
Toplam n:66	28	12	15

Obez grubun aile öyküsünde; obezite varlığı 47 vakada (%71), koroner kalp hastalığı 16 vakada (%24), dislipidemi 37 vakada (%56), diyabet varlığı 26 vakada (%39) saptandı. İnsülin direnci ile ailede diyabet varlığı arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ilişki bulundu ($p=0.000$) . Obezite süreleri göz önüne alındığında ≤ 3 yıl olanlar 19 vaka (%29), ≥ 4 yıl olanlar 47 vakada (%71) bulundu. Ailedeki risk faktörlerinin dağılımı Tablo 9 ve Şekil 3’te gösterilmiştir.

Tablo 9. Obezlerde ailedeki risk faktörlerinin dağılımı

	Obez erkek n:31	Obez kız n:35	%
Ailede obezite	24	23	71
Ailede KKH	5	11	24
Ailede DL	14	23	56
Ailede DM	13	13	39

KKH: Koroner kalp hastalığı, **DL:** Dislipidemi, **DM:** Diabetes mellitus



Şekil.3. Obezlerde ailedeki risk faktörlerinin cinsiyetlere göre dağılımı.

Obezlerde cinsiyet ile obezlerin boya göre ağırlık derecesi (obez-morbid obez), insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (sırasıyla $p=0.256$, $p=0.459$, $p=0.860$, $p=0.208$). Boya göre ağırlık derecesi ile insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi arasında anlamlı bir ilişki yoktu (sırasıyla $p=0.142$, $p=0.952$, $p=0.208$). İnsülin direnci ile boya göre ağırlık derecesi ve dislipidemi arasında anlamlı bir ilişki yoktu (sırasıyla $p=0.142$, $p=0.580$). Hipertansiyon ile dislipidemi arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0.236$). Obezite süresi ile insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (sırasıyla $p=1.000$, $p=0.382$, $p=0.743$). Ancak insülin direnci ile hipertansiyon arasında ileri derecede anlamlı ilişki bulundu ($p=0.000$).

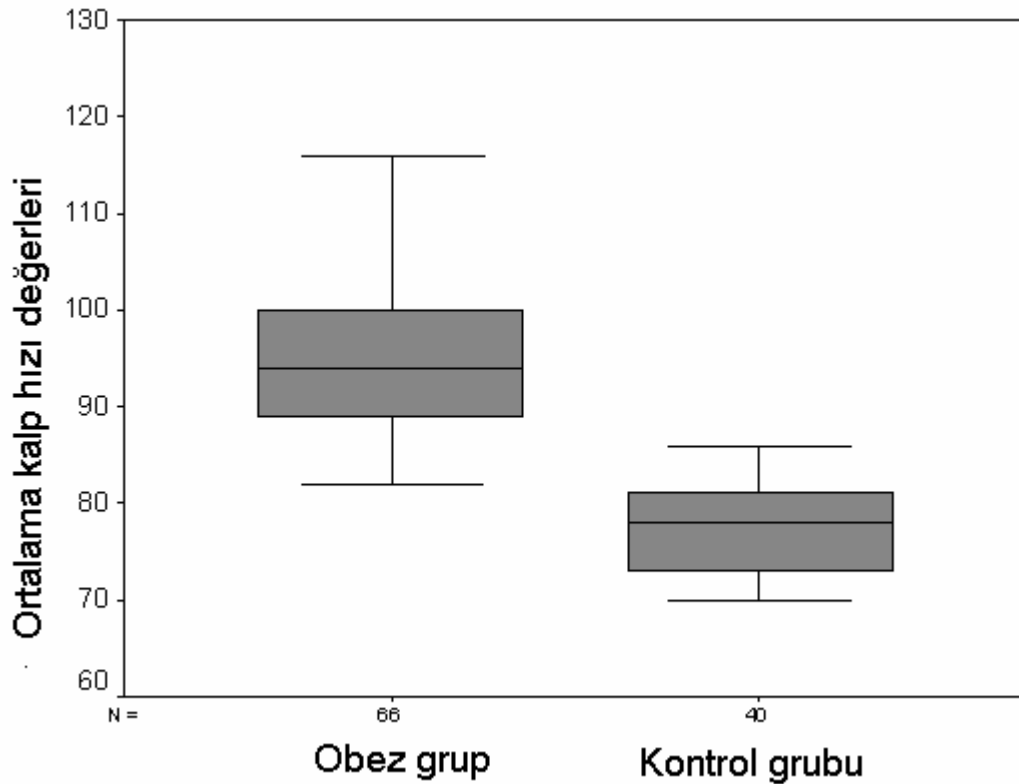
Obezlerde ortalama kalp hızı (OKH) 95.33 ± 8.37 atım/dk iken kontrol grubunda 77.53 ± 4.3 vuru/dk bulundu ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ($p=0.000$). VLF ortalaması obezlerde 1040 ± 314 ms^2 , kontrol grubunda ise 1107 ± 454 ms^2 bulundu ve anlamlı farklılık yoktu ($p=0.419$). Obezlerde LF ortalaması 40.68 ± 13.48 nu, kontrol grubunda ise 39.97 ± 12.67 nu olarak bulundu ve anlamlı farklılık yoktu ($p=0.787$). Obezlerde HF ortalaması 16.02 ± 12.90 nu, kontrol grubunda ise 21.45 ± 13.66 nu bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.043$). Obezlerde LF/HF oranı ortalaması 3.79 ± 2.34 iken kontrol grubunda 2.25 ± 0.93 olarak bulundu ve istatistiksel olarak ileri

derecede anlamlıydı ($p=0.000$). Çalışma grubunun KHD parametreleri Tablo 10'da, OKH değerleri Şekil 4'te, LF/HF oranları da Şekil 5'te verilmiştir.

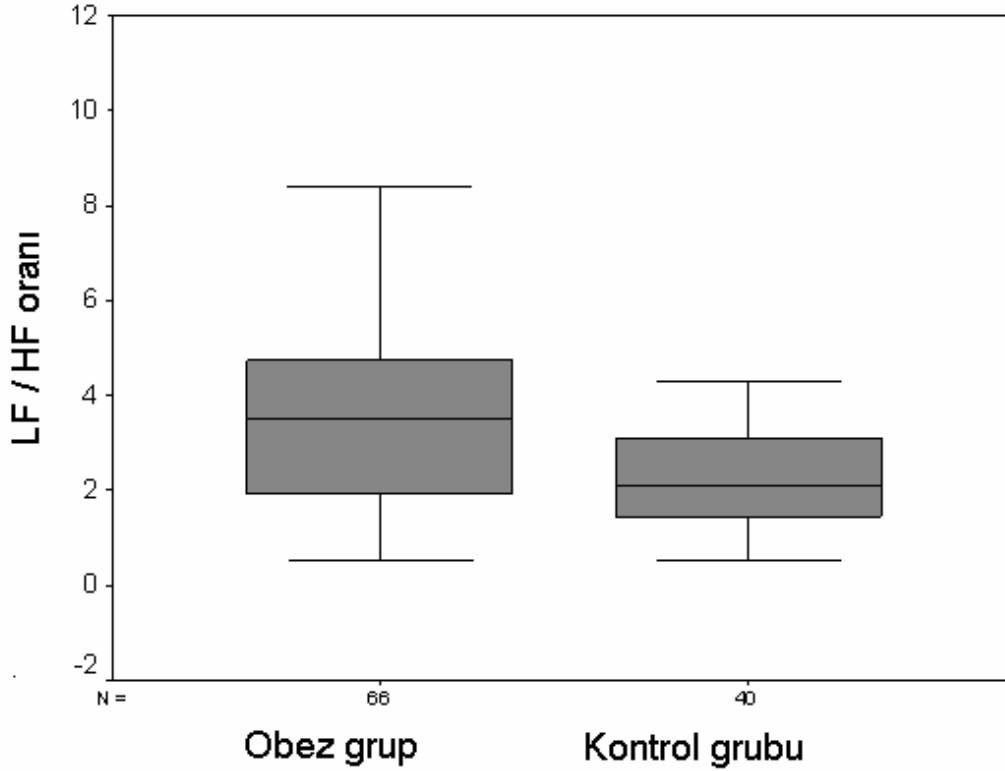
Tablo 10. Çalışma grubunun kalp hızı değişkenliği parametreleri

	Obez çocuklar n:66	Sağlıklı kontroller n:40	p değeri
OKH (atım/dk)	95±8.3	77±4.3	$p=0.000^*$
TP ms^2	1847±893	2077±1012	$p=0.240$
VLf ms^2	1040±314	1107±454	$p=0.419$
LF nu	40±13.4	39±12.6	$p=0.787$
HF nu	16±12.9	21±13.6	$p=0.046^*$
LF/HF	3.79±2.34	2.25±0.93	$p=0.000^*$

TP: Toplam güç, **VLf:** Çok düşük frekans, **LF:**Düşük frekans, **HF:** Yüksek frekans, **OKH:** Ortalama kalp hızı (kalp atımı/dk), **ms^2 :** milisaniyekare, **nu:** normalize edilmiş ünite, * $p<0,05$



Şekil 4. Çalışma grubunun ortalama kalp hızı değerleri.



Şekil 5. Çalışma grubunun LF/HF oranları

Kalp hızı değişkenliği parametrelerinden TP, VLF, LF ve HF değerleri obez erkeklerde kızlara oranlara daha yüksek bulundu. LF yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.042$) ancak diğerlerinde anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.160$, $p=0.660$, $p=0.404$). OKH ve LF/HF değerleri ise obez kızlarda daha yüksekti ancak bu farklılık da anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.558$, $p=0.268$). Cinsiyete göre obezlerde KHD parametreleri Tablo 11’de verilmiştir.

Kontrol grubunda erkeklerde TP, VLF ve HF değerleri kızlardan yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.357$, $p=0.199$, $p=0.539$). OKH, LF ve LF/HF değeri ise kızlarda daha yüksek olup bunun da istatistiksel anlamı yoktu ($p=0.554$, $p=0.283$, $p=0.370$). Cinsiyete göre kontrol grubunda KHD parametreleri Tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo 11. Cinsiyete göre obezlerde kalp hızı değişkenliği parametreleri

	Obez erkekler n: 31	Obez kızlar n: 35	p değeri
OKH (atım/dk)	94±8	96±8	p=0.558
TP (ms ²)	2032±920	1731±801	p=0.160
VLF (ms ²)	1058±323	1025±309	p=0.660
LF (nu)	44±14	37±11	p=0.042*
HF (nu)	18±12	15±14	p=0.404
LF/HF	3.36±1.9	4.01±2.6	p=0.268

TP: Toplam güç, **VLF:** Çok düşük frekans, **LF:**Düşük frekans, **HF:** Yüksek frekans, **OKH:** Ortalama kalp hızı (kalp atımı/dk), **ms²:** milisaniyekare, **nu:** normalize edilmiş ünite, * p<0.05

Tablo 12. Cinsiyete göre kontrol grubunda kalp hızı değişkenliği parametreleri

	Kontrol erkekler n: 31	Kontrol kızlar n: 35	p değeri
OKH (atım/dk)	77.1±4	77.9±4	p=0.554
TP (ms ²)	2226±1138	1927±872	p=0.357
VLF (ms ²)	1200±506	1014±387	p=0.199
LF (nu)	37±11	42±13	p=0.283
HF (nu)	22±16	20±9	p=0.539
LF/HF	2.12±1.0	2.38±0.85	p=0.370

TP: Toplam güç, **VLF:** Çok düşük frekans, **LF:**Düşük frekans, **HF:** Yüksek frekans, **OKH:** Ortalama kalp hızı (kalp atımı/dk), **ms²:** milisaniyekare, **nu:** normalize edilmiş ünite, * p<0.05

5.TARTIŞMA

Obezite son yarım yüzyıl içerisinde Amerika ve diğer gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde bir pandemi şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu ülkelerdeki erişkin ve çocuklarda obezitenin devamlılığı ve aşırı enerji içerikli beslenme alışkanlıklarının yerleşmesi kardiyovasküler ve diğer başka komplikasyonların görülmesinde dramatik artışların ortaya çıkmasına neden olmuştur. 1998 yılında Amerikan Kalp Birliği obeziteyi KKH'ları açısından en büyük ve düzeltilebilir risk faktörü olarak tanımlamıştır. Yine aynı kurum obeziteyi ulusların sağlığını tehdit eden ve komplikasyonları ile birlikte tedavisi yüksek maliyetler ortaya çıkaran hastalıkların başında sıralamaktadır (87).

Ailesinde obez bireyler bulunan veya kendisi obez olan çocuklar, erişkin dönemde obezite ve KKH açısından risk altındadır. Bununla birlikte KKH'daki patolojik süreçlerin erken çocukluk döneminde başladığı ve obez çocukların bu süreçlerde etkili olan risk faktörlerine daha yatkın olduğu net bir şekilde ortaya konmuştur. Kilo kontrolü, egzersiz ve diyet düzenlemeleriyle çocukluk çağındaki KKH risk faktörleri azaltılabilir (88).

Erişkinlerde KKH ile tip 2 DM, hiperinsülinemi, insülin direnci ve metabolik sendrom arasındaki yakın ilişki net bir şekilde bilinmektedir. Çocuklarda son yıllarda KKH'ı açısından oldukça ciddi risk faktörleri olan tip 2 DM ve insülin direnci sıklığında, obezite sıklığında görülen artışa paralel olarak dramatik yükselmeler gözlenmeye başlamıştır (89,90).

Çocuklardaki obezitenin erişkin dönemde de devam ettiğinin ortaya konulması, KKH'larının erken dönemde tanınip önlenbilmesinde çocukluk çağı obezitesinin iyi bir şekilde anlaşılmasını, önleyici tedbirlerin alınmasını, tanı, tedavi yöntemlerinin saptanmasını ve aile ile iletişimi oldukça önemli hale getirmiştir.

Çocukluk çağı obezitesi ile ilgili yapılmış geniş tabanlı ve uzun süreli çalışmalarda, kalp hastalıkları ile ilgili risk faktörlerinin temellerinin çocukluk çağında atıldığı ve bunların erişkin döneme taşındığı noktasında oldukça ciddi ve ikna edici bulgulara

ulaşmıştır. Obezite, KKH'ları açısından tek başına bağımsız ve en ciddi risk faktörlerindedir (91).

Çocukluk çağında temelleri atılan aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar batı toplumlarında erişkin ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Bununla birlikte tip 2 DM'nin çocuklardaki sıklığı alarm verecek düzeyde artış göstermeye başlamıştır. Obezite bu durumun altında yatan temel taşlardan biridir çünkü obezite hiperinsülinemi, insülin direnci, hipertansiyon, hiperlipidemi, tip 2 DM, metabolik sendrom ve KKH gelişimi açısından merkezi bir noktada yer almaktadırlar (92).

Obezite ve mortalitenin direkt olarak bağlantılı olduğu ve özellikle bayanlarda kilo alımı ile diyabet gelişimi arasında ilişki olduğu çeşitli çalışmalarda net olarak ortaya konulmuştur (93). Çocuklarda yağ dokusu ve insülin direnci arasında yakın bir etkileşim vardır. Kilo kaybı ile ergenlerde insülin düzeylerinin düştüğü ve insülin duyarlılığının arttığı saptanmıştır. İnsülin direnci ile esansiyel hipertansiyon arasında da bağlantılar mevcuttur. İnsülin direnci artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile birliktelik gösterir. Hipertansif obez bireylerdeki açlık insülin düzeyleri ve sempatik sistem aktivasyonu arasında karşılıklı etkileşimler olduğu ve bunların temellerinin yaşamın birinci ve ikinci dekatlarına uzandığı saptanmıştır (94,95).

Çocukluk çağı obezitesinde görülebilen insülin direnci, dislipidemi gelişiminde oldukça kritik bir öneme sahiptir. Çocuk ve ergenlerdeki artmış LDL kolesterol ile trigliserit düzeyleri ve azalmış HDL kolesterol düzeyleri aterojenik lipid profilinin oluşmasına katkıda bulunur. Hiperinsülinemi ve insülin direnci karaciğerde çok düşük ağırlıklı lipoprotein sentezini artırır, çevre dokularda lipoprotein lipaz aktivitesini azaltarak bu tablonun ortaya çıkmasına neden olur (88,94,95).

Obez çocuklardaki hipertansiyon, insülin direnci, dislipidemi gibi klinik bulguların ve bunların KKH'larının ortaya çıkmasındaki rolleri göz önüne alındığında hipertansiyon açısından riskli obez çocukların erken tanınabilmesi giderek önem kazanmaktadır. Obez çocuklarda sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış olduğu ve bunun hipertansiyonun altında yatan nedenlerden biri olabileceği düşünülmüştür. Bu obez çocuklar yaşlıları olan normal veya zayıf çocuklarla karşılaştırıldığında artmış plazma katekolamin düzeylerine ve artmış sempatik sinir terminallerine sahip oldukları gösterilmiştir. Yine metabolik sendromlu çocuklarda yapılan çalışmalarda artmış kalp hızı oranları, artmış sempatik sistem aktivasyonu ve buna karşın parasempatik aktivite

indekslerinde düşüşler gösterilmiştir (96). Deneysel çalışmalarda hiperinsülineminin kendisinin sempatik aktivite artışına yol açtığı ortaya konulmuştur (97).

Rabbia ve ark. (98) obez çocuklarda kardiyovasküler otonomik fonksiyon değişikliklerini tespit etmek amacıyla yaşları 11-15 arasında değişen 50 obez (23 erkek, 27 kız) çocuk üzerinde yaptıkları bir araştırmada 24 saatlik çekim ile KHD yöntemi kullanılarak OKH, TP, LF, HF ve LF/HF değerleri hesaplanmış, açlık kan glikozu, kan basıncı, HOMA-IR ve lipid profilleri incelenmiş. Sonuçta obez grupta sempatik sinir sistemi aktivitesini gösteren yüksek KHD ve OKH ile sempatovagal etkileşimleri gösteren LF oranlarında artış, parasempatik aktiviteyi gösteren HF bandında azalma, otonom sinir sistemi dengesini gösteren LF/HF oranında ise sempatik hakimiyet lehine artışlar olduğu görülmüştür. Yine tüm obezlerde kontrol grubuna göre açlık kan glikozu, ortalama kan basıncı, HOMA-IR değerleri ve trigliserit düzeyleri yüksek, HDL kolesterol ise düşük bulunmuştur. Araştırmacılar buradan hareketle artmış kardiyak sempatik aktivitenin, insülin direnci ve obezite ile ilişkili hipertansiyonun ortaya çıkmasında temel unsurlardan biri olduğunu savunmuşlardır (98).

Martini ve ark. da (99) obez çocuklarda kardiyovasküler otonomik disfonksiyonun erken saptanabilmesi ve buna eşlik eden risk faktörlerinin ortaya konabilmesi amacıyla yaşları 11-16 arasında değişen 32 obez (17 erkek, 15 kız) çocuk ve ergeni incelemiştir. Obez grupta 24 saatlik çekimlerde parasempatik aktiviteyi gösteren HF değerlerini anlamlı biçimde düşük bulmuşlardır. LF değerleri ise anlamlı olmasa bile kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiş ve LF/HF oranı da vagal aktivitedeki azalmayı gösterecek şekilde yüksek bulunmuştur. Obez çocuklarda açlık kan glikozu, açlık insülin, ortalama kan basıncı, HOMA-IR ve trigliserit değerleri yüksek, HDL kolesterol ise düşük bulunmuştur. Araştırmacılar insülin direncinin, obez çocuklarda kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkışını sempatik otonomik aktiviteyi arttırarak kolaylaştırdığını öne sürmüşlerdir.(99)

Guizar ve ark. (100) yaşları 12-17 arasında değişen 34 erkek obez çocuk ve ergenin kalp hızı değişkenliğini kontrol grubuyla karşılaştırmıştır. Obez çocuklarda azalmış parasempatik aktiviteyi gösteren düşük HF değerleri ve bozulmuş otonomik dengeyi yansıtan artmış LF/HF oranları bulunmuştur. Obez grupta yine yüksek insülin, kan basıncı, trigliserit, HOMA-IR değerleri saptanırken, HDL düşük bulunmuştur (100).

Akinci ve ark. (101) 21 obez diyabetik çocukta (10 çocuğun kan şekeri kontrolü iyi, 11 çocuğun ise kötü) kardiyak otonomik nöropatinin 24 saatlik çekimlerde kalp hızı değişkenliği ölçümü metoduyla ortaya konmasında kontrol gruplarıyla karşılaştırmalar yapmıştır. Kan şekeri kontrolü kötü olan grupta özellikle HF değeri olmak üzere LF ve LF/HF düzeyleri belirgin olarak düşük bulunmuştur. Bu şekliyle subklinik kardiyovasküler otonomik nöropatinin erken dönemde ortaya konabileceğini iddia etmişlerdir (101).

Flanagan ve ark. (102) 20 yaşındaki 137 kişide (73 erkek, 63 kız) obezite, insülin direnci ve kardiyovasküler sempatovagal dengenin ilişkisini incelemiştir. Erkeklerde VKİ, OKH ve insülin direnci düzeylerini kızlara göre daha düşük saptamış bunu da cinsiyet, genetik, obezitenin süresi ve fiziksel aktivite değişikliklerine bağlamışlardır. Kızlardaki yüksek insülin direnci ve obezite oranları ile ilintili olarak kalp hızı değişkenliği parametreleri, genel güç dağılımı ve OKH değerleri kızlarda daha yüksek bulunmuştur. İstirahat halindeki kişilerde, kalp hızındaki değişkenlikler vagal ve sempatik aktivitenin karşılıklı etkileşimiyle yürütülür. Bu çalışmada da insülin direnci belirgin olan obez genç kızlarda parasempatik aktiviteyi gösteren HF değerlerinde anlamlı düşüklük ve yine sempatik aktivite lehine bozulmuş otonomik dengeyi gösteren LF/HF oranında anlamlı yüksek değerlere ulaşılmıştır. Yazarlar bu noktada genç kızlarda yüksek KHD ve OKH değerlerini artmış insülin direnciyle ilişkilendirmiştir. Artmış kardiyak sempatik aktivite ile insülin direnci ve obezite arasında karmaşık ve cinsiyetler arasında farklılıklar gösterebilen süreçlerin yaşandığını öne sürmüşlerdir (102).

Lindmark ve ark. (103) birinci dereceden akrabaları tip 2 DM olan 15 yetişkini, ailesinde diyabet olmayan 15 kontrol grubu ile kardiyovasküler otonomik sistem, yağ dokusu dağılımı ve insülin direnci ilişkisi açısından incelemiştir. Gruplar arasında açlık kan glikozu, lipid profili, açlık insülin ve serum c-peptid düzeyleri arasında farklılık saptanamazken, ailede tip 2 DM bulunan grupta insülin direncine eğilim bulunmuştur. Bununla birlikte abdominal yağ dokusu miktarı arttıkça OKH, LF, LF/HF değerlerinde artış saptanırken, HF değerlerinde düşüşler gözlemlenmiştir. Ayrıca insülin direnci ile abdominal yağ dağılımının miktarı arasında paralellik saptanmış ve bunun aynı zamanda bozulmuş otonom sinir sistemi dengeleri ve tip 2 DM gelişimi ile bağlantılı olabileceği tezi savunulmuştur (103).

Bizler de yapmış olduğumuz çalışmada 66 obez çocuğu (31 erkek, 35 kız), 40 sağlıklı kontrol grubuyla (20 erkek, 20 kız) kalp hızı değişkenliği açısından karşılaştırdık. Çalışmamızı diğer çalışmalardan ayıran, özellikli kılan, önemli ve dikkat çekici unsurlarından biri çekimlerin 20 dakikalık periyotta oldukça pratik bir şekilde yapılmasıdır. Çalışmamızda obez grupta OKH anlamlı ve belirgin derecede yüksek bulundu, bu da genel literatür bilgileri ile uyumluydu. Obezlerde sempatovagal aktiviteyi gösteren LF değeri anlamlı olmamakla beraber daha yüksek saptandı. Obez çocuklarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı ve belirgin derecede düşük HF değerleri bulundu. Bu da parasempatik aktivitede oluşan belirgin azalmayı gözler önüne sermekteydi. Sonuçta obezlerde LF/HF oranı anlamlı düzeyde artmış ve kardiyovasküler otonom sistemde dengenin sempatik aktivite lehine bozulduğu literatürle uygunluk gösterecek şekilde bizim çalışmamızda da ortaya konulmuştur (98,99,101,102,103,104). Bu sonuçtan hareketle çalışmamızda çocukluk çağı obezitesinde kardiyovasküler risk faktörlerinin (hipertansiyon gibi), hastalık tablosu ortaya çıkmadan erken dönemde kalp hızı değişkenliği ölçümleri yapılarak saptanabileceğini ve bunun için 24 saatlik çekimlere gerek duyulmadan 20 dakika gibi bir sürede elde edilen verilerle benzer sonuçların alınabileceğini iddia edebiliriz. Nitekim Sowers ve ark. (105), Adehlman ve ark. (106), Troisi ve ark. (107) da yukarıda işlenen literatüre ek olarak obezlerde kalp hızı değişkenliği ile ilgili yaptıkları çalışmalarda tezimizi destekler yönde bulgulara ulaşmışlardır.

Yine çalışmamızda literatür bilgileriyle paralellik gösterecek şekilde obez grupta hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı değerleri kontrol grubuna göre anlamlı ve belirgin şekilde yüksek bulunmuştur.

Bazı çalışmalar da ise bizim bulgularımızdan ve genel literatür bilgilerinden farklı olarak, gerek insanlarda gerekse hayvan deneylerinde sempatik otonomik aktivitenin azaldığı gösterilmiştir (108). Yine Peterson ve ark. (109), Piccirillo ve ark. (110) obez insanlarda sempatik aktivitenin azaldığını iddia etmişlerdir. Aslında farklı çalışmalarda bu türden çelişkili bulguların gözlenmesi obezitenin süresiyle ilişki olabilir. Bu noktada bize oldukça önemli bilgiler veren Verwaerde ve ark. (108) yaptıkları bir hayvan modelinde yüksek yağlı diyetle beslenen köpeklerde dinamik kilo artışı safhasında KHD'nin LF bandında artış, HF bandında ise düşüş gözlemlemiş olup, bunlar eş zamanlı plazma katekolamin düzeyleriyle doğrulanmıştır. Ancak dinamik fazın sonunda

sempatik aktivite değerleri normale dönerken HF bandındaki düşüklük devam etmiş ve benzer bulgular Masno ve ark. (111) hızlı kilo alan insanlar üzerinde yaptığı çalışma ile ortaya konulmuştur. Biz de yaptığımız çalışmada hipertansif obez çocukların %72'sinin obezite süresinin üç yıldan uzun olduğunu saptadık bu da Rabbia ve ark. (98) çalışmasıyla paralellik göstermekteydi.

Rumantir ve ark. (112) yaptıkları bir çalışmada obezlerde artmış sempatik aktivitenin böbrekler ve kan damarları üzerine etkili olduğunu, kalp üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını iddia etmişlerdir. Ancak gerek bizim çalışmamızda gerekse Rabbia (98), Flanagan (102) ve Lindmark'ın (103) çalışmalarında gösterilen yüksek OKH değerleriyle bu iddia örtüşmemektedir.

Obezite, hipertansiyon ve KKH birlikteliği 1900'lü yıllardan beri bilinmesine karşın aradaki mekanizmalar net olarak halen ortaya konabilmiş değildir. Ancak son dönemlerde yapılan çalışmalarda obezlerdeki hipertansiyon ve KKH oluşumunda etkili olan başlıca etmenler sıralanmaya başlamıştır. Bunların önde gelenleri; insülin direnci, otonomik sempatik sinir sistemi aktivasyonu, böbrekteki yapısal değişiklikler, renin-anjiyotensin sistem aktivasyonu ve hipotalamo-hipofizer-adrenal aksdaki değişikliklerdir (113). Bizim çalışmamızda da obez çocuklarda sempatik sistem lehine bozulmuş kardiyovasküler otonomik denge ve hastaların %50'sinde de insülin direnci olduğu ortaya konulmuştur.

Ferrannini ve ark. (114) obezlerde insülin infüzyonuna sempatik otonomik yanıtın fazla olduğunu ve kilo artışına bağlı ortaya çıkan hipertansiyonun kardiyak debi artışıyla ilişkili olmadığını bunun daha ziyade artmış sempatik aktiviteden kaynaklandığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da yüksek insülin direnci ve artmış sempatik aktivite birlikteliği bu görüşü destekler niteliktedir.

King ve ark. (115) artmış otonomik sempatik aktivite ile birlikte renal tübüler sodyum geri emiliminin arttığını, natriürezisin azaldığını, serbest yağ asitlerinin dolaşımında artış meydana geldiğini, anjiyotensin-II düzeylerinde artma ve en önemlisi de hiperinsülineminin ortaya çıktığını dile getirmektedir. Bizim çalışmamızda 33 hastada insülin direnci olmasına karşın hipertansiyon 18 hastada gözlemlenmiştir. Netice itibariyle sempatik aktivite artışı ile hiperinsülinemi arasındaki neden-sonuç ilişkisi halen açıklığa kavuşmuş değildir.

Literatürde obezite ile insülin direnci arasında yakın bir ilişki olduğu ve bu kişilerde daha yüksek oranlarda metabolik sendrom geliştiği belirtilmektedir (93). Bizim çalışmamızda da hastaların 33'ünde insülin direnci (%50), 28'inde de metabolik sendrom (%42) olduğu saptanmıştır.

Çocukluk çağı metabolik sendrom sıklığı araştırmalarında farklı tanımlamalar kullanıldığından karşılaştırmalar yapılırken zorluklar yaşanmaktadır. Genel olarak metabolik sendrom sıklığı toplumda %3-4 civarında olup erişkinlere göre daha düşüktür (69). Çocuklar ile ilgili ilk geniş çalışma Bogalusa kapsamında yapılmış, açlık insülin ve insülin direncinin baz alındığı bu çalışmada metabolik sendrom sıklığı beyaz çocuklarda %4, siyahlarda ise %3 bulunmuştur (70). Cook ve ark. (59) 2430 çocuk ve ergeni kapsayan geniş bir çalışmada sadece obezler göz önüne alındığında metabolik sendrom sıklığını %28,7 olarak bulmuştur, bu oran bizim çalışmamızda %42 olarak bulunmuştur.

Meksika'da Cruz ve ark. (60) tip 2 diyabet bakımından aile öyküsü pozitif olan obez çocuklarda metabolik sendrom sıklığını %30 bulmuşken, bizim çalışmamızda ise bu oran %80 olarak bulunmuştur. Macaristan'da Csabi ve ark. (61) obez çocuklarda dört tanı kriteri birlikteliğini göz önüne alarak yaptıkları çalışmada metabolik sendrom sıklığını %8,9 olarak bulmuştur, aynı oran bizim çalışmamız da %22,7 olarak saptanmıştır. Bu farklılıkların altında yatan nedenler; kullanılan tanı kriterlerinin değişkenliği, genetik, beslenme alışkanlıkları, bölgesel ve ırksal farklılıklar olabilir. Çünkü 2004 yılında Goodman ve ark. (62) yayınladıkları bir çalışmada metabolik sendrom sıklığının kullanılan tanı kriterlerine göre değiştiği, NCEP/ATP III'e göre %19,5 iken, WHO kriterlerine göre %38,9 olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızdaki %42 oranı hemen hemen WHO'nun oranlarıyla örtüşmektedir. Yine yakın zamanda Yunanistan'da Galli ve ark.(116) obez çocuklarda %54 oranında insülin direnci varlığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da bu oran %50 olarak saptanmıştır. Bu benzerlik aynı tanı parametrelerinin kullanılmasının yanında Türk ve Yunan toplumlarının beslenme, yaşam tarzı, sosyo-kültürel özellikler ve benzer coğrafyaları paylaşıyor olmalarından kaynaklanıyor olabilir.

Ülkemizde çocukluk çağında tip 2 DM sıklığında artış gözlenmemekle birlikte glikoz intoleransı ve insülin direnci sıklığında artış olduğunu gösteren araştırmalar yayınlanmaya başlanmıştır. Marmara bölgesinde yapılan bir çalışmada obez çocuklarda

bozulmuş glikoz intoleransı %25,5 olarak bulunmuştur. Ankara'da yapılan bir başka çalışmada ise obez çocuklarda glikoz intoleransı %10,8 ve hiperinsülinizmin %74,7 olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da insülin direnci %50 olarak bulunmuştur. Bu farklılık beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite ve akraba evliliklerine bağlı olabilir.

Sorof ve ark. (117) yaşları 12-16 arasında değişen 2460 çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada %17 oranında hipertansiyon ve %23 oranında obezite saptamıştır. Obez ve hipertansif olan çocuklarda ise artmış sempatik aktivite artışını düşündürebilecek yüksek kalp hızı oranları bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da 66 obez çocuğun 18'inde hipertansiyon (%27) ve tüm hipertansiflerde de artmış kalp hızı oranları ve sempatik aktivite lehine bozulmuş otonom sinir sistemi parametrelerine rastlanmıştır.

Aparecido ve ark. (118) 52 obez çocukta (28 erkek, 24 kız) insülin direncini, metabolik sendrom sıklığını ve bunların koroner kalp hastalıkları üzerine olası etkilerini incelemiştir. İnsülin direnci açısından HOMA-IR değerlerini anlamlı bir biçimde kızlarda daha yüksek bulmuşlardır. Hiperinsülinemi erkek ve kızlarda sırasıyla %7,1 ve %37,5 oranında bulunmuş. Hipertansiyon erkeklerde %14,3 iken kızlarda %16,7 oranında görülmüş. Hipertrigliseridemi erkeklerde %50 ve kızlarda %70,8 olarak saptanmış. HDL kolesterol genel olarak istenilen düzeyden düşük olmakla beraber kızlarda %12,5 oranında anormal düşük değerler saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber HOMA-IR değerleri erkeklerde daha yüksek bulunmuştur. İnsülin direnci erkek ve kızlarda sırasıyla %54,8-%45,7 olarak bulunmuştur. Hipertansiyon erkeklerde %29 iken kızlarda %25,7 oranında görülmüştür. Trigliserit yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü sırasıyla erkeklerde %67,7-%32,2 ve kızlarda sırasıyla %77,1- %28,5 olarak saptanmıştır. KKH'ları açısından önemli risk faktörleri olan hipertansiyon, insülin direnci ve dislipidemi bizim çalışmamızda anlamlı biçimde daha yüksek oranlarda bulunmuştur. Yine Aparecido ve ark.(118) NCEP kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığını %17,3 olarak bulmuşken bizim çalışmamızda ise WHO kriterlerine göre aynı oran %42 olarak bulunmuştur. Farklı sonuçlar çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamaları, obezite süreleri ve dereceleri, vücut yağ oranlarının dağılımı, beslenme faktörleri, sosyal-ekonomik farklılıklar, sempatik aktivite değişiklikleri ve kullanılan tanı kriterlerinin değişik olmasından kaynaklanabilir.

Obez çocuk ve ergenlerde kan lipid düzeylerinde görülen bozukluklar giderek toplumlarda dikkat uyandırmaya başlamıştır. Aterojenik lipid profili diye adlandırılan, yüksek trigliserit ve düşük HDL kolesterol düzeyleri ile giden bu tablo erken yaşta görülen KKH'ları açısından önem taşımakta bununla birlikte insülin direnci obezlerdeki bu tabloyu daha da kötüleştirmektedir (93). Steinberg ve ark.(119) 82 obez çocuğu incelemiş ve dislipidemi ile obezite arasında kuvvetli bağlar saptamışlardır. Aynı zamanda dislipideminin insülin direnci derecesiyle uyumluluk gösterdiğini öne sürmüşlerdir. Bizler de çalışma grubumuzdaki obez çocuklarda %74,2 gibi yüksek oranda dislipidemi varlığı saptadık. Bu oranın oldukça yüksek bir değer olduğu ve toplum sağlığı açısından üzerinde dikkatle durulması gerektiği apaçık ortadadır. Bizler çalışmamızda farklı olarak dislipidemi ile insülin direnci arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Bu durum olası obezite süre farklılıklarından veya vücut yağ dokusu dağılımının değişik olmasından kaynaklanabilir. Bogalusa araştırmacıları da bizim bulgularımızı destekler nitelikte obez ergenlerde sağlıklı yaşlılarına göre dislipideminin 7,1 kat ve insülin direncinin de 12,6 kat yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır (120).

Ülkemizde yakın zamanda yapılan bir çalışmada Atabek ve ark.(121) Konya yöresinde yaşları 8-18 arasında değişen 169 obez çocuk ve ergeni incelemiştir. Obez çocuklarda cinsiyetten bağımsız olarak %32 oranında ailede obezite varlığı ve %13 oranında ailede diyabet varlığı, OGTT'de %22,4 oranında bozulmuş glikoz toleransı, %31,8 hipertansiyon, %55 dislipidemi ve HOMA-IR hesaplamalarında %56,5 oranında insülin direnci, WHO kriterlerine göre %27,2 oranında metabolik sendrom ve %4 oranında da tip 2 DM saptanmıştır (121).

Ağırbaşı ve ark.(122) Ankara'da yaşları 10-17 arasında değişen 1385 çocuk ve ergeni (690 erkek, 695 kız) incelemişlerdir. %4,9 oranında kilolu-obez, %29,2 dislipidemi, %15,7 hipertansiyon, %14,3 ailede KKH varlığı ve NCEP-ATP III kriterlerine göre %2,2 oranında da metabolik sendrom sıklığı tespit etmişlerdir. Metabolik sendrom olanlarda en sık görülen risk faktörleri de sırasıyla %88 hipertansiyon, %85 dislipidemi, %47 obezite olarak bulunmuş ve obezlerdeki metabolik sendrom varlığı da 10 kat (%22) fazla saptanmıştır. Burada ilginç olan unsurlardan biri metabolik sendrom kriterlerine uyan çocukların %53'nde obezite olmamasına karşın insülin direnci bulunmasıdır. Bu durum KKH risk faktörlerinin oluşumunda sadece obezitenin değil aynı zamanda bozulmuş otonom sinir sistemi dengeleri, artmış

sempatik aktivite, genetik, beslenme alışkanlıkları ve değişik inflamatuvar etmenlerin rolünün olabileceğini ortaya koymaktadır.

Bizim çalışmamız ile Atabek ve Ağırbaşı'nın çalışmaları (121,122) karşılaştırıldığında; cinsiyetten bağımsız olarak ailede %71,2 obezite, %39,4 diyabet, %24,2 KKH, %56,1 dislipidemi varlığı saptanmıştır. KKH oranları Ağırbaşı'nın çalışmasıyla yakınlık gösterirken, Atabek'in çalışmasından farklı olarak obezite oranları bizde çok daha yüksek oranlardadır. Bu durum beslenme alışkanlıkları, genetik ve akraba evliliklerine bağlı olabilir. Bizim çalışmamızda hiçbir hastada tip 2 DM bulunamamışken, sadece 5 hastada (%7,5) bozulmuş OGTT değerlerine rastlanmış olup bu oranlar Atabek'in çalışmasından farklılık göstermektedir. Tip 2 DM'nin belli bir süreç içinde ortaya çıktığı düşünüldüğünde bu farklılık obezite sürelerinin değişiklik göstermesinden kaynaklanabilir ve uzun süreli takiplerde farklı sonuçlar alınabilir. WHO kriterlerinin temel alındığı bizim çalışmamızda da hipertansiyon, dislipidemi, HOMA-IR ve metabolik sendrom oranları Atabek'in çalışmasıyla paralellik göstermektedir. Hiperinsülinemi ve yüksek açlık glikozunun kriter alındığı NCEP-ATP III temelli Ağırbaşı çalışmasında ise metabolik sendrom oranları beklendiği üzere daha düşük bulunmuştur. Çünkü erişkin dönemde daha sık görülen bu tabloların çocuklarda görülme olasılığı daha düşüktür.

İspanya'da yapılan bir çalışmada obez çocuklarda bozulmuş OGTT oranı %7,4 iken hiçbir çocukta tip 2 DM vakasına rastlanamamıştır (123). İnsülin direnci sıklığı ise %45,8 olup tüm veriler bizim çalışmamızdaki oranlar ile benzerlik göstermektedir. Wiegand ve ark. (124) 491 avrupalı obez çocukta bozulmuş OGTT oranını %7,5 ve tip 2 DM sıklığını ise %1,2 (6 hasta) olarak bulmuşlardır. İtalya'da ise 710 obez çocuk incelenmiş ve tip 2 DM oranı %0,1 olarak bulunmuştur (125). Sinha ve ark. (126) ise obez çocuklardaki bozulmuş OGTT oranlarını ve tip 2 DM sıklığını sırasıyla %25 ve %4 olarak bildirmiştir. Almanya'da geniş bir obez çocuk popülasyonu taranmış OGTT bozukluğu ve tip 2 DM sıklığı sırasıyla %2,1 ve %1,5 olarak bildirilmiştir (127). Bizim bulgularımızda genel olarak literatür bulgularıyla paraleldir.

Çocukluk çağında ortalama açlık kan şekeri düzeyi erişkinlerden daha düşük olduğundan diyabet ve bozulmuş glikoz toleransı tespitinde açlık kan glikozu yol gösterici olmayabilir ve tanı amacıyla OGTT yapılması daha etkin sonuçların alınmasına katkıda bulunabilir(128). Sinha ve ark.(126) tip 2 DM ve metabolik sendrom

tanısında OGTT yapılmasının gerekli olduğunu öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda hiçbir çocukta bozulmuş açlık glikozu yok iken beş hastada bozulmuş OGTT değerleri ve 33 hastada insülin direnci saptanmıştır. Bu yüzden obezite yakınmasıyla bizlere başvuran çocuklar sadece açlık kan glikoz değerlerine göre değerlendirilmemeli, insülin direnci ve gerekirse OGTT açısından ele alınmalıdır.

Riva ve ark.(129) 24 obez çocukta kalp hızı değişkenliğini incelemiş ve çocukluk çağı obezitesinde otonomik dengenin bozulduğunu ortaya koyan yüksek LF/HF oranları ile düşük HF değerlerine ulaşmışlardır. Kurdukları hipotezde Riva ve ark. (129) obez çocuklarda artmış sempatik aktivitenin ve bozulmuş otonomik dengenin uzun dönemde hipertansiyonun ortaya çıkışını kolaylaştıran önemli bir faktör olduğunu savunmuşlardır.

Tüm bu veriler ve bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda çocukluk çağı obezitesinin tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de halk sağlığını tehdit eden en önemli hastalıkların başında yer almaya başladığı görülmektedir. Önceleri erişkinler için bir problem olarak görülen insülin direnci ve metabolik sendromun temellerinin çocukluk yaşlarında atıldığı gün ışığına çıkmıştır. İnsülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon ve obezite KKH'ları açısından en önemli risk faktörlerini oluşturmakta ve uzun süreli takip edilen geniş çocuk topluluklarında bu hastalıkların izlerine yaşamın ilk iki dekadında rastlandığı gerek otopsi gerekse teknik yöntemlerle ortaya konulmuştur.

Obezitenin çocuklardaki gelişim sürecinde otonom sinir sisteminde çeşitli bozulmalar olduğu, dengenin sempatik aktivite lehine değiştiği, vagal aktivitede azalmalar gerçekleştiği ve bunun obezite ilişkili hipertansiyonun gelişiminde ciddi bir rolü olduğu savunulmuştur. Ayrıca insülin direncinin sempatovagal dengeyi bozan ve sempatik hiperaktiviteyi ortaya çıkaran unsurlardan biri ve belki de en önemlisi olduğu olduğu çalışmalarla desteklenmiştir.

Bizim çalışmamız da hipertansif hasta sayısı oldukça yüksekti ve tümünde insülin direnci vardı. Kalp hızı değişkenliği parametrelerinde ortalama kalp hızı yüksek, sempatik aktivite artmış, parasempatik aktivite azalmış ve sempatovagal denge bozulmuştu. Ülkemizde bu konuda yapılmış çok fazla çalışma olmadığı göz önüne alındığında çalışmamızın bu konuda önemli veriler sunduğu ortadadır.

Bizler verilerimiz ve literatür bilgileri ışığında artmış vücut yağ dokusu, insülin direnci ile artmış sempatik aktivite ve bozulmuş sempatovagal denge arasında yakın ancak karmaşık birliktelikler olduğunu savunmaktayız

Çocukluk çağı obezitesinde ve insülin direnci olan çocuklarda invaziv olmayan ve göreceli ucuz bir tetkik olan kalp hızı değişkenliği ölçümünün kardiyovasküler hastalıkların erken tanısında kullanılacak uygun bir yöntem olabileceğini, aynı zamanda kısa süreli çekimlerle de sağlıklı ve değerli bilgilere ulaşılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmanın daha geniş serilerde, daha uzun takip sürelerine sahip hastalarda toplum tabanlı yapılması obezite ve metabolik bozukluklar ile kardiyovasküler otonomik denge arasındaki ilişkiyi daha net şekilde ortaya koyacak ve belki de yeni tedavi yöntemlerinin erken dönemlerde uygulanabilmesine olanak sağlayacaktır.

6.SONUÇLAR

Gaziantep Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran 66 obez hasta (31 erkek, 35 kız) yaş, boy, kilo, cinsiyet, lipid değerleri, glikoz profili ve kalp hızı değişkenliği açısından incelendi. Obezite, kardiyovasküler otonom sinir sistemi ve metabolik sendrom arasındaki etkileşimler ortaya konulmaya çalışıldı ve aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı.

1. Obezlerde sistolik ve diyastolik kan basıncı kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.000$) ($p<0.05$).
2. Obezlerde ortalama kalp hızı kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.000$) ($p<0.05$).
3. Obezlerde vücut kitle indeksi ve boy ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı($p=0.000$) ($p<0.05$).
4. Obezlerde kalp hızı değişkenliğinin normalize edilmiş düşük frekans değerleri (LF nu) kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.790$) ($p>0.05$).
5. Obezlerde normalize edilmiş yüksek frekans değerleri (HF nu) kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.045$) ($p<0.05$).
6. Obezlerde LF/HF nu oranı kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ($p=0.000$) ($p<0.05$).
7. Obez erkeklerde LF nu değerleri obez kızlara göre daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.042$) ($p<0.05$). HF nu ve LF/HF nu değerleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık bulunmadı.
8. Obezler boya göre ağırlık yöntemi ile değerlendirildiğinde 51 hasta (%73) morbid obez olarak bulundu. Bunların 26'sını erkekler (%51) ve 25'ini kızlar (%49) oluşturmaktaydı.
9. Obezlerde 33 hastada (%50) insülin direnci, 49 hastada (%74) dislipidemi, 18 hastada (%27) hipertansiyon bulundu. Cinsiyetler arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

10. Obezlerde 29 hastada (%74) sadece trigliserit yüksekliği, 20 hastada (%30) HDL düşüklüğü saptandı ve bunların tümünde aynı zamanda trigliserit yüksekliği vardı. Cinsiyetler arasında anlamlı farklılık bulunmadı.
11. Obezite + insülin direnci + izole dislipidemi 10 hastada (%15), obezite +insülin direnci + izole hipertansiyon 3 hastada (%4), obezite + insülin direnci + hipertansiyon + dislipidemi 15 hastada (%23) bulundu. Bu hastalar metabolik sendrom tanı kriterlerini taşımaktaydı. Cinsiyetler arasında anlamlı farklılık bulunmadı.
12. Hastalarda obeziteye ek olarak 28 vakada (%42) bir risk faktörü, 12 vakada (%18) iki risk faktörü ve 15 vakada (%23) üç risk faktörü bulundu. Cinsiyetler arasında anlamlı farklılık bulunmadı.
13. Obez hastaların 5 tanesinde (%7) bozulmuş OGTT değerleri saptandı. Hiçbir hastada tip 2 DM bulunmadı.
14. Obezlerde insülin direnci ile hipertansiyon varlığı arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ilişki bulundu ($p=0.000$) ($p<0.05$).
15. Obezlerin 47'sinde (%71) ailede obezite öyküsü, 16'sında (%24) ailede KKH, 37'sinde (%56) ailede dislipidemi ve 26'sında (%39) ailede diyabet varlığı saptandı. Cinsiyetler arasında anlamlı farklılık bulunmadı.
16. Obezlerde insülin direnci ile ailede diyabet varlığı arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ilişki bulundu ($p=0.000$) ($p<0.05$).
17. Obezite süresi ≤ 3 yıl olanlar 19 vaka (%29), ≥ 4 yıl olanlar 47 vaka (%71) olarak bulundu.

Sonuç olarak; obezite çocuklarda da sağlığı tehdit eden hastalıklar arasında üst sıralarda yer almaya başlamıştır. Obezitenin en korkulan komplikasyonu olan koroner kalp hastalıklarının gelişiminde hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci ve diyabet temel taşları oluşturmaktadır.

Bizler de yapmış olduğumuz bu çalışma neticesinde çocuklarda obezite ilişkili hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı riskinin erken dönemde tespitinde kalp hızı değişkenliği analizinin pratik, ucuz, invaziv olmayan ve oldukça değerli bilgiler verebilen bir yöntem olduğunu ortaya koyduk. Sağlıklı verilerin elde edilebilmesi için 20 dakikalık Holter çekimlerinin de yeterli olabileceğini gördük. Aynı zamanda obez çocuklarda metabolik sendrom sıklığının tahminlerin de ötesinde oldukça

yüksek olduğunu saptadık. Tüm bu verilerin ışığında, çocukluk çağı obezitesi taşıdığı risklerle belki de buzdağının sadece görünen kısmını oluşturmaktadır. Sağlıklı nesillerin yetişmesi ve halk sağlığının korunabilmesi adına çocukluk çağı obezitesi bütün hekimler tarafından ciddiye alınmalı, ayrıntılı tetkik edilmeli ve mümkünse önlenmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Raine JN, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO. Obesity. In: Practical Endocrinol and Diabetes in Children. United Kingdom: Blackwell Science, 2001: 161-171.
2. WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 3-5 June 1997. (Geneva WHO, 1998 WHO/NUT/NCD/98:1).
3. Jakicic JM, Donnelly JE, Jawad AE. Association between blood lipids and different measures of body fat distributions: Effect of BMI and Age. *Int J Obes.* 1993; 17: 131-137.
4. Wadden AT, Stunkard JA. Obezite Tedavi El Kitabı Türkçesi, 1.Baskı. İstanbul, And Yayıncılık, 2003.
5. Alemzadeh R, Lifshitz F. Childhood Obesity. In: Marcel Dekker, Lifshitz F(eds). *Pediatric Endocrinology* (4th ed). New York, 2003; 823-858.
6. Kalkan S, Özcan T, Darcan Ş, Dizdancer C. İzmir ili Bornova ilçesinde 6-10,5 yaş arasında 4548 çocuğun obezite prevalansı ve risk faktörleri açısından değerlendirilmesi. VII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi Özet Kitabı, Trabzon, 2002; 161.
7. Ravussin E, Swinburn BA. Pathophysiology of obesity. *The Lancet* 1992; 340: 404-408.
8. Bandini LG, Schoeller DA, Cyr HN, Dietz WH. Validity of reported intake in obese and non-obese adolescents. *Amj Clin Nutr.* 1990; 52: 421-25.
9. von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, von Mutius E. Does breast-feeding protect against childhood obesity? *Adv Exp Med Biol.* 2000; 478: 29-39.
10. Kristensen ST. Social and cultural perspectives on hunger, appetite and satiety. *Eur J Clin Nutr.* 2000; 54: 473-478.
11. Goran MI, Treuth MS. Energy expenditure, physical activity and obesity in children. *Pediatr Clin North Am.* 2001; 48: 931-955.
12. Taitz LS. *Textbook of Pediatric Nutrition and Obesity* (2nd ed). New York, Raven Pres, 1991; 485-509.
13. Garrison RJ, Wilson PW, Castelli WP, Feinleib M, Kannel WB, McNamara PM. Obesity and lipoprotein cholesterol in Framingham offspring study. *Metabol.* 1980; 29: 1053-1060.
14. Frühbeck G, Jebb SA, Prentice AM. Leptin; physiology and pathophysiology. *Clin Physiology.* 1998; 18: 399-419.

15. Vanderschueren M. The effect of single obesity on growth and growth hormone. *Horm Res.* 1993; 40: 23-27.
16. Garn SM, Sullivan TV, Hawthorne VM. Fatness and obesity of the parents of obese individuals. *Am J Clin Nutr.* 1989; 50: 1308-1313.
17. van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat: A practical guide. *Int J Obes.* 1993; 17: 187-196.
18. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance for body composition. *Exerc Sport Sci Rev.* 1990; 18: 193-224.
19. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Body fat percentages measured by dual-energy X-ray absorptiometry corresponding to recently recommended body mass index cutoffs for overweight and obesity in children and adolescents aged 3-18 y. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76: 1416-1421.
20. Lohman TG. Skinfolds and body density and their relation to body fatness. *Hum Biol.* 1981; 53: 181-225.
21. Dietz WH, Bellizzi MC. Introduction: the use of body mass index to assess obesity in children. *Am J Clin Nutr.* 1999;70: 123-125.
22. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 years. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72: 490-495.
23. Fox RA, Majer DJ. Obesity: Diagnostic and measurement issues. In Rotatori AF, Fox RA (eds), *Obesity in Children and Youth Measurement Characteristic, Causes and treatment*, Charles C Thomas Publisher; Springfield. 1989: 3-18.
24. Abbasi V. Childhood obesity. *Clin Ped Endocrin.* 1992; 11: 356-368.
25. Kopelman PG, Dunitz M. *Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi*, 1. Baskı. İstanbul, And Yayıncılık, 2003.
26. Wilson DJ, Foster DW, Kronenberg MH, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology 9th Edition*, WB. Saunders Company, Philadelphia. 2003.
27. Hatemi H. *Obezite ve Metabolik Sendrom* 1. Baskı. İstanbul, Bayer, 2003.
28. Kopelman PG. Hormones and obesity. *Baillieres Clinical Endocr Metab.* 1994; 8: 549-560.
29. Stern MP, Morales PA, Haffner SM, Valdez RA. Hyperdynamic circulation and the insulin resistance syndrome. *Hypertension.* 1992; 20: 802-808.

30. Julius S, Gudbrandsson T. Early association of sympathetic overactivity, hypertension, insulin resistance and coronary risk. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;20: 40-48.
31. Lindmark S, Wiklund U, Bjerle P, Eriksson JW. Does the autonomic nervous system play a role in development of insulin resistance ? A study on hearth rate variability in first degree relatives of type 2 diabetes patients and control subjects. *Diabet Med.* 2003; 20: 399-405.
32. Kültürsay M, Yavuzgil O. Obezite ve Kardiyovasküler Risk. *Türk Kardiyoloji Seminerleri.* 2003; 3: 129-135.
33. Williams DP, Going SB, Lohman TG, Harsha DW, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Body fatness and risk for elevated blood pressure. *Am J Public Health.* 1992; 82: 358-363.
34. Kannel WB. Blood pressure as cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA.* 1996; 275: 1571-1576.
35. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: a hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous and adaptative thermogenesis. *QJM.* 1986; 61: 1081-1090.
36. Byrne SM. Psychological aspects of weight maintenance and relapse in obesity. *J Psychosom Res.* 2002; 53: 1029-1036.
37. Sothorn MS. Exercise as a modality in the treatment of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am.* 2001; 48: 995-1016.
38. Diabetes and Obesity: Time to Act. International Diabetes Federation, 2004.
39. Lobstein T, Baur L, Uauy R. IASO International Obesity Task Force: obesity in children and young people. *Obesity Reviews.* 2004; 5: 4-85.
40. American Diabetes Association Consensus Statement. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care.* 2000; 23: 11-19.
41. Reaven GM. Banting lecture: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988; 37: 1595-1607.
42. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation.* *Diabet Med.* 1998; 15: 539-553.
43. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA.* 1990; 263: 2893-2898.

44. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171-176.
45. Sinha R, Dufour S, Petersen KF, LeBon V, Enoksson S, Ma YZ, Savoye M. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. *Diabetes* 2002; 51: 1022-1027.
46. Xydakis AM, Case CC, Jones PH, Hoogeveen RC, Liu MY, Smith EO, Nelson KW, Ballantyne CM. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2697-2703.
47. Shand BI, Scott RS, Elder PA, George PM. Plasma adiponectin in overweight, nondiabetic individuals with or without insulin resistance. *Diabetes Obes Metab.* 2003; 5: 349-353.
48. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414: 799-806.
49. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2526-2539.
50. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assesment is more reliable than the fasting glucose/insuline ratio and quantative insuline sensitivity check index for assessing insuline resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115: 500-503.
51. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med.* 2002; 346: 802-810.
52. Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L, Morabito F, Viberti G. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care.* 2003; 26: 118-124.
53. Tresaco B, Bueno G, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem.* 2003; 59: 217-223.
54. Arslanian S, Supasongsin C. Insulin sensitivity, lipids and body composition in childhood: is "syndrome X" present ? *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 1058-1062.
55. Steinberger J. Diagnosis of the metabolic syndrome in children. *Curr Opin Lipidol.* 2003; 14: 555-559.
56. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among

US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002; 287: 356-359.

57. Chen W, Bao W, Begum S, Elkasabany A, Srinivasan SR, Berenson GS. Age-related patterns of the clustering of cardiovascular risk variables of syndrome X from childhood to young adulthood in a population made up of black and white subjects: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes*. 2000; 49: 1042-1048.

58. Raitakari OT, Porkka KV, Rönnemaa T, Knip M, Uhari M, Akerblom HK, Viikari JS. The role of insulin in clustering of serum lipids and blood pressure in children and adolescents. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Diabetologia*. 1995; 38: 1042-1050.

59. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arc Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157: 821-827.

60. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 108-113.

61. Csabi G, Török K, Jeges S, Molnar D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr*. 2000; 159: 91-94.

62. Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr*. 2004; 145: 445-451.

63. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Dziura J, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2362-2374.

64. Berenson GS, Srinivasan SR. Cardiovascular risk factors in youth with implications for aging: the Bogalusa Heart Study. *Neurobiol Aging*. 2005; 26: 303-307.

65. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 2002; 51: 204-209.

66. Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep*. 2004; 4: 53-62.

67. Goran MI, Bergman RN, Avila Q, Watkins M, Ball GD, Shaibi GQ, Weigensberg MJ, Cruz ML. Impaired glucose tolerance and reduced beta-cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2

diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 207-212.

68. Babaoğlu K, Hatun S, Arslanoğlu I. Evaluation of glucose intolerance in adolescents relative to adults having type 2 diabetes. *European Society of Pediatric Endocrinology. Slovenia. 2003: 18-21.*

69. Adiyaman P, Ocal G, Berberoğlu M, Aycan Z, Evliyaoglu O, Çetinkaya E. Hyperinsulinism and dyslipidemia in glucose tolerant and intolerant obese children. 41st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology, Madrid. 2002: 25-28.

70. Çizmecioglu F, Özcan A, Kalaça S, Hatun Ş. Çocukluk çağında metabolik sendrom sıklığı ve risk faktörleri. IX. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi 27-30 Eylül 2004, Malatya. Kongre Kitapçığı, s. 307.

71. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104: 787-794.

72. Vogiatzi M, New M, Maclaren N. Adrenal suppressibility by dexamethasone in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS) determined by degree of insulin resistance. Program of the 85th Annual Meeting of the Endocrine Society, Philadelphia, PA, 2003, p 351 (Abstract P2-187).

73. Hatun S, Cizmecioglu F. Çocukluk çağında metabolik sendrom. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2005; 48: 257-265.*

74. Malik M. Heart rate variability. *Curr Opin Cardiol. 1998; 13: 36-44.*

75. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinüs arhythmia in myocardial infarction. *Med J Aust. 1978; 2: 52-53.*

76. Kleiger RG, Miller JP, Bigger JT. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after myocardial infarction. *Am J Cardiol. 1987; 59: 256-262.*

77. Pieper SJ, Hammill SC. Heart rate variability; technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc. 1995; 70: 955-964.*

78. Grassi G, Seravalle G, Colombo M, Bolla G, Cattaneo BM, Cavagnini F, Mancia G. Body weight reduction sympathetic nerve traffic and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation. 1998; 97: 2037-2042.*

79. Açıkgöz S, Diker E. Kalp hızı değişkenliği. *MN Kardiyoloji. 1996; 3: 275-278.*

80. Task Force of the European Society of Cardiology. North American Society for Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of

Measurements, Physiological Interpretation and Clinical Use. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065.

81. Corr PB, Yamada KA, Witkowski FX. Mechanism Controlling Cardiac Autonomic Function. In: Clarke MD, Martin NS (eds). *The Heart and Cardiovascular System* (2nd ed). New York, Raven Press, 1986; 1343-1403.

82. Singh GK, Greenberg SB, Yap YS, Delany DP, Keeton BR, Monroe JL. Right ventricular function and exercise performance late after primary repair of tetralogy of Fallot with transannular patch in infancy. *Am J Cardiol*. 1998; 81: 1378-1882.

83. Lin JL, Chan HL, Du CC, Lin IN, Lai CW, Lin KT, Wu CP. Long term beta blocker therapy improves autonomic nervous regulation in advanced congestive heart failure; a longitudinal heart rate variability study. *Am Heart J*. 1999; 137: 658-665.

84. Surwit RS, Feinglos MN. Stress and autonomic nervous system in type II diabetes : a hypothesis. *Diabetes Care*. 1988; 11: 83-85.

85. De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991; 14: 173-194.

86. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 task force report on high blood pressure in children. *Pediatrics*. 1996; 98: 649-658.

87. Clinton Smith J. The current epidemic of childhood obesity and its implications for future coronary heart disease. *Pediatr Clin North Am*. 2004; 51: 1679-1695.

88. Becque MD, Katch VL, Rocchini AP, Marks CR, Moorehead C. Coronary risk insidance of obese adolescents: reduction by exercise plus diet intervention. *Pediatrics*. 1988; 81: 605-612.

89. Caprio S, Tamborlane WV. Metabolic impact of obesity in childhood. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999; 28: 731-747.

90. Glaser NS. Non-insulin dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence. *Pediatr Clin North Am*. 1997; 44: 307-337.

91. Berenson GS. Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease: the Bogalusa Heart Study. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 3-7.

92. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Standiford D, Khoury PR, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr*. 1996; 128: 608-615.

93. Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk in children. *Circulation*. 2003; 107: 1448-1453.
94. Landsberg L. Hyperinsulinemia: possible role in obesity-induced hypertension. *Hypertension*. 1992; 19: 61-66.
95. Mahoney LT, Clarke WR, Burns TL, Lauer RM. Childhood predictors of high blood pressure. *Am J Hypertens*. 1991; 4: 608-610.
96. Julius S, Gudbrandsson T. Early association of sympathetic overactivity, hypertension, insulin resistance and coronary risk. *J Cardiovas Pharmacol*. 1992; 20: 40-48.
97. Hausberg M, Hoffman RP, Somers VK, Sinkey CA, Mark AL, Anderson EA. Contrasting autonomic and hemodynamic effects of insulin in healthy elderly young subjects. *Hypertension*. 1997; 29: 700-705.
98. Rabbia F, Silke B, Conterno A, Grosso T, De Vito B, Rabbone I. Assessment of cardiac autonomic modulation during adolescent obesity. *Obesity Research*. 2003; 11: 541-548.
99. Martini G, Riva P, Rabbia F, Molini V, Ferrero G, Cerutti F, Carra R, Veglio F. Heart rate variability in childhood obesity. *Clin Auton Res*. 2001; 11: 87-91.
100. Guizar JM, Ahuatzin R, Amador N, Sanchez G, Romer G. Heart autonomic function in overweight adolescents. *Indian Pediatrics*. 2005; 42: 464-469.
101. Akıncı A, Celiker A, Baykal E, Tezic T. Heart rate variability in diabetic children: sensitivity of time and frequency domain methods. *Pediatr Cardiol*. 1993; 14: 140-146.
102. Flanagan DE, Vaile JC, Petley GW, Moore WM, Godsland IF, Cockington RA, Robinson JS, Phillips DI. The autonomic control of heart rate and insulin resistance in young adults. *J Clin Endocr Metab*. 1999; 84: 1263-1267.
103. Lindmark S, Lönn L, Wiklund U, Tufvesson M, Olsson T, Eriksson JW. Dysregulation of the autonomic nervous system can be a link between visceral adiposity and insulin resistance. *Obesity Research*. 2005; 13: 717-725.
104. Han L, Ho TF, Yip WC, Chan KY. Heart rate variability of children with mitral valv prolapse. *J Electrocardiol*. 2003; 33: 219-224.
105. Sowers JR, Whitfield LA, Catania RA, Stern N, Tuck ML, Dornfeld L, Maxwell M. Role of the sympathetic nervous system in blood pressure maintenance in obesity. *J Clin Endoc Metab*. 1982; 54: 1181-1186.
106. Adelman ET, Gardner AW, Goran MI, Arciero PJ, Toth MJ, Ades PA, Calles EJ. Sympathetic nervous system activity, body fatness and body fat distribution in

young and older males. *J Appl Physiol*. 1995; 78: 802-806.

107. Troisi RJ, Weiss ST, Parker DR, Sparrow D, Young JB, Landsberg L. Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. *Hypertens*. 1991; 17: 669-677.

108. Verwaerde P, Senard JM, Galinier M. Changes in short-term variability of blood pressure and heart rate during the development of obesity-associated hypertension in high fat fed dogs. *J Hypertens*. 1999; 17: 1135-1143.

109. Peterson H, Rothschild M, Weinberg C, Fell R, MacLeish K, Pfelter M. Body fat and the activity of the autonomic nervous system. *N Engl J Med*. 1988, 318; 1077-1083.

110. Piccirillo G, Vetta F, Fimognari F. Power spectral analysis of heart rate variability in obese subjects: evidence of decreased cardiac sympathetic responsiveness. *Int J Obes*. 1996; 20: 825-829.

111. Masno K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Weight gain-induced blood pressure elevation. *Hypertension*. 2000; 35: 1135-1140.

112. Rumantir MS, Vaz M, Jennings GS. Neural mechanism in human obesity-related hypertension. *J Hypertens*. 1999; 17: 1125-1133.

113. Rocchini AP. Obesity and hypertension. *AJH*. 2002; 15: 50-52.

114. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*. 1987; 317: 350-357.

115. King DS, Wofford MR. Obesity and hypertension. *Drug topics*. 2000; 3: 59-67.

116. Galli-Tsinopoulou A, Karamouzis M, Nousia- Arvanitakis S. Insulin resistance and hyperinsulinemia in prepubertal obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003; 16: 555-560.

117. Sorof JM, Poffenbarger T, Franco K, Bernard L, Portman RJ. Isolated systolic hypertension, obesity and hyperkinetic hemodynamic states in children. *J Pediatr*. 2002; 140: 643-645.

118. Aparecido PF, Carlos ER, Nanci MF. Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease in obese children: the relationship with insulin resistance (HOMA-IR). *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83: 21-26.

119. Steinberg J, Moorehead C, Katch V. Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents. *J Pediatr*. 1995; 126: 690-695.

120. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents; The Bogalusa Heart

Study. *Pediatrics*. 1999; 103: 1175-1182.

121. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Research*. 2006; 72: 315-321.

122. Agirbasli M, Cakir M, Ozme S, Ciliv G. Metabolic syndrom in Turkish children and adolescents. *Metabolism Clin Exp*. 2006; 55: 1002-1006.

123. Conwell L, Batch J. Oral glucose tolerance test in children and adolescents: positives and pitfalls. *J Paediatr Child Health*. 2004; 40: 620-626.

124. Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O, Biebermann H, Tarnow P, Gruters A. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity. *Eur J Endocr*. 2004; 151: 199-206.

125. Ford ES. A comprasion of the prevalance of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*. 2003; 26: 575-583.

126. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K. Prevalance of impaired glucose tolarence among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med*. 2002.

127. Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L, Morabito F, Viberti G. Prevalance and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care*. 2003; 26: 118-124.

128. Tresco B, Bueno G, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem*. 2003; 59: 217-223.

129. Riva P, Martini G, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Chiandussi L, Veglio F. Obesity and autonomic function in adolescence. *Clin and Exper Hyperten*. 2001; 23: 57-67.