

**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**VÜCUT KİTLE İNDEKSİNDEKİ DEĞİŞİMLER İLE
ARTERİYEL SERTLİK PARAMETRELERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİLERİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Eren BEKTAŞ

**ANKARA
2017**

**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**VÜCUT KİTLE İNDEKSİNDEKİ DEĞİŞİMLER İLE
ARTERİYEL SERTLİK PARAMETRELERİNİN
ARASINDAKİ İLİŞKİLERİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Eren BEKTAŞ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Kenan SAĞLAM**

**ANKARA
2017**

ONAY YAZISI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığına;

"Vücut Kitle İndeksindeki Değişimler ile Arteriyel Sertlik Parametreleri Arasındaki İlişkilerin Araştırılması" konulu araştırma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı' nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Kenan SAĞLAM

Asil Üye (Başkan) : Prof. Dr. Kenan SAĞLAM

Asil Üye : Prof. Dr. Bilgin CÖMERT

Asil Üye : Prof. Dr. Bayram KOÇ

Yedek Üye : Prof. Dr. Refik MAS

Yedek Üye : Prof. Dr. İlker TAŞÇI

ONAY:

Dr. Eren BEKTAŞ' ın 08.12.2017 tarihinde savunduğu bu tez Gülhane Tıp Fakültesi Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Muzaffer KIRIŞ

Gülhane Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösteren ve destek olan değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Kenan SAĞLAM'a, istatistik ve tez raporunun oluşturulmasında destek sağlayan ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. İlker TAŞÇI'ya sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca yardım, bilgi ve tecrübeleri ile bana sürekli destek olan Emekli Prof. Dr. M. Fatih BULUCU' ya, Prof. Dr. Bayram KOÇ'a, Yrd. Doç. Dr. Şeref DEMİRBAŞ' a teşekkürlerimi arz ederim.

Uzmanlık eğitim süresince yardımlarını hiç esirgemeyen, her anımda yanımda olan değerli arkadaşım Dr. Türker KURT başta olmak üzere Dr. Adem AYDIN' a, Dr. Musa Barış AYKAN' a ve beraber çalıştığım tüm İç Hastalıkları B.D uzman ve asistan arkadaşlarıma, ekip ruhu içinde çalıştığımız tüm hemşire ve personele teşekkürü bir borç bilirim.

Yaşamımda bu günlere gelmemi sağlayan, zorlu ve uzun eğitim hayatımda destekleri ile her an yanımda olan rahmetli babam Fevzi BEKTAŞ' a, annem Sabire BEKTAŞ' a, ablam Yasemin KORKUTAN'a, abim Hakan BEKTAŞ' a ve tüm aileme sonsuz teşekkür ederim.

Bu zorlu süreçte desteğiyle hep yanımda olan, bana sonsuz sabır gösteren ve hayatımın her anında varlığıyla kendimi şanslı hissettiren, canım eşim Meryem Çağla BEKTAŞ' a teşekkür ederim.

Dr. Eren BEKTAŞ
Ankara, 2017

ÖZET

Dr. Eren BEKTAŞ "Vücut Kitle İndeksindeki Değişimler ile Arteriyel Sertlik Parametreleri Arasındaki İlişkilerin Araştırılması" Gülhane Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017.

Giriş: Dünyada en sık görülen mortalite nedenlerinin başında kalp ve damar sistemi hastalıkları yer almaktadır. Obezite ise vücutta yağ miktarında artış ile karakterize, çok etmenli zeminde gelişen ve başlıca kalp damar hastalık riskini arttıran kronik bir sağlık sorunudur. Kalp damar hastalığı ve obezitenin, ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu ile ilişkisi bilinmektedir. Son zamanlarda nabız dalga hızı (NDH), güçlendirme indeksi (Gİ) ve santral aort basıncı (SAB) gibi endotel disfonksiyonunu gösteren yeni parametreler ateroskleroz tahmininde kullanılmaktadır. Vücut kitle indeksi (VKİ) de yetişkinlerde aşırı kiloluluk ve obezite varlığının en yararlı ve pratik göstergesidir. Bu çalışmada, vücut kitle indeksindeki değişimler ile arteriyel sertlik parametreleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ekim 2016-Mart 2017 tarihleri arasında araştırmaya alınma kriterlerine uyan hastaların, başlangıç,12.ve 24.haftalarda boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, triseps deri kıvrım kalınlığı, arteriyel kan basıncı, nabız ve arteriyel sertlik parametrelerinin ölçümleri yapıldı. Elde edilen verilerle vücut kitle indeksi ve arteriyel sertlik parametreleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 52' si erkek, 38' i kadın olmak üzere 90 hasta dahil edilmiştir. Hastaların başlangıç,12.,24.haftalarda yapılan vücut ağırlığı ($p=0,026$), vücut kitle indeksi ($p=0,026$) ve bel çevresi ($p=0,028$) ölçümlerinde anlamlı farklılık saptandı. Diğer parametrelerde ise takip süreçleri boyunca anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). VKİ ile arteriyel sertlik parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde, santral aortik basınç ($ICC=0,882$), aortik güçlendirme indeksi ($ICC=0,893$), brakial güçlendirme indeksi ($ICC=0,892$) ve nabız dalga hızı ($ICC=0,880$) ile VKİ arasındaki korelasyon iyi derece olarak saptanmıştır.

Sonuç: Pratik ve ucuz olması nedeniyle yaygın olarak kullanılabilen olan VKİ' nin, arteriyel sertlik tahmininde kullanılabilen gibi kalp damar hastalığı riskini ortaya koyması açısından önemli olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Arteriyel sertlik, nabız dalga hızı, güçlendirme indeksi, santral aort basıncı, vücut kitle indeksi

SUMMARY

Dr. Eren BEKTAŞ “Investigation of relationship between changes in body mass index and arterial stiffness parameters” Gulhane Medical School, Department of Internal Medicine, Medical Specialization Thesis, Ankara, 2017.

Introduction: Cardiovascular system disease is one of the most common causes of mortality in the world. Obesity, characterized by an increase in the proportion of fat tissue in the body, is a multifactorial health problem and increases the risk of cardiovascular diseases. It is known that cardiovascular disease and obesity are associated with atherosclerosis and endothelial dysfunction. Recently, new parameters indicative of endothelial dysfunction have been used to predict risk of atherosclerosis such as pulse wave velocity (PWV), augmentation index (Aix) and central aortic pressure (SAP). Body mass index (BMI) is also the most useful and practical indicator of the presence of overweight and obesity in adults. In this study, the relationship between changes in body mass index and arterial stiffness parameters was investigated.

Material and Methods: Patients who met the inclusion criteria were randomly assigned to study and measurements of height, body weight, body mass index, waist circumference, hip circumference, waist / hip ratio, triceps skin fold thickness, arterial blood pressure, pulse and arterial stiffness parameters were performed at baseline, 12th and 24th weeks between October 2016-March 2017. The relationship between the body mass index and arterial stiffness was investigated with the obtained data.

Results: 90 patients were included in the study, 52 male and 38 female. Significant differences were found in the measurements of body weight, body mass index ($p = 0,026$) waist circumference ($p = 0,028$) at baseline, 12th, 24th weeks. There was no significant difference in other parameters during the follow-up period ($p > 0,05$). A favorable correlation was found between BMI and central aortic pressure (ICC = 0,882), aortic augmentation index (ICC = 0,893), brachial augmentation index (ICC = 0,892) and pulse wave velocity (ICC = 0,880).

Conclusion: BMI, be widely used because of its practicality and inexpensive, seems to be valuable in estimation of arterial stiffness as well as cardiovascular risk.

Key words: Arterial stiffness, pulse wave velocity, augmentation index, central aortic pressure, body mass index.

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa No |
|--|----------|
| ONAY YAZISI | i |
| TEŞEKKÜR..... | ii |
| ÖZET | iii |
| SUMMARY..... | iv |
| İÇİNDEKİLER | v |
| KISALTMALAR | viii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | x |
| TABLolar DİZİNİ..... | xi |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. KALP DAMAR HASTALIĞI..... | 3 |
| 2.1.1. Kalp Damar Hastalığı Tanımı | 3 |
| 2.1.2. Kalp Damar Hastalıklarının Önemi | 3 |
| 2.1.3. Kalp Damar Hastalığı Risk Faktörleri | 4 |
| 2.1.3.1. Değişirilemeyen Risk Faktörleri | 5 |
| 2.1.3.2. Değişirilebilen Risk Faktörleri..... | 5 |
| 2.1.3.3. Yeni Risk Faktörleri..... | 7 |
| 2.2. OBEZİTE | 7 |
| 2.2.1. Tanım | 7 |
| 2.2.2. Epidemiyoloji | 8 |
| 2.2.3. Obeziteye Yol Açan Etkenler..... | 12 |
| 2.2.3.1. Endokrin Nedenler | 13 |
| 2.2.3.2. Merkezi Sinir Sistemi ile İlgili Etkenler | 13 |
| 2.2.3.3. Genetik Etkenler | 14 |
| 2.2.3.4. Beslenme, Egzersiz ve Çevresel Etkenler | 15 |
| 2.2.3.5. İlaçlar ve Sigara | 16 |
| 2.2.4. Obezitenin Yol Açtığı Sorunlar | 17 |
| 2.2.5. Obezite ve Kalp Damar Hastalığı | 20 |
| 2.3. KALP DAMAR HASTALIĞI VE ENDOTEL FONKSİYONLARI | 20 |
| 2.3.1. Normal Endotel ve İşlevleri..... | 20 |
| 2.3.2. Endotel İşlev Bozukluğu | 21 |

| | |
|---|----|
| 2.3.3. Endotel İşlev Bozukluğu ve Ateroskleroz Süreci | 22 |
| 2.3.4. Endotel İşlev Bozukluğunun Klinik Önemi | 23 |
| 2.3.5. Endotel İşlevinin Değerlendirilmesi..... | 23 |
| 2.4. ARTERİYEL SERTLİK..... | 24 |
| 2.4.1. Arteriyel Sertlik ve Kalp Damar Hastalığı | 25 |
| 2.4.2. Arteriyel Sertlik İndeksleri | 25 |
| 2.4.3. Arteriyel Sertliğin Temel Prensipleri | 26 |
| 2.4.4. Arteriyel Sertlik ve Basınç Ölçümü | 28 |
| 2.4.5. Arteriyel Sertlik ve NDH..... | 28 |
| 2.4.6. Geri Yansıma Dalgalarının Girişimsel Olmayan Yöntemle Değerlendirilmesi..... | 30 |
| 2.4.7. Santral Nabız Basıncı, Güçlendirme İndeksi ve Arteriyel Sertlik | 30 |
| 2.4.8. Santral Dalganın Analizi | 31 |
| 2.5. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER | 32 |
| 2.5.1. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)..... | 33 |
| 2.5.2. Vücut Yağının Saptanması..... | 33 |
| 2.5.2.1. Bel / Kalça Oranının Saptanması..... | 34 |
| 2.5.2.2. Deri Kıvrım Kalınlığının Ölçülmesi | 35 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 36 |
| 3.1. ARAŞTIRMA TÜRÜ, YASAL YÖNTEM, ORTAM VE SÜREÇ..... | 36 |
| 3.2. KATILIMCI SEÇİMİ..... | 36 |
| 3.2.1. Araştırmaya Alınma Kriterleri..... | 36 |
| 3.2.2. Araştırmaya Alınmama Kriterleri..... | 37 |
| 3.3. PROSEDÜR | 37 |
| 3.3.1. Antropometrik Ölçümler..... | 38 |
| 3.3.1.1. Vücut Ağırlığı ve Boy Uzunluğu | 38 |
| 3.3.1.2. Triseps DKK..... | 38 |
| 3.3.1.3. Bel / Kalça Oranı..... | 39 |
| 3.3.2. Arteriyel Sertlik Ölçümü..... | 39 |
| 3.3.2.1. Nabız Dalga Hızı, Güçlendirme İndeksi ve Santral Aort Basıncı Analizi | 39 |
| 3.4. ANALİZ YÖNTEMİ..... | 42 |
| 4. BULGULAR..... | 43 |

| | |
|--|----|
| 4.1. HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ VE TANITICI BULGULAR | 43 |
| 4.2. ARAŞTIRMA PARAMETRELERİNDE ÜÇ ARDIŞIK ZAMAN NOKTASINDA OLUŞAN DEĞİŞİKLİKLERİN HESAPLANMASI..... | 44 |
| 4.2.1. Vücut Ağırlığı..... | 44 |
| 4.2.2. Vücut Kitle İndeksi..... | 44 |
| 4.2.3. Bel Çevresi | 44 |
| 4.2.3. Kalça Çevresi | 45 |
| 4.2.4. Bel/Kalça Oranı | 45 |
| 4.2.5. Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı..... | 45 |
| 4.2.6. Sistolik Kan Basıncı..... | 45 |
| 4.2.6. Diyastolik Kan Basıncı..... | 46 |
| 4.2.7. Nabız..... | 46 |
| 4.2.8. Aortik Güçlendirme İndeksi..... | 46 |
| 4.2.9. Brakial Güçlendirme İndeksi..... | 46 |
| 4.2.10. Santral Aortik Basınç..... | 47 |
| 4.2.11. Nabız Dalga Hızı | 47 |
| 4.3. ÜÇ ZAMAN NOKTASINDA HESAPLANAN DEĞERLERİN KENDİ İÇİNDE GÜVENİLİRLİĞİNİN HESAPLANMASI | 48 |
| 4.4. DOĞRUSAL KARMA ETKİ MODELİ İLE VKİ' NİN DİĞER ARAŞTIRMA PARAMETRELERİYLE KORELASYONUNUN HESAPLANMASI..... | 49 |
| 5. TARTIŞMA..... | 56 |
| 6. SONUÇ..... | 61 |
| 7. KAYNAKLAR | 62 |
| 8. EKLER | 75 |
| EK – A: Hasta Takip Formu | 75 |

KISALTMALAR

| | |
|---------------|--|
| Ach | : Asetilkolin |
| ADMA | : Asimetrik dimetilarjinin |
| Apo | : Apolipoprotein |
| AF | : Atrial fibrilasyon |
| Aix | : Güçlendirme indeksi |
| AT2 | : Anjiotensin 2 |
| B.D | : Bilim dalı |
| BMI | : Vücut kitle indeksi |
| cm | : Santimetre |
| DKK | : Deri kıvrım kalınlığı |
| DM | : Diyabetes mellitus |
| DSÖ | : Dünya Sağlık Örgütü |
| E | : Erkek |
| EDHF | : Endotel kökenli hiperpolarize edici faktör |
| ET-1 | : Endotelin-1 |
| FGF | : Fibroblast büyüme faktörü |
| FMD | : Akım bağımlı dilatasyon |
| Gi | : Güçlendirme indeksi |
| Gia | : Güçlendirme indeksi aortik |
| Gib | : Güçlendirme indeksi brakial |
| HDL | : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein |
| HT | : Hipertansiyon |
| ICAM-1 | : İnterselüler adezyon molekülü |
| ICC | : Sınıf içi korelasyon katsayısı |
| IL-6 | : İnterlökin-6 |
| IL-8 | : İnterlökin-8 |
| K | : Kadın |
| KAH | : Koroner arter hastalığı |
| KB | : Kan basıncı |
| KD | : Kalp Damar |
| KDH | : Kalp damar hastalığı |
| kcal | : Kilokalori |

| | |
|--------------------------------|---|
| LDL | : Düşük dansiteli lipoprotein |
| m/sn | : Metre/saniye |
| MCP-1 | : Monosit kemoatraktan protein |
| Mİ | : Miyokard infarktüsü |
| NDH | : Nabız dalga hızı |
| NHANES III | : Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi |
| NO | : Nitrik oksit |
| OSAS | : Obstrüktif uyku apnesi sendromu |
| PAH | : Periferik arter hastalığı |
| PAI-1 | : Plazminojen aktivasyon inhibitörü – 1 |
| PDGF | : Platelet kaynaklı büyüme faktörü |
| PGI2 | : Prostoglandin I2 |
| PWV | : Nabız dalga hızı |
| SAB | : Santral aort basıncı |
| SBÜ | : Sağlık Bilimleri Üniversitesi |
| SKB | : Sistolik kan basıncı |
| SPSS | : Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi |
| TEKHARF | : Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Çalışması |
| TFP1 | : Doku faktör yolu inhibitörü |
| TNF-α | : Tümör nekroz faktörü- α |
| TOHTA | : Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması |
| TSH | : Tiroid stimulan hormon |
| TURDEP | : Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması |
| TÜİK | : Türkiye İstatistik Kurumu |
| TXA2 | : Tromboksan A2 |
| vb | : Ve benzeri |
| VCAM-1 | : Vasküler hücre adezyon molekülü |
| VKİ | : Vücut kitle indeksi |
| VWF | : Von Willebrand Faktör |
| WHO | : Dünya Sağlık Örgütü |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| Şekil | Sayfa No: |
|---|-----------|
| Şekil 2.1. Erişkin yaştaki Türk toplumunda VKİ değişimi. | 11 |
| Şekil 2.2. TURDEP-1'den TURDEP-1'ye yaş grubu ve cinsiyete göre obezitenin değişimi. | 12 |
| Şekil 2.3. Karotis ve femoral arterden eş zamanlı basınç dalgası kaydı. | 29 |
| Şekil 2.4. Nabız dalgasında güçlendirme basıncının şematik gösterimi. | 32 |
| Şekil 3.1. Triseps deri kıvrım kalınlığı ölçümü. | 39 |
| Şekil 3.2. Tensiomed cihazı tarafından sağlıklı bireyde ölçülen normal arteriyel sertlik parametreleri. | 41 |
| Şekil 3.3. Tensiomed cihazı tarafından aterosklerotik hastalığa sahip bireyde ölçülen anormal arteriyel sertlik parametreleri. | 41 |
| Şekil 4.1. VKİ ile arteriyel sertlik parametrelerinin korelasyon grafikleri | 51 |
| Şekil 4.2. VKİ ile antropometrik ölçümlerin korelasyon grafikleri | 53 |
| Şekil 4.3. VKİ ile vital bulguların korelasyon grafikleri. | 55 |

TABLolar DİZİNİ

| Tablo | Sayfa No: |
|---|------------------|
| Tablo 2.1. Kalp damar hastalığı risk faktörleri..... | 4 |
| Tablo 2.2. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre uluslararası obezite sınıflaması. | 7 |
| Tablo 2.3. Obezitenin yol açtığı sağlık sorunları. | 19 |
| Tablo 2.4. Arteriyel sertlik indeksleri. | 26 |
| Tablo 2.5. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre uluslararası obezite sınıflaması | 33 |
| Tablo 2.6. Bel çevresine göre risk sınıflaması. | 34 |
| Tablo 2.7. Bel/kalça oranına göre risk sınıflaması. | 35 |
| Tablo 4.1. Genel özellikleri ve tanıtıcı bulgular. | 43 |
| Tablo 4.2. Hastaların başlangıç,12. ve 24.haftalardaki ölçümleriyle elde edilen parametreler | 47 |
| Tablo 4.3. Cohen' in kapa katsayısı yorumlanması | 48 |
| Tablo 4.4. Aynı bireyde ölçülen değişkenler için sınıf içi korelasyon katsayıları. | 49 |
| Tablo 4.5. Sınıf içi korelasyon katsayılarının yorumlanması. | 50 |
| Tablo 4.6. VKİ ile arteriyel sertlik parametrelerinin korelasyonu | 50 |
| Tablo 4.7. VKİ ile antropometrik ölçümlerin korelasyonu | 52 |
| Tablo 4.8. VKİ ile vital bulguların korelasyonu | 54 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp damar hastalıkları, tüm dünyada ölüm ve hastalık oranlarının başta gelen nedenleri arasında yer alır ve dünyanın önde gelen sağlık sorunlarından biridir. Kalp ve damar hastalıkları arasında da en çok aterosklerotik hastalıklar yer almaktadır. Aterosklerotik damar hastalıkları yaşam boyu yavaş ilerleyen ve belirtiler ortaya çıktığında çeşitli sorunlarla karşımıza çıkan kronik rahatsızlıklardır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2016 yılında ortalama 17.7 milyon insan kalp damar hastalıklarına bağlı olarak hayatını kaybetmiştir ve bu tüm ölümlerin %31' ini oluşturmaktadır (1). 2030 yılında 22,2 milyon insanın KDH' ye bağlı hayatını kaybedeceği ve KDH' nin yine bir numaralı ölüm sebebi olacağı tahmin edilmektedir (2). Türkiye İstatistik Kurumunun ölüm verileri, toplam ölümlerin içinde kalp hastalıklarının payının gittikçe artma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Kalp hastalıkları 1989'da %40, 1993'te %45, 2009'da %40 ve 2013'te %39,6, 2014 yılında %40,4, ile tüm ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almıştır (3). Oranlar bu şekilde yüksek olduğu için her geçen gün kalp damar hastalıkları risk faktörlerine ve tedavilerine yönelik yeni gelişmeler kaydedilmektedir.

Obezite tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de salgın boyutunda her geçen yıl artış göstermektedir. DSÖ 2016 verilerine göre 18 yaş ve üzeri 1,9 milyardan fazla kişi kilolu olmuştur. Bunların yaklaşık 650 milyonu ise obezdir. (4). Ülkemizde de obezite sıklığı giderek artmaktadır. TURDEP çalışmalarına göre 1998' de %22 olan obezite sıklığı 2010 yılında %31 olmuştur (5,6).

Endotel; damar duvarının lümene bakan kısmını oluşturan, tek katlı yassı epitel hücrelerinden oluşan, birçok fizyolojik ve patolojik olayda önemli rolü olan bir organdır (7). Endotel tabakasının homeostaz, damar geçirgenliği, vazoregülasyon, inflamatuvar yanıt ve anjiyogenez gibi birçok görevleri vardır (8). Endotel farklı fonksiyonları olan birçok mediatörün kaynağı olarak da işlev görür (7–10). Endotel fonksiyon bozukluğunun aterosklerozun öncülü olduğunu ve ateroskleroz gelişiminden önce riskli hastalarda endotel işlev bozukluğunun geliştiğine işaret eden çok sayıda çalışma mevcuttur (11,12).

Arteriyel sertlik, damar duvarının viskoelastik özelliklerini tanımlar. Arteriyel sertlik; obezite, diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, sigara içimi gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucunda meydana gelir (13,14). Aortik sertlikteki artış; damar sisteminde oluşan yaygın aterosklerotik tutulumla işaret eder(15,16). Birçok çalışmada artmış arteriyel sertliğin; koroner arter hastalığı, beyin damar hastalığı ve periferik arter hastalığının göstergesi olduğu gösterilmiştir(16–18).

Aterosklerozun önlenmesi ve yeni erken tanı yöntemlerinin geliştirilmesi için birçok araştırma yapılmaktadır. Klinik belirtiler oluşmadan önce aterosklerozu belirlemek için kullanılan yöntemlerden birçoğu endotel işlev bozukluğu saptamaya yöneliktir.

Girişimsel olmayan tıbbi teknolojideki ilerlemeler, arteriyel sertliği ölçen çalışmalar, kalp ve damar hastalıklarının erken döneminde saptanmasını sağlayan bazı parametrelerin varlığını ortaya koymuştur (19). Bu parametreler, araştırma ve klinik kullanım için önem kazanmıştır.

Obezitenin endotel işlev bozukluğu yaptığı ve aterosklerotik süreci hızlandığı yapılan çalışmalarla kanıtlanmış (13,14), kalp ve damar hastalıkları açısından değiştirilebilir en önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Günümüzde ise yetişkinlerde aşırı kiloluluk ve obezite varlığının en yararlı ve pratik göstergesi olan vücut kitle indeksi kullanılmaktadır.

Bu araştırmanın amacı, vücut kitle indeksindeki değişimler ile arteriyel sertlik parametreleri arasındaki ilişkinin ortaya çıkarılıp, obezite, kalp ve damar hastalıkları yönünden riskli grupları ortaya koymak ve korunmaya katkı sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KALP DAMAR HASTALIĞI

2.1.1. Kalp Damar Hastalığı Tanımı

Kalp damar hastalıkları tanımı içine koroner kalp hastalığı, beyin damar hastalıkları, periferik damar hastalıkları ile torasik ve abdominal aorta anevrizmaları girmektedir (20).

Ateroskleroz; koroner arterler, aort, karotis, iliofemoral arterler, böbrek ve daha düşük sıklıkla kafa içi arterleri içeren orta ve büyük çaplı arterlerin sistemik, enfeksiyöz olmayan inflamatuvar hastalığıdır. Arterlerin intima tabakasında aterojenik lipoproteinlerin birikmesi ve adventisyaya kadar yayılabilen karmaşık bir fibroproliferatif ve inflamatuvar yanıtta meydana gelir (21).

Aterosklerozun başlıca üç klinik sonucu koroner arter hastalığı ve eşdeğeri kabul edilen beyin-damar hastalığı ve periferik arter hastalığıdır. Bunlar dışında diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı ve aort anevrizması da riskleri itibarı ile koroner arter hastalığı eşdeğeri kabul edilmektedir (22). Ateroskleroz, diğer arter yataklarında da oluşabilmektedir ve özellikle böbrek arterlerini tutarak renal arter darlığı olgularının üçte ikisine neden olmaktadır.

2.1.2. Kalp Damar Hastalıklarının Önemi

Ateroskleroz, halihazırda dünya genelindeki en önde gelen ölüm nedenlerinden birisidir. 2020 yılında kalp damar hastalıklarından ölüm hızının, bulaşıcı hastalıklara bağlı ölüm hızını yakalayacağı tahmin edilmektedir. Gelişmiş ülkelerin bir problemi olduğu bilgisi ise artık güncelliğini kaybetmiştir.

2000 yılı itibarıyla ülkemizde Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre 2.000.000 koroner arter hastası mevcuttur. Türkiye’de koroner arter

hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle her yıl yaklaşık 65.000 kişi kaybedilmektedir (23).

2.1.3. Kalp Damar Hastalığı Risk Faktörleri

Kalp damar hastalığı risk faktörleri terimi ilk olarak Framingham Çalışması ile literatürde yer almıştır (24). O günden günümüze kadar risk faktörleri, risk hesaplama sistemleri ve bunların klinik kullanımları üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

Kalp damar hastalığı risk faktörleri; değiştirilebilir nedenler, değiştirilemez nedenler ve yeni risk faktörleri olmak üzere üç grupta incelenebilir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Kalp damar hastalığı risk faktörleri.

| Değiştirilemeyen | Değiştirilebilen | Yeni Risk Faktörleri |
|-------------------------|-------------------------|--|
| Yaş | Hipertansiyon | Homosistein |
| Erkek Cinsiyet | Diyabetes Mellitus | Lipoprotein-a |
| Aile Hikayesi | Obezite | Fibrinojen, vWF Antijen |
| Etnik Köken | Dislipidemi | O ₂ Radikalleri |
| | Sigara | Apo A1 / B |
| | Sedanter Yaşam | Küçük Yoğun LDL- Okside LDL |
| | | Enfeksiyonlar (Chlamydia pneumonia) |
| | | Stres |

vWF: Von Willebrand Faktör, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

2.1.3.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Ailede KDH öyküsü, yaşlılık ve erkek cinsiyeti içeren birkaç KDH risk faktörü aslında değiştirilemez. Fakat bu risk etkenleri kişisel riskin saptanmasında önem taşır.

Kalp damar hastalığı riski genel olarak yaş ile doğru orantılı olarak artar. Herhangi bir risk faktörü oranına sahip yaşlı bireylerde KAH riski daha genç bireylere göre fazladır. Mİ, inme ve periferik arter hastalığı görölme hızları yaşla güçlü şekilde bağlantılıdır (25).

Hormonal etkiler haricindeki risk faktörleri kadın ve erkeklerde benzer göreceli etki gösterirler. Mİ ve PAH görölme hızları erkeklerde kadınlara oranla belirgin olarak daha yüksek iken inme görölme hızı ise kadınlarda daha fazladır (25).

Aile içerisinde erken yaşlarda görülen iskemik kalp hastalığının, bir sonraki nesilde yüksek riskle ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Bu ilişki ailede etkilenen kişi sayısı ile ifade edilir ve oldukça güçlüdür (25,26).

İskemik kalp hastalığı ve inmeye bağlı ölüm hızı oranlarında coğrafi farklılıklar bulunması, etnik gruplar arasında önemli farklılıklar bulunduğunu akla getirir. Fakat bir toplumdaki başka bir topluma göç edenlerde bu tablonun hızla değişmesi, yaşam tarzı ve davranışsal değişikliklerin bu ırksal farklılıkların önemli bir bölümünü açıklayabileceğini akla getirmektedir.

2.1.3.2. Değiştirilebilen Risk Faktörleri

Kan basıncı yüksekliği KDH için potansiyel risk etkenidir ve inme için en önemli etkenidir. Framingham kalp çalışması kohort verilerine göre Mİ vakalarının %22' sini ve inme vakalarının %36' sını hipertansif kişiler oluşturmaktadır. Diyastolik kan basıncında 5 mmHg'lık bir düşüşün Mİ' i %21, inmeleri ise %34 azalttığı bildirilmiştir (27).

Hem Tip 1, hem tip 2 diyabetes mellitusta KDH riski artmıştır. Tip 2 diyabet, KDH riskini erkeklerde yaklaşık 2, kadınlarda 4 kat artırmıştır. Ayrıca tip 2 diyabet hastalarında insülin direnci ve diğer metabolik bozuklukların

birlikte seyretmesi KDH riskini belirgin artırmıştır. Tip 1 diyabetli olgularda ise özellikle proteinüri varlığında risk belirginleşmiştir (28).

Obezite sıklığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hızla artış göstermektedir. Vücut ağırlığı arttıkça kalp damar hastalığı riski artmaktadır. Artmış vücut kitle indeksi ve abdominal obezite; yüksek LDL kolesterol ve trigliserid, düşük HDL kolesterol, yüksek kan basıncı, insülin direnci, fiziksel aktivite azlığı ve uyku apnesi gibi mekanizmalarla, koroner ateroskleroz progresyonunu hızlandırmış, kalp damar hastalığı riskini arttırmıştır (29–31). İleri derecede obez kişilerde, sıklıkla beraberinde bulunan KDH risk faktörleri olan hipertansiyon, dislipidemi ve tip-2 diyabet nedeniyle KDH riski ve ölüm oranları artmıştır (32). Vücut kitle indeksinde azalma; daha düşük kan basıncı, daha düşük LDL kolesterol ve trigliseridler, daha yüksek HDL kolesterol ve insülin direncinde iyileşme ile sonuçlanmıştır (33).

Kan kolesterol değerleri ile iskemik kalp hastalığı riski sabit olarak artar. Pek çok gelişmiş toplumda, toplumun yarısında total kolesterol düzeyleri normal sınırların üzerindedir. Total kolesterolde %1' lik bir azalmanın, koroner olaylarda %2' lik bir düşüğe neden olduğu bildirilmiştir (28).

Aktif sigara içiminin vücuttaki tüm arterlerde aterosklerotik hastalıklarla olan ilişkisi bilinmektedir. Hipertansiyon ve dislipidemi ile birlikte sigara KAH, inme ve PAH için üç büyük risk faktöründen birisidir. Sigara içiminin riski belirgin bir doz-yanıt ilişkisi göstermektedir. Bununla birlikte pasif sigara içiminin de kalp hastalığı riskini önemli ölçüde artırdığına dair oldukça fazla sayıda bulgu vardır (34). Birey, sigara içmeyi kalıcı olarak bıraktığı takdirde, Mİ ve inmenin getirdiği ilave risk hızla azalmaktadır (28).

Sedanter yaşam genellikle KDH risk faktörleri içinde ana faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Egzersiz ile kan basıncı, insülin direnci, HDL, kolesterol, trigliserid gibi pek çok risk etkeninde anlamlı değişiklikler gözlenmiştir. Kondisyonu yüksek ve düzenli egzersiz yapan kişilerde KDH riski daha düşüktür (35).

2.1.3.3. Yeni Risk Faktörleri

Yeni risk faktörleri içerisinde serum yüksek homosistein, lipoprotein-a düzeyleri, fibrinojen, vWF antijen, stres, küçük yoğun LDL-okside LDL, Apo A1-Apo B, enfeksiyonlar (Chlamydia pneumonia), serbest oksijen radikallerinin tetiklediği enfeksiyöz olmayan inflamasyon yer almaktadır (36,37).

2.2. OBEZİTE

2.2.1. Tanım

Obezite, DSÖ tarafından “sağlığı bozacak ölçüde vücutta aşırı yağ birikmesi” olarak tanımlanmıştır. Yetişkin erkeklerde vücut ağırlığının ortalama %15-20’sini, kadınlarda %25-30’unu yağ dokusu oluşturmaktadır. Erkeklerde bu oranın %25, kadınlarda %30’un üzerine çıkması obezite olarak adlandırılmaktadır (38,39).

Vücut yağ yüzdesini saptamak kolay olmadığından obezite, aşırı yağ dokusu varlığından daha çok aşırı kilo şeklinde adlandırılır. DSÖ, obezite ve fazla kiloluluk kavramlarını beden kütle indeksine göre yapmaktadır. Buna göre; fazla kiloluluk: VKİ = 25,0-29,9 kg/m² ve obezite: VKİ ≥30 kg/m² olarak kabul edilmektedir (40) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Dünya Sağlık Örgütü’ne göre uluslararası obezite sınıflaması.

| | VKİ (kg/m²) |
|-----------------------------------|-------------------------------|
| Zayıf (Düşük ağırlıklı) | < 18.5 |
| Normal | 18.5 – 24.9 |
| Fazla kilolu | 25.0 – 29.9 |
| Obez | ≥ 30 |
| Obez 1.Sınıf | 30.0 – 34.9 |
| Obez 2.Sınıf | 35.0 – 39.9 |
| Obez 3.Sınıf (Morbid obez) | ≥ 40.0 |

2.2.2. Epidemiyoloji

Obezite, hemen hemen tüm toplumlarda çok yaygın görülen bir sağlık sorunudur ve giderek küresel bir epidemi halini almaktadır. DSÖ belirlemelerine göre; dünya genelinde obezite, 1980 yılından günümüze iki kat artmıştır. DSÖ 2016 verilerine göre 18 yaş ve üzeri 1,9 milyardan fazla kişi kilolu olmuştur. Bunların yaklaşık 650 milyonu ise obezdir (4).

Gelişmiş toplumların %25'inin obez, %25'inin fazla kilolu, %25'inin de normal kilolu ancak genetik olarak obeziteye eğilimli olduğu kabul edilmektedir. Bu son grup, sürekli diyet ve egzersiz çabaları ile kilosunu koruyabilen, bunlara dikkat etmediği takdirde kolaylıkla kilo alarak fazla kilolu veya obez sınıfına geçiş gösterebilen bireyleri kapsamaktadır. Bu kişilerde, genetik altyapıya bağlı olarak metabolik mekanizmalar obezlerdeki benzer biçimde çalışmakta ve bu grup için son yıllarda "metabolik obez" tanımı kullanılmaktadır; öte yandan araştırmacılar, kilolu, hatta hafif obez sınıfına giren fakat metabolik açıdan tamamen normal olan bir grup olduğunu, bunlar için de "sağlıklı obez" tanımının kullanılmasını gerektiğini bildirmektedirler (41).

Obezite, küresel boyutta önemli bir sağlık problemidir. Dünyada gelişmekte ve gelişmiş olan ülkelerde obezite her geçen gün artmaktadır. DSÖ'nün Asya, Afrika ve Avrupa'nın 6 farklı bölgesinde obezite prevalansını saptamak amacıyla yaptığı ve 12 sene süren MONICA (*Multinational MONItoring of trends and determinants in CARDiovascular disease*) çalışmasında rastlanma sıklığında 10 senede %10-30 oranında bir artış olduğu belirlenmiştir (42,43).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, yaş gruplarında ve etnik gruplarda farklı olmak üzere 1991 yılından 1999 yılına kadar obezite rastlanma sıklığı %50-70 oranında artmıştır. Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi (NHANES III)'nde, Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaşın üzerindeki nüfusun %54,9'u aşırı kilolu, %22,5'i ise obez olarak bulunmuştur. ABD'de son yapılan öngörülere göre, nüfusun %30'unun obez ve 2030 yılında birçok eyalette obezite rastlanma sıklığının %50 olacağı tahmin edilmektedir. Diğer

gelişmiş ülkelere bakıldığında obezite rakamları ABD' yi yakından takip etmektedir (44).

Diğer gelişmiş ülkeler de obezite rakamlarında ABD'yi yakından izlemektedir. İngiltere'de 1980 yılından 1991'e kadar, hem erkeklerde hem de kadınlarda fazla kiloluluk rastlanma sıklığı yaklaşık %25, obezite rastlanma sıklığı ise yaklaşık %100 artmıştır; Hollanda'da ise 1976-1997 yılları arasında obezite rastlanma sıklığı, 37-43 yaş arası erkeklerde %4,9'dan %8,5'e, kadınlarda ise %6,2'den %9,3'e çıkmıştır (45,46).

Türkiye'de obezite rastlanma sıklığının gelişmiş batı ülkelerinden aşağı kalmadığı, hatta son yapılan çalışmalarda Ortadoğu rakamlarına yaklaştığı anlaşılmaktadır. Türk erişkin toplumunda obezite rastlanma sıklığı, özellikle kadınlarda %30 gibi kritik yüksek oranlara ulaşmıştır (47).

Ülkemizde 1997-98 seneleri arasında 540 merkezde yapılan, 20 yaş ve üzeri 24788 kişinin dahil edildiği TURDEP-1 (*Turkish Diabetes Epidemiology Study 1*) çalışmasında; kadınlarda %29,2, erkeklerde %12,8, genelde %22 düzeyinde obezite rastlanma sıklığı olduğu bulunmuştur. Yaş dağılımına bakıldığında obezite sıklığının 30'lu yaşların ortalarında arttığı, 45-65 yaşları arasında ise en üst seviyeye ulaştığı görülmüştür. Obezite rastlanma sıklığı kentsel bölgede %23,8 iken kırsal bölgede %19,6 olarak bulunmuştur. Ülke geneline bakıldığında obezite sıklığı Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde görece daha az saptanmıştır (5).

Yaklaşık 25000 kişinin katıldığı 1999-2000 yılları arasında yapılan TOHTA (Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması) araştırmasında ise obezite (BKİ >30 kg/m²) rastlanma sıklığı erkeklerde %21,5, kadınlarda %36 ve genel toplumda %25 olarak bulunmuştur (48).

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında 1990'dan 2000 yılına kadar ülkemizde obezite rastlanma sıklığının, erkeklerde %75, kadınlarda %36 oranında arttığı, 2000 senesinde ise obezite rastlanma sıklığının erişkin erkeklerde %21,1, kadınlarda %43 olduğu gösterilmiştir (49).

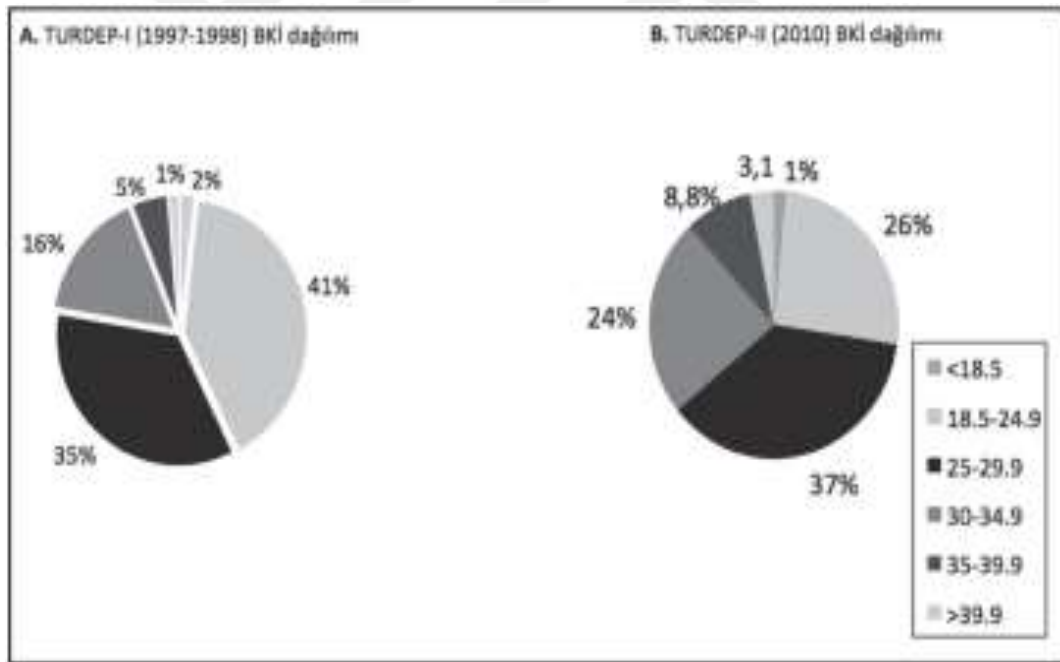
TURDEP-1 çalışmasından 12 yıl sonra, aynı merkezlerde 26.500 erişkinin katılımı ile yapılan TURDEP-2 çalışmasında, kadınlarımızda ham obezite sıklığı %44, erkeklerde %27 ve genel toplumda ise %35 bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları, TURDEP-2 popülasyonunun yaş grubu ve cinsiyet dağılımlarına göre düzenlendiğinde, Türk erişkin toplumunda standardize obezite rastlanma sıklığının %40 artarak, 1998'de %22,3'ten 2010'da %31,2'ye ulaştığı bulunmuştur. Buna göre, son 12 yılda kadınlarda obezitenin %34, erkeklerde ise %107 oranında artmış olduğu anlaşılmaktadır. Obezite, hem kadınlarda hem de erkeklerde 20-24 yaş grubundan itibaren 50-54 yaş grubuna kadar sürekli artış göstermekte, bu yaştan sonra ise ileri yaşlara kadar azalma eğilimine girmektedir (Şekil 2.1). Bölgesel obezite sıklığı, Doğu Anadolu'da en düşük, diğer bölgelerde ise birbirine yakındır. Çalışmanın yapıldığı 15 il içinde, obezitenin en düşük oranda görüldüğü il Erzurum'dur. Adana ise %43,5 ile obezitenin en yoğun olduğu şehir olup, bunu Bursa, İstanbul, Samsun, Malatya, Ankara ve Konya izlemektedir. Bu illerin tümünde obezite sıklığı %35'in üzerinde olup, 12 yıl önceki ilk çalışmaya göre ciddi artış göstermiştir (50).

TURDEP-1' den itibaren geçen 12 yıllık süreçte, erişkin nüfusumuz ortalama olarak 4 yıl yaşlanmıştır. Her iki çalışmanın karşılaştırılması; ortalama olarak kadın ve erkek boyunun 1'er cm artmış olduğunu göstermiş; kadınlarda ortalama kilonun 6 kg, VKİ' nin 1,7 kg/m², bel çevresinin 6 cm ve kalça çevresinin 3 cm artmış olduğunu saptanmasına karşılık; erkeklerde ortalama kilonun 8 kg, VKİ' nin 2 kg/m², bel çevresinin 7 cm ve kalça çevresinin 3 cm artmış olduğunu ortaya koymuştur. TURDEP-1' den TURDEP-2' ye, Türk toplumunun VKİ dağılımı Şekil 2.2' de gösterilmiştir. Buna göre, 12 yılda toplumda normal kilolu olanların oranı %41' den %26' ya düşmüştür.

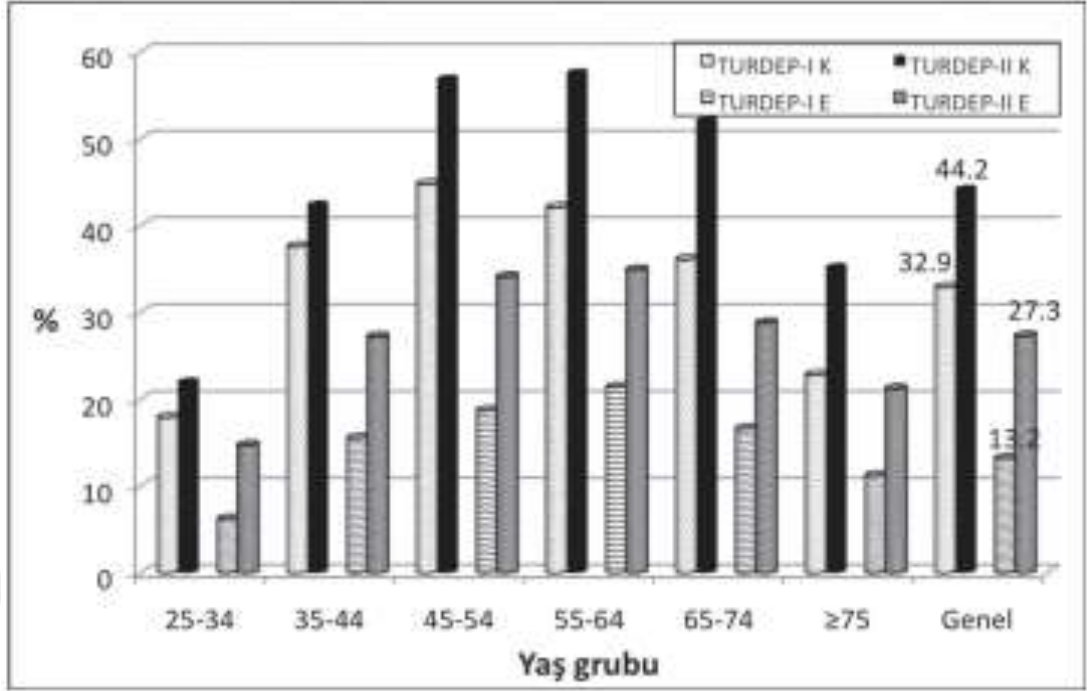
Bel çevresi ya da bel/kalça oranının artmış olduğu obezite tipi, santral (viseral ya da abdominal) obezite olarak adlandırılır. Santral obezite, kalp ve damar sağlığı açısından önemli bir risk faktörüdür ve bel çevresinin bu riski daha iyi yansıttığı kabul edilmektedir. DSÖ'ye göre, kadınlarda bel çevresi 88 cm ve üzerinde, erkeklerde ise 102 cm veya üzerindeyse bu, santral obezite varlığını göstermektedir. TURDEP-1' de santral obezite rastlanma sıklığı;

kadınlarda %49, erkeklerde %17, genelde ise %34 olarak bildirilmiştir. TURDEP-2' de santral obezite sıklığı genel toplumda %53 olup kadınların yaklaşık olarak 2/3 (%64)'ü, erkeklerin ise 1/3 (%35)' ü santral obezdir (5,50).

En az erişkin obezitesindeki artış kadar önemli bir artış da çocukluk ve adolesan dönemi obezitesinde yaşanmaktadır. Bu dönemdeki obezitenin erişkin dönemdeki obeziteye öncülük ettiği bilindiğinden, koruyucu hekimliğin önemli bir hedefi de çocukluk ve adolesan döneminde kilo almayı engellemek olmalıdır. ABD'de son 30 yılda çocuklarda obezite sıklığı ikiye katlanmıştır (51). DSÖ'nün 2011 yılı tahmini verilerine göre, dünyada 5 yaşından küçük 40 milyondan fazla çocuğun obez olduğu sanılmaktadır. Ülkemizde ise, özellikle okul çocuklarında yapılan çeşitli çalışmalar, çocuk ve adolesanlarda obezite sıklığının %10'un üzerine çıktığını göstermektedir (52).



Şekil 2.1. Erişkin yaştaki Türk toplumunda VKİ değişimi.



Şekil 2.2. TURDEP-1'den TURDEP-1'ye yaş grubu ve cinsiyete göre obezitenin değişimi.

2.2.3. Obeziteye Yol Açan Etkenler

Obeziteye neden olan etkenler tam olarak açıklanamamaktadır fakat aşırı ve yanlış beslenme ile fiziksel aktivite azlığı en önemli obezite nedenleri olarak kabul edilmektedir. Bu etkenlerle birlikte genetik, nörolojik, çevresel, fizyolojik, biyokimyasal, psikolojik ve sosyokültürel pek çok etken birbiri ile ilişkili olarak obeziteye sebep olmaktadır (47).

Obezite gün geçtikçe epidemi haline gelmektedir çünkü sedanter yaşam şekli, fazla kalori alımı, hazır yemek yeme alışkanlıkları artmakta ve fiziksel aktivite seviyesi azalmaktadır. Obezitenin meydana gelebilmesi için enerji alımının enerji harcanmasından daha fazla olması gerekir. Eğer enerji alımı ile enerji harcanması denge halinde ise kiloda önemli bir farklılık olmaz (53,54).

Obezite kalp damar hastalıkları, HT, tip 2 DM, multiple skleroz, dislipidemi, hormon bağımlı bazı kanserler, obstruktif uyku apne sendromu gibi pek çok hastalık için risk faktörüdür. Obezitenin oluşumunda yaş, cinsiyet,

genetik faktörler ve sosyokültürel etmenler belirgin rol oynamaktadır. Obezite sıklığını etkileyen faktörlerin saptanmasıyla olası sağlık sorunlarının çözümü ve gerekli olan önlemlerin alınması sağlanır (55).

2.2.3.1. Endokrin Nedenler

Cushing Sendromu, hipotiroidizm, insülinoma, kraniofaringiyoma, polikistik over sendromu, erkek hipogonadizmi, büyüme hormonu eksikliği, hipofiz yetmezliği obeziteye neden olan endokrin nedenler olarak sıralanabilir (41).

2.2.3.2. Merkezi Sinir Sistemi ile İlgili Etkenler

İştahı düzenleyen merkezler hipotalamustadır. Tokluk merkezi ventromedial hipotalamusta, iştah merkezi ise ventrolateral hipotalamustadır. Tokluk merkezi, yakınında bulunan iştah merkezi üzerine inhibitör etkilidir. İnhibitör merkez olarak bilinen ventromedial merkezin zedelenmesi sonucu ventrolateral merkez serbest kalır, iştahın artmasıyla beraber hipotalamik obezite oluşumuna neden olur. Ventromedial hipotalamustaki tümör, travma ya da enfeksiyon hipotalamik obeziteye neden olur. Bu yüzden insanlarda beyin tümörü, menenjit, meningoensefalit ve kafa travmaları sonucu oluşan obezite bildirilmiştir (56).

Beslenmenin temel mekaniği, beyin sapında bulunan merkezlerce düzenlenir. Dolayısıyla çiğneme, yutma gibi davranışlar; beynin hipotalamusun altından ve mezensefalonun üzerinden kesilmesi durumunda etkilenmez. İştah üzerinde etkili olan bir diğer merkez de hipokampusla ilişkili olan amigdala, prefrontal kortekstir. Amigdalanın bazı alanlarının lezyonları iştahı arttırır, bazı alanlarının lezyonları ise iştahı azaltır. Ayrıca amigdala üzerinde bazı bölgelerin uyarılması, beslenme mekaniğini kolaylaştırır. Amigdalanın iki yanlı lezyonuna bağlı en önemli etki, besinlerin seçimi konusunda ortaya çıkan problemlerdir. Başka bir ifadeyle, amigdala

harabiyetine maruz kalan hayvanlar, belki insanlar da, yediği besin çeşidini ve kalitesini ayırt edemeyebilirler (57).

2.2.3.3. Genetik Etkenler

Kromozomal anomalilerle seyreden Down Sendromu, Klinefelter Sendromu, Turner Sendromu, Cohen Sendromu, Carpenter Sendromu gibi seyrek görülen bazı hastalıklarda obezite görülür (58,59).

Yapılan güncel, geniş epidemiyolojik çalışmalarda, obezitenin genetik faktörlerle bağlantısı olduğu gösterilmektedir. Aşırı kilolu ebeveynlerin çocuklarında da aşırı kilolu olma eğilimi görülmektedir. Çocuklar biyolojik ebeveynlerinden uzakta yetiştirildiklerinde de durum aynıdır. Dolayısıyla obezitenin oluşumunda genetik faktörler etkilidir (58).

Bununla birlikte genetik etkenler özel bir çevresel bağlamla işlev görür ve bu şekilde fenotipik sonuçlar meydana gelir. Kilo almaya genetik yatkınlık birey özel bir çevreye maruz kaldığında ortaya çıkar (60).

Son dönemde yapılan geniş epidemiyolojik araştırmalar, obezitenin genetik faktörlerden etkilendiğini göstermektedir. Genetik etkenler özel bir çevresel bağlamla işlev görürler ve fenotipik sonuca ulaşılır. Farklı genlerin meydana getirdiği yatkınlık ve ek olarak çevresel faktörlerin de dahil olmasıyla kompleks bir hastalık olan obezite meydana gelmektedir (60).

Obezite risk faktörlerini konu alan birçok çalışma, obez çocukların çoğunlukla obez ebeveynlere sahip olduklarını tespit etmiştir. Özetle, ailesinde obezite hikâyesi olan kişilerde obezite riski genel olarak ortalama 2-3 kat yükselmektedir. Sonuçta ağırlık artışının otozomal kalıtımla geçebildiği öngörülmüştür (52).

Obezitenin %30-70'inde genetik etkenler suçlansa da yüksek kalorili diyet tüketimi, davranışlar ve yaşam biçiminin değişmesi azalmış fiziksel aktiviteye neden olur. Azalmış fiziksel aktivite ise enerji tüketiminin düşmesine ve özellikle gelişmiş toplumlar başta olmak üzere obezitenin artmasına sebebiyet vermektedir (61).

2.2.3.4. Beslenme, Egzersiz ve Çevresel Etkenler

Diyet kompozisyonu obezite oluşumu için bir başka etkidir. Yüksek yağlı besinleri, sukroz içeren içecekleri ve hazır yemek tüketenlerde gerekenden fazla enerji alımı olur ve bu fazla enerji yağ şeklinde depo edilir. Özellikle doymuş yağ tüketimi ve VKİ artışı arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. İntrauterin dönemden itibaren bebeğin beslenme şekli, hayatın daha sonraki dönemlerindeki beslenme alışkanlığına etki etmektedir. Süt çocukluğu dönemindeki karışık veya yapay beslenme obezite riskini artırmaktadır. Anne sütüyle beslenme ise obeziteye karşı koruyucu özellikteki etmenlerdendir (62).

Vücut ağırlığını etkileyen önemli faktörler arasında öğün sıklığı ve düzeni de bulunmaktadır. Öğün sayısı günde üç veya daha fazla olup öğünlerini düzenli tüketen kişilerde, öğün sayısı günde bir veya iki kez olan ve düzensiz beslenen bireylerden daha az sıklıkta obezite saptanmaktadır. Enerji tüketimi ve enerji alımı arasındaki ilişki negatif veya pozitif enerji dengesini açığa çıkararak vücut ağırlığını değiştirmektedir. Yetişkinler senede ortalama 1 milyon kkal harcarlar. Burada enerji harcamasına karşı enerji alımında yapılacak %5'lik bir hatanın vücut ağırlığında 7 kg kadar değişime sebep olduğu belirtilmektedir. O halde obezite sadece enerji alımının, enerji tüketiminden fazla olduğu zaman meydana gelmektedir.

Günümüzde çevremiz kolaylıkla elde edilebilen, çok ucuz, oldukça lezzetli ve enerjiden zengin besinlerle doludur. Buna düşük fiziksel aktiviteli yaşam tarzı da dâhil edilmiştir. Bu çevresel şartlar yüksek enerji alımına, düşük enerji kullanımına sebep olur. Pozitif enerji dengesi vücut kitlesini artırır. Obez kişilerin fazla yeme isteğinin, aile çevresinden öğrenilen bir alışkanlık olabileceği düşünülmektedir. Fiziksel inaktivite, bilgisayar başında fazla zaman geçirme, aşırı televizyon seyretme gibi kişiyi hareketsizliğe iten çoğu alışkanlık da genellikle aile yaşamı ile ilişkilidir (62).

Fiziksel olarak aktif olmama, obezitenin ortaya çıkmasında çok önemli bir etkidir. Modern toplumlarda daha az enerji ile işlerin yürütülebilme imkânı, bedenin kullanamadığı enerjiyi yağ olarak biriktirmesine sebep olur. Yapılan

bir çalışmada obezitenin başlamasında fiziksel olarak aktif olmamanın sorumluluk oranının %67,5 olarak bulunması, fiziksel olarak aktif olmamanın ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır (63).

Son yirmi yılda obezitenin sıklığında meydana gelen artış çevresel faktörlerle de ilişkilendirilebilir. Çevresel faktörlerden kasıt en yakın çevre olan aile, arkadaş çevresi ve televizyondur. İnsanlar çevresel faktörlere anne karnından itibaren maruz kalmaya başlarlar. Bu nedenle obeziteyi etkileyen çevresel faktörleri de bu en erken dönemden itibaren incelemek doğru olacaktır. Prenatal dönem obezite gelişiminde kritik ve duyarlı bir dönemdir. Annenin diyabetik veya obez olması ve hamilelik sırasında aldığı kilo obezite riskini arttırmaktadır. Erken hamilelik döneminde malnütrisyonu maruz kalan annelerin çocukları hayatın ilerleyen dönemlerinde daha fazla obez olma riskine sahiptirler. Benzer şekilde intrauterin dönemde hiperglisemiye maruz kalan çocuklar da çocukluk döneminde glikoz tolerans bozukluğu geliştirirler ve obez olma riskleri artar. Bu değişikliklerin mekanizmaları tam anlaşılmamıştır (64).

Ayrıca çevre kirliliği ile insanlara bulaşan maddeler gıda yolu ile alındıklarında en çok depolandıkları yerler yağ dokularıdır (65).

2.2.3.5. İlaçlar ve Sigara

Kilo alımı, yaygın olarak kullanılan pek çok ilacın sık fakat çoğunlukla gözden kaçan bir yan etkisi şeklinde oluşabilmektedir. Kilo artışı duyarlı kişilerde klinik olarak anlamlı bir şekilde obeziteyle ve obezitenin yol açtığı sorunlar ile sonuçlanabilir. Obeziteye yol açan ilaçlar aşağıda sıralanmıştır:

1. Antipsikotikler/nöroleptikler
2. Antidepresanlar (trisiklik, monoaminoksidaz inhibitörleri, paroksetin ve mirtazapin)
3. Antiepileptikler (valproat, gabapentin, karbamazepin)
4. Lityum
5. Fenotiyazinler

6. Steroid hormonlar: kortikosteroidler, progestasyonel steroidler, hormonal kontraseptifler)
7. Antidiyabetikler: insülin, sulfonilüreler ve tiyazolidinedionlar
8. Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar ve kalsiyum kanal blokerleri, α ve β -adrenerjik reseptör blokerleri (vücut yağı artmaz, periferik ödeme neden olabilir.)

İlaçların yol açtığı obezitede yer alan teorik mekanizmalar; serotonerjik ve dopaminerjik aktivitede azalma, sempatik sinir sistemi aktivitesinin azalması, yağ asitlerinin beta oksidasyonunda sorun olması ve substrat oksidasyonundaki diğer değişiklikler, sedasyon, enerji tüketiminin azalması, ağız kuruması ve kalorili içeceklerin tüketiminin artmasına neden olan antikolinerjik yan etkiler, hipotalamik leptin, nöropeptid Y aktivitesinde değişiklik olarak özetlenebilir (65).

Sigara kullanımı ve bırakılması ile obezitenin bağlantısı olduğu öngörülmektedir. Sigara bırakılınca iştah artar. Sigara etkisi ile tiroid stimulan hormon (TSH) aktivitesi ve metabolizması artar. Sigara bırakıldığında bunlar normale döner. Sigara içen kişilerde tiroid aktivitesindeki artış enerji kullanımının artmasına, bu şekilde obeziteden korunmaya katkı sağlayabilir (65). Tabii ki sigara içmenin bir kilo verme yöntemi olmadığı bilinmelidir.

2.2.4. Obezitenin Yol Açtığı Sorunlar

Obezite; kısıtlı sağlık bakım harcamalarını tehdit eden, özellikle Tip 2 DM, kalp damar hastalıkları, kanser ve hipertansiyon sıklığında artışa ve daha pek çok sağlık sorununa yol açan bir hastalıktır.

Obezitede meydana gelen değişiklikler basitçe iki grupta toplanabilir: adipoz doku kitlesindeki artış ve artmış yağ dokusu hücrelerinden patojen ürünlerin (adipokinlerin) salınımındaki artış.

Obezite patogenezinin bu şekilde basite indirgenerek sınıflandırılması, obezite komplikasyonlarının da nedene göre basit bir sınıflamasına olanak vermektedir.

a) *Temelde yağ dokusu kitlesinin artışına bağlı gelişen sorunlar:* Obezitenin kendisinin kişide neden olduğu “sosyal ve psikolojik sorunlar”, artmış parafarengeal yağ depolanmasına bağlı gelişen “obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS)” ve artmış yağ dokusunun eklemlerde yırtıklara neden olması sonucu gelişen “osteoartritler”dir (41).

b) *Yağ hücrelerinin metabolik ve salgısal işlev değişiklikleri sonucu gelişen sorunlar:* Bu komplikasyonlara, genişlemiş yağ hücrelerinden salınan ve yağ dokusundan uzakta etki gösteren ürünler (adipokinler) zemin hazırlar. Bu durumun yaygın ve genel örneği “insülin direnci” dir. İnsülin direnci, obezitede yağ dokusundan artmış serbest yağ asidi salınımı ve salınan bu yağ asitlerinin karaciğer ve çizgili kasta depolanması ile ilişkilidir. İnsülin rezistansı pankreas beta hücrelerinin işlev kapasitesini aşmaya başlayınca “Tip 2 Diyabet” ortaya çıkar. Yağ dokusundan artmış sitokin salınımı, özellikle de interlökin-6 (IL-6), “düşük dereceli inflamatuvar süreç”i başlatabilir. Artmış plasminojen aktivatör inhibitör-1 salınımı, “tromboza ve prokoagülan durumlara yatkınlık” yaratır. Buna eşlik eden endotel işlev bozukluğu da “kardiyovasküler hastalık” ve “hipertansiyon” için zemin hazırlar. Büyümüş stromal kitleden salınan östrojen, “meme kanseri” için risk oluşturur. Artmış sitokin salınımı diğer kanser gelişimlerinde rol oynayabilir. Artmış yağ dokusunun patojenik faktörleri bir arada olduğunda, beklenen yaşam süresi kısalmır (41).

Obezitenin en çok yol açtığı sağlık sorunları Tablo 2.3’ te gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Obezitenin yol açtığı sağlık sorunları.

| | |
|---|---|
| 1. Metabolik-hormonal Komplikasyonlar | Tip 2 diyabetes mellitus Dislipidemi İnsülin direnci Polikistik over sendromu Metabolik sendrom |
| 2. Kardiyovasküler Sistem | Hipertansiyon ve inme Derin ven trombozu Beyin damar hastalığı Konjestif kalp yetersizliği Koroner kalp hastalığı Tromboembolik hastalık |
| 3. Solunum Sistemi | Hipoventilasyon sendromu Obstrüktif uyku apne sendromu Dispne |
| 4. Gastrointestinal Sistem | Gastroözofageal reflü hastalığı Nonalkolik yağlı karaciğer Safra taşları Hemoroid |
| 5. Genitoüriner Sistem | Stress inkontinansı Fertilite azalması Cinsel ilişkide mekanik güçlük Gebelik komplikasyonları Üriner taşlar |
| 6. Kanser | Meme Kolon Jinekolojik: serviks, endometrium, over Safra kesesi Prostat Kolorektal |
| 7. Psiko-sosyal Komplikasyonlar | Kendinden memnuniyetsizlik Depresyon Anksiyete İş bulma güçlüğü |
| 8. Obezitenin Mekanik Komplikasyonları | Osteoartrit Artmış karın içi basıncı, herni |

2.2.5. Obezite ve Kalp Damar Hastalığı

Obezite dislipidemi, hipertansiyon, insülin direnci, inflamatuvar belirteçler, protrombotik durum, tıkaçıcı apne ve hipoventilasyon gibi durumlara neden olarak kalp hastalıklarını etkilemektedir (66).

Obezite ile koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, ani ölüm arasında ilişki saptanmıştır (33). Obezite erkeklerde tek başına KDH' leri için risk faktörü iken kadınlarda KDH' lerinin oluşumuna katkısı olmaktadır. Framingham çalışma bulgularına göre genç yaştaki KDH' leri obeziteyle daha çok ilişkili bulunmuştur. Vücut ağırlığının %10'dan fazla bile olması KDH ' lerden ölüm riski belirgin olarak artmakta olduğu saptanmıştır (67).

Obezite tek başına kalp damar hastalıkları için risk faktörüdür. Adölesanlarda yapılan bir kohort çalışmasında 31 yıllık izlem sonucuna göre %95 persentil üzerinde olan adölesanlarda erişkin yaşta KDH görülme riski erkeklerde %80; kadınlarda %100 ' ün üzerinde artış saptanmıştır (68).

Obezitede toplam kan miktarında ve kardiyak outputta artış dolayısıyla kalbin yükünde artışa neden olur. Kalp atım sayısında da hafif artış olmaktadır. Frank-Starling eğrisi sola kayar. Ventrikül dilatasyonu ile sonuçlanabilecek ventrikül yüklenmesi olabilir. Bunun yanında obezlerde sol atrial dilatasyon gelişir. Atrial genişleme atrial fibrilasyona (AF) neden olabilir. Sol ventrikül duvar kalınlaşması ve kan volümünde artış hipertansiyonu da açıklayabilir. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu obezler için karakteristiktir.

2.3. KALP DAMAR HASTALIĞI VE ENDOTEL FONKSİYONLARI

2.3.1. Normal Endotel ve İşlevleri

Endotel; damar duvarının lümene bakan kısmını oluşturan, tek katlı yassı epitel hücrelerinden oluşan, birçok fizyolojik ve patolojik olayda önemli rolü olan bir organdır. Normal endotelin üç ana görevi vardır: Kan ve doku arasında seçici geçirgen bir bariyer oluşturmak, salgıladığı maddelerle hemostaz ve trombozu düzenlemek ve damar tonusunu sağlamak (69).

Endotel hücreleri arasındaki bağlar büyük moleküllerin geçişine izin vermemektedir. Bu seçici geçirgenlik, damar içi ve damar dışı sıvı dengesinin sürdürülebilmesi için gerekli bir özelliktir.

Hasar görmemiş endotel tabasının yüzeyinin heparan sülfat ile kaplı olması, nitrik oksit (NO) ve prostosiklin (PGI₂) salgılaması nedeniyle trombüs oluşumunu engeller. Salgılanan NO; trombosit agregasyonunu inhibe eder ve damar tonusunu azaltarak vazodilatasyona yol açar. NO; inflamasyonda rol alan interselüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1), damar hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1), makrofaj kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve p-selektin gibi moleküllerin sentezini sağlayan genlerin ekspresyonunu inhibe ederek ateroskleroza karşı antiinflamatuvar bir etki gösterir (69,70). PGI₂ de; NO gibi trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu engelleyerek tromboz mekanizması üzerinde rol oynar. Endotel hücrelerden salınan ve güçlü bir vasodilatatör olan plazminojen de trombosit agregasyonunu inhibe eder.

Endotel hücrelerinin koagülasyonu inhibe etmesi ayrıca; yüzeydeki trombomodulinin trombini bağlaması, protein S'nin protrombinaz ve intrinsik tenaz kompleksini heparan sülfat ile doku faktör yolu inhibitörünün (TFP1) koagülasyon faktörlerini inhibe etmesiyle oluşmaktadır (71).

NO, PGI₂, endotel kaynaklı hiperpolarize faktör (EDHF) vasodilatatör olarak; endotelin 1 (ET-1), anjiotensin 2(AT₂) ve tromboksan A₂ (TXA₂) ise vasokonstrüktör olarak damar tonusunun sağlanmasında rol alırlar (71).

2.3.2. Endotel İşlev Bozukluğu

Aterosklerozun patogenezinde ilk basamağı endotel işlev bozukluğu oluşturur. Normal endotel kaygan, parlak ve trombüs oluşumunun engellendiği bir yapıdadır. Ancak zamanla ortaya çıkan metabolik, toksik, mekanik ve immunolojik etkenler normal endotelin bu yapısını bozar. Endotel hücrelerinin seçici geçirgenlik ve antitrombotik özelliği kaybolur. Vazodilatatör taraftan vazokonstrüktör tarafa, antitrombotik özellikten protrombotik özelliğe, antiproliferatif fazdan proliferatif faza bir geçiş süreci başlar. Endotel yüzeyindeki fizyolojik denge bozulur. Kaygan yüzey yapışkan bir hale gelir ve

tromboza yatkın bu yüzeyden adhezyon molekülleri, sitokinler (IL-1, TNF- α), kemokinler (MCP-1, IL-8) ve büyüme faktörleri (PDGF, FGF) salgılanır (69,72). Endotel kaynaklı NO üretimindeki azalma ile birlikte sağlıklı endotelin koruyucu özellikleri kaybolur. Ateroskleroz süreci başlamış olur.

Bilinen tüm kalp damar hastalığı risk faktörleri (hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi, obezite, sigara içimi, ileri yaş vb.) endotel işlev bozukluğuna sebep olur.

2.3.3. Endotel İşlev Bozukluğu ve Ateroskleroz Süreci

Ateroskleroz, inflamatuvar, genetik ve immunolojik olayların neden olduğu çok faktörlü bir hastalıktır (73).

Endotel işlev bozukluğu ile bozulan denge aterosklerozun temelini oluşturur. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) endotel altına geçer ve intima tabakasında birikmeye başlar. LDL partikülleri intima içinde oksitlenerek okside-LDL formuna dönüşür. Sağlıklı endotel tabakası lökosit adhezyonuna izin vermezken, işlevi bozulmuş endotel tabakasına lökosit adhezyonu (VCAM-1 ve 2 ile) olur ve bu esnada salınan sitokinler (IL-8) ve kemotaktanlar (MCP-1) ile bu lökositler intima içine göç ederler. Makrofajlar okside LDL'yi fagosite ederler ve böylece köpük hücresi oluşur. Köpük hücresi aterosklerozun prototip hücresidir. Çok sayıda köpük hücresinin intimada birikmesi ile yağlı çizgilenmeler meydana gelir. Yağlı çizgilenme henüz duvarda darlığa yol açmazken, aterosklerozun ilk lezyonudur. Makrofajlar fagosite ettikleri okside-LDL'yi parçalarlar ve kolesterol esterleri şeklinde depolarlar. Bu depolama işlemi köpük hücresi apoptozise uğrayana kadar devam eder. Apoptozis ile nekrotik lipid çekirdek meydana gelir. Media tabakasından intima tabakasına göç eden düz kas hücreleri; bu lipid çekirdek etrafında kollojen ve proteoglikanların birikimine yol açan ekstraselüler bağ dokusu sentezlemeye başlarlar. Böylece fibröz bir kapsül oluşur. Bu oluşum fibröz plaktır. Damar duvarını daraltan bu fibröz plaklar sağlam kaldıkları sürece önemli klinik olaylara yol açmazlar. Ancak plak kapsülü yırtılıp lipid içeriğin kan ile temasından sonra plak üzerinde trombüs ve fibrin birikir.

Böylece komplike plak oluşur. Kararsız olan bu plaklar ateroskleroz sürecinde son evreyi oluşturarak klinik olayları başlatır (71).

Sol ana koroner arter, karotis arterler ve distal abdominal aortanın dallanma noktaları gibi arteriyel ağacın dallanma bölgeleri ateroskleroza en yatkın yerlerdir (69).

2.3.4. Endotel İşlev Bozukluğunun Klinik Önemi

Hastalıkların çoğunda endotel işlevleri etkilenmekte ve endoteldeki fizyolojik denge bozulmaktadır. Bu dengenin bozulması ile vazokonstrüksiyon, lökosit adhezyonu, trombosit aktivasyonu, tromboza yatkınlık, pıhtılaşma bozuklukları, prooksidatif değişiklikler ve damar inflamasyonu oluşur ve ateroskleroza zemin hazırlanır (71). Aterosklerozun erken fazını oluşturan endotel işlev bozukluğu, klinikte pek çok hastalıkta karşımıza çıkmaktadır. Hipertansiyon, diyabetes mellitus, obezite, hiperlipidemi, insulin direnci, metabolik sendrom, polikistik over sendromu, Cushing sendromu gibi endokrinolojik hastalıklar; astım, pulmoner hipertansiyon, pulmoner fibrozis, akut solunumsal sıkıntı sendromu gibi akciğer hastalıkları ve sepsis gibi enfeksiyöz hastalıklar bunlardan başlıcalarıdır (74).

Endotel işlev bozukluğuna erken tanı konulması, bu hastaların tedavi edilmesi ve takibe alınması ölüm ve morbiditenin azalmasına katkı sağlayacaktır.

2.3.5. Endotel İşlevinin Değerlendirilmesi

Endotel işlevleri çeşitli şekillerde değerlendirilebilir.

- 1) İdrar ve plazmada nitrik oksit ve metabolitlerinin ölçümü (75)
- 2) Endotel disfonksiyonunun dolaşımdaki belirteçleri (76–80), asimetrik dimetilarginin (ADMA), ICAM-1, VCAM-1, Pentraksin 3, t-PA

3) Girişimsel metodlar:

- a. Girişimsel koroner testi: Kardiyak kateterizasyon esnasında asetilkolin, papaverin gibi NO salınımını uyaran maddeler veya nitrogliserin verilerek vazodilatasyonun değerlendirilmesi esasına dayanan testlerdir (76,81).
- b. Girişimsel ön kol testi: Ön kola yerleştirilen bir pletismograf aracılığıyla yapılan testlerdir. Bu testler için damar içi kateterizasyon ile Ach gibi maddelerin verilmesi gerekir (76,81).

4) Girişimsel olmayan metodlar:

- a. Girişimsel olmayan koroner testi: Pozitron emisyon tomografisi ile koronerlerin değerlendirilmesi (76).
- b. Girişimsel olmayan ön kol testi: Ön kolda brakial arter üzerinde akıma bağlı dilatasyonun (Flow Mediated Dilatation: FMD) ultrasonografik olarak ölçülmesi esasına dayanan bir yöntemdir (76,81).
- c. Karotis arter intima-media kalınlığı ölçümü (78).
- d. Arteriograf ile nabız dalga hızı, güçlendirme indeksi ve santral aort basıncı saptanması

2.4. ARTERİYEL SERTLİK

Biyofizikte elastisite teorisi bir cisime uygulanan kuvvet ve meydana getirdiği biçim değişikliği ile ilgilenir. Birim alana düşen kuvvete 'stress', meydana gelen biçim bozukluğunun orijinal haline oranına ise 'strain' adı verilir. Strain-stress ilişkisinin eğrisi elastik katsayı (modulus) olarak adlandırılır.

Arteriyel damarların biyolojisinde mekanik stres basınç olarak, strain ise çapta meydana gelen değişiklik olarak temsil edilir. Aralarındaki ilişki doğrusal olmadığı için, verilen basınçtaki eğrinin eğimi elastisite ya da tam tersi damar sertliğini yansıtır. Elastisite ve sertliğin her ikisi de nitel

terimlerdir. Nicel karşılıkları “uyum (kompliyans)” ve “esneklik (distensibilite)” dir. Uyum, gerilebilir bir tüpte ya da arterde uygulanan bir basınç değişikliği sonucunda görülen hacim değişikliğinin oranıdır. İster sert ister elastik olsun büyük çaplı bir arterde basınç artışıyla meydana gelen hacim uyumu küçük bir arterden daha fazladır. Bu değişiklik arteriyel uyumlardaki değişikliklerin karşılaştırılmasında yanlış yönlendirici olabilir. Esneklik ise uyumda meydana gelen kısmi değişikliklere karşılık gelen çaptaki ya da hacimdeki değişikliklerdir. Esneklik değişik boyutlardaki arterleri karşılaştırmada faydalıdır (82).

2.4.1. Arteriyel Sertlik ve Kalp Damar Hastalığı

Aort ve büyük damarların elastikiyeti ile kalp damar hastalığına bağlı mortalite arasında yakın ilişki bulunmaktadır (80) Genel kabul gören görüşe göre arteriyel sertliğin artması sistol sonunda yansıyan dalganın erken geri dönüşüne yol açmakta, bu da nabız basıncının, sistolik kan basıncının artması ve diyastolik kan basıncının azalması ile sonuçlanmaktadır. Nabız basıncı ile KAH arasındaki kuvvetli ilişkiler arter sertliğinin KAH' nin risk faktörü olabileceğini düşündüren ilk kanıt olarak kabul edilir (83,84). 2002 yılında yapılan bir çalışma büyük arter sertliği (nabız dalga hızı) ile koroner sonuçlar arasındaki ilişkiyi ilk gösteren çalışmadır (85). Nabız dalga hızını da içeren arteriyel sertlik parametreleri anjiyografik olarak KAH olanlarda, olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (86). Yaklaşık 15.000 hasta içeren birbirine paralel 17 çalışmanın metaanalizinde; kalp damar hastalığı, kalp damar hastalığına bağlı ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölümden klasik risk faktörlerine (HT, DM, yaş) eşlik eden artmış nabız dalga hızının anlamlı olarak ek risk artışına neden olduğu saptanmıştır (87).

2.4.2. Arteriyel Sertlik İndeksleri

Arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde çeşitli parametreler tanımlanmıştır. Kateter temelli girişimsel ölçümlerin pratik olmaması nedeni ile girişimsel olmayan yöntemler geliştirilmiştir. Aynı zamanda arteriyel

tonometri cihazı vasıtasıyla ölçülen NDH ve Gİ, arteriyel sertlik tayininde en sık kullanılan girişimsel olmayan yöntemlerdir. Arteriyel kompliyans ve sertliği indirekt olarak ölçmede en sık NDH kullanılmıştır (88). Girişimsel olmayan elde edilen bu parametrelerle girişimsel olarak elde edilenlerin benzer olduğu gösterilmiştir (89). Arteriyel sertlik indeksleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Arteriyel sertlik indeksleri.

| Parametre | Tanım | Formülü |
|--|---|---|
| Nabız Dalga Hızı | Arteriyel segment boyunca yayılan Kan dalgasının hızı | Uzaklık farkı / zaman farkı (m/sn) |
| Aortik Strain (Gerginlik) | Sistol ve diyastoldeki aortik çap değişimi | $(SAÇ - DAÇ) \times 100 / DAÇ$ |
| Arteriyel Gerilebilirlik (Distensibilite) | Basınç artışıdaki nisbi çap değişimi | $2 \times (\text{aortik strain}) / (\text{sistolik P} - \text{diyastolik P})$ |
| Arteriyel Uyum (Kompliyans) | Sabit damar uzunluğunda verilen basınçtaki mutlak çap değişimi | $(SAÇ - DAÇ) / (\text{sistolik P} - \text{diyastolik P})$ |
| Güçlendirme İndeksi | Periferden yansıyan geç sistolik basıncın erken sistolik basınçtan farkının nabız basıncına oranı | $(P2 - P1 / \text{Nabız Basıncı}) \times 100$ |

SAÇ: Sistolik Aort Çapı, DAÇ: Diyastolik Aort Çapı, P: Basınç, P1: Erken Sistolik Çentik, P2: Geç Sistolik Çentik, m/sn: Metre/sn

2.4.3. Arteriyel Sertliğin Temel Prensipleri

KD sisteminin etkilenmesinin geri döndürülebilir safhada tanınması için daha erken dönemde etkilenmenin patofizyolojisini açıklayabilecek daha detaylı bilgi gerekmektedir. Günümüzde KD sistem klinik değerlendirmesi, nabız hızı ile karakterinin incelenmesi, KB ölçümü ve dinleme bulgularından oluşmaktadır. Ekokardiyografi ve girişimsel yöntemler KD sistem hakkında alışlagelen incelemeye göre daha detaylı bilgi

sağlayabilir. Ancak herkes tarafından kolayca ulaşılamazlar. İşlem ve değerlendirme zorluğu, temel patolojik durumu her zaman erken ortaya koyamamaları bu yöntemlerin zorluklarıdır. KD sistem hasarı çok sayıda hastalık için son ortak yol olup, hastalık ve ölüm oranlarının en sık nedenidir. Bu nedenle basit, girişimsel olmayan, güvenilir, kolay kullanılabilen ve yukarıda bahsedilen zorlukları aşabilecek bir tanı yöntemine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu noktada, arteriyel nabız dalgası şeklinin KB değerlerine ilaveten başka hemodinamik bilgiler içerdiğinin fark edilmesi ile nabız dalgası analizi gündeme gelmiştir.

İnsan vücudundaki kan damarlarında kan akış dalga geri yansımaları (refleksiyonları) iletim arterlerinin periferik çatallanma noktaları ve daha küçük musküler arterlerin farklı özellikteki damar yapılarından kaynaklanabilir. Normal bir arteriyel sistemde, sol ventrikül ejeksiyonu ile birlikte tüm sistem boyunca ileri yönlü yayılan sistolik bir nabız dalgası oluşur. Bu dalga periferden yansıyarak diyastolde geri döner ve ikincil dalgalanmalar oluşturur. Bu sayede diyastol esnasında da santral basınç belirli bir seviyede tutulmuş ve koroner kanlanma desteklenmiş olur. Arteriyel sertlik arttığı zaman arteriyel sistem boyunca yayılan nabız dalgasının hızı artar (90,91). Bu ise nabız dalgasının perifere daha hızlı ulaşmasına ve daha erken yansımaya yol açar. Yansıyan dalganın kalbe ulaşması zamanla diyastolden sistole kayar. Bu dalgalar ileri yönlü dalgalarla birleşirler ve sistolik basınç artar. Öte yandan diyastolik dalgalanmaların azalması nedeni ile KB'ında diyastolde keskin bir düşüş olur. Sonuç olarak, arteriyel sertliğin artışı, aort kökündeki basıncın (santral aort basıncı) geç sistolde artmasına (afterload), diyastolde azalmasına ve ortalama arteriyel basıncın artmasına neden olur (92). Arteriyel nabız dalgasının grafiksel kaydı ilk kez 1800'lü yılların son dönemlerine yapıldı. Fredrick Akbar Mahomed, 1872'de sfigmograf adlı cihazla el bileğinden nabız kaydı yaparak HT ve yaşlanmayla birlikte arteriyel nabız dalgasının şeklinde değişim olduğunu ilk kez tanımladı (93). Takip eden dönemde, büyük arterlerin mekanik davranışlarının aşırı derecede karmaşık olduğu, tam olarak ortaya konmasında hem teorik hemde teknik yönlerde ciddi zorluklar olduğu tespit edildi. Arterlerde

doğrusal olmayan viskoelastik özellikler sergiledikleri ve güçlü uyarlayıcı mekanizmalara sahip oldukları gösterildi (94).

2.4.4. Arteriyel Sertlik ve Basınç Ölçümü

Arteriyel nabız dalgası analizinin gündeme geldiği ilk yıllardan beri nabız dalgası kaydı ve analizi uzun süre girişimsel olarak yapılmıştır. Daha sonra ultrason ve manyetik rezonans gibi ileri teknolojik gelişmeler sayesinde çeşitli girişimsel olmayan yöntemler ortaya çıkmıştır. Yapılan kapsamlı araştırmalar sonrası bu yeni yöntemlerin geçerliliği ispatlandıktan ve artmış arteriyel sertliğin önemi anlaşıldıktan sonra kullanımları daha yaygınlaşmıştır. Girişimsel olmayan yöntemler sayesinde alışlagelen fizik muayene esnasında da arteriyel sertliğin değerlendirilmesinin önü açılmıştır (95).

Arteriyel sertlik arteriyel sistem boyunca farklı yerlerden direk ve girişimsel olmayan yöntem ile ölçülebilir. Dalga geri yansımaları (refleksiyonu) analizi periferik bir arterden (genellikle radyal, karotis ve brakial arter) girişimsel olmayan yöntem olan nabız dalgası kaydı ile yapılır. Bu dalgadan santral nabız dalgası elde edilerek çeşitli analizler yapılır. Bu analizlerde nabız dalgasının farklı özelliklerini (basınç, doppler vb.) ölçen çok sayıda girişimsel olmayan cihaz kullanılmaktadır (95).

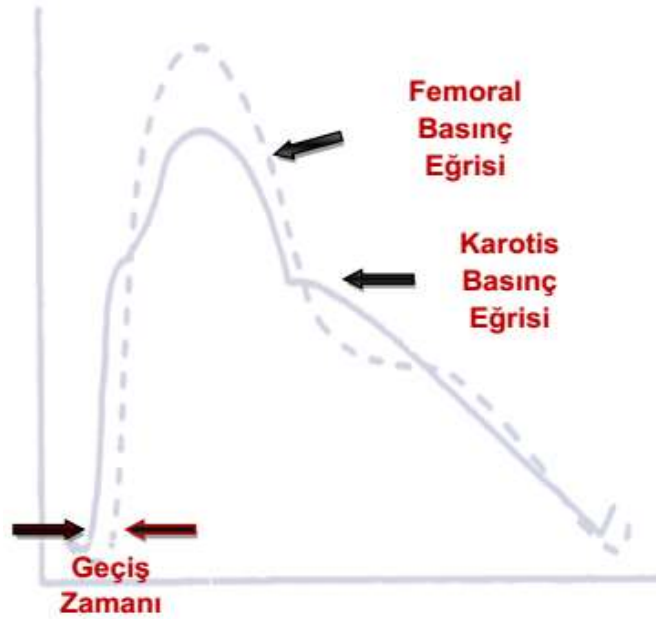
2.4.5. Arteriyel Sertlik ve NDH

Arteriyel vuru, kalp kasılmaları ile atılan kanın periferik arterler boyunca yarattığı dalgalandır. Sol ventriküldeki kan aort kapağı aracılığı ile periferik boşalırken, arteriyel ağacın çap, basınç ve akım özellikleri ile etkileşir. Sol ventrikül kasılması ile kanın çıkan aortaya atılması tüm vücuttaki arter duvarlarında bir basınç dalgası oluşturur. Bu basınç dalgası arterlerin yapısına ve kalbe olan uzaklıklarına bağlıdır. Vücudun çeşitli bölgelerindeki arterlere farklı hız, genlik ve yapıda ulaşır. Bu basınç dalgası girişimsel kateterler ya da dış basınç ölçer ile kaydedilebilir. Girişimsel olmayan

basınç ölçerin en önemli avantajı arteriyel ağacın birçok yerinden kayıt alabilmesidir (96).

Sol ventrikülün kasılması ile kanın çıkan aortaya atılması aortu genişletir ve arteriyel ağaca belli hızlarda yayılım gösteren bir nabız dalgası oluşturur. Bu dalganın yayılım hızı arteriyel sertliğin bir ölçütü olan NDH' dir. Hız ne kadar yüksekse arteriyel sertlik o kadar fazla ve arteriyel genişleyebilme kabiliyeti (distensibilite) o kadar zayıftır. Genişleyebilirlik (distensibilite) belirli çapta oluşan basınç değişikliğine cevap olarak gelişen rölatif çap/hacim, uyum (kompliyans) ise mutlak çap/hacim değişikliği olarak tanımlanabilir. Elastisite genişleyebilirliğin kantitatif ölçümüdür. Sertlik ise uyum ve genişleyebilirlik kavramlarına anlamca zıttır ve özgün olmayan bir kavramdır (97).

Nabzın belli uzunluktaki arteriyel segmentteki hareket hızı olarak tanımlanan NDH, nabız basıncı kaydının yapıldığı iki bölge arasındaki uzaklık ve aradaki zaman farkı ile ilişkilidir (Şekil 2.2). Nabız basıncı sol ventrikül ejeksiyonu ile oluşup, arter duvarının elastik ve geometrik özellikleri ile kanın yoğunluğuna bağlı bir hız ile arteriyel sisteme dağılır. NDH' nin esas belirleyicileri arter duvarının ve arter lümeninin özellikleridir.



Şekil 2.3. Karotis ve femoral arterden eş zamanlı basınç dalgası kaydı.

2.4.6. Geri Yansıma Dalgalarının Girişimsel Olmayan Yöntemle Değerlendirilmesi

Arteriyel dalga ventrikül kasılmasına bağlı gelişen ileriye doğru dalgadan ve geri yansıma dalgalarından oluşmaktadır. Dalgalar çoğunlukla periferde ve dallanma noktalarında geriye yansır. Elastik damarlarda NDH küçük olduğu için yansıyan dalgalar diyastol sırasında aort köküne daha geç varırlar. Sertliğin artmış olduğu durumlarda NDH yüksek olduğu için geri yansıma dalgası aort köküne diyastolde daha erken ulaşır. İleriye doğru olan dalgaya eklenerek dalganın genliğinde ve sistolik basınçta artmaya neden olur. Bu fenomen güçlendirme indeksi kullanılarak hesaplanabilir (98).

Güçlendirme indeksi, yüksek NDH dışında geri yansıma noktalarındaki değişikliklerden de etkilenir. Klinik araştırmalarda DKB ile birlikte yaş ve NDH' nin de Gl'nin önemli belirleyicilerinden olduğu gösterilmiştir. Arteriyel basınç dalga analizi asendan aorta gibi santral düzeyde analiz edilmelidir. Çünkü geniş santral arterler sol ventrikül ve arter damarlarına binen yükü daha doğru olarak yansır. Aort basınç dalgaları radial ve brakial arter dalgalarından ya da ortak karotid arter dalgalarından analiz edilebilir. Radial ve ortak karotid arterdeki dalgalar kurşun kalem boyutundaki proplarla, brakial arterden ise kola manşon bağlanarak yapılan bir ölçüm ile elde edilebilir (99,100).

2.4.7. Santral Nabız Basıncı, Güçlendirme İndeksi ve Arteriyel Sertlik

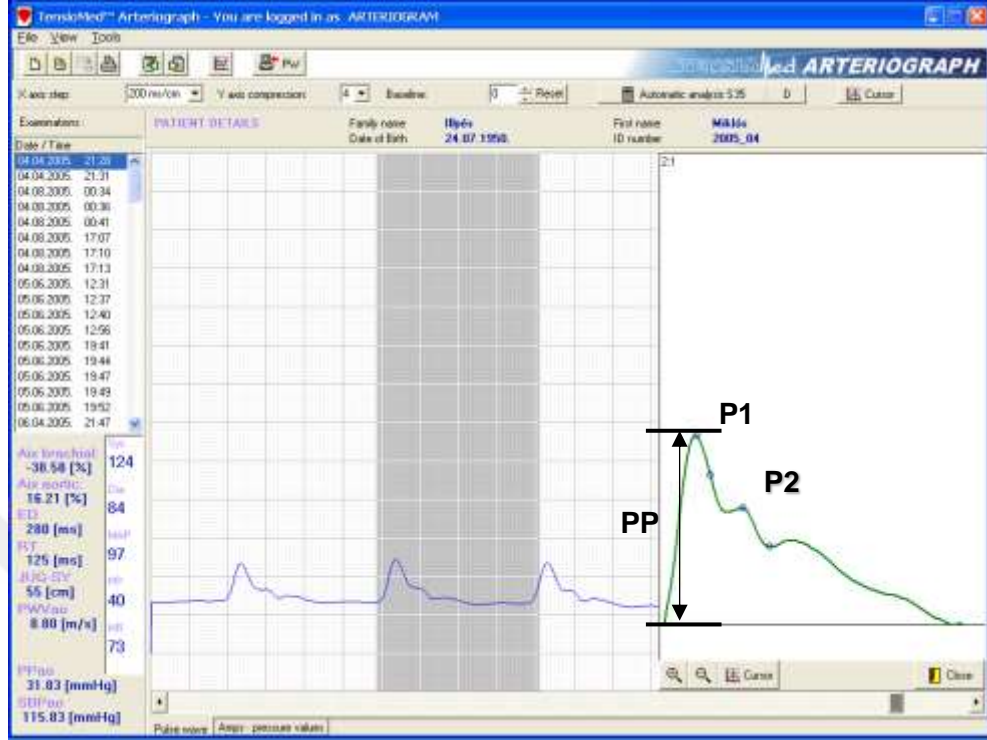
Brakial arterden ölçülen ve periferel basınçları gösteren sistolik basınç ve nabız basıncı ile, karotis arterden ölçülen ve santral basıncı gösteren basınçların birbirleriyle karıştırılmaması gerekmektedir. Periferel arterlerde geri yansıma noktaları santral arterlerden daha yakındır ve geri yansıma dalgaları periferel arterlerde santrale göre daha hızlı ilerler. Amplifikasyon fenomenine göre basınç dalgasının genliği periferel arterlerde santral arterlere göre daha büyüktür. Genç hastalarda brakial arterler yoluyla ölçülen sistolik KB ve nabız basınçları, santral basıncı daha yüksek düzeyde gösterir (101).

NDH arteriyel sertliğin bir göstergesidir. Santral basınç ve Gİ, ilerleyen dalganın hızına, yansıyan dalganın genliğine, yansıma noktasına, ejeksiyon süresine, kalp hızı ile kasılmasına bağımlıdır. Ayrıca patofizyolojik durumlar, ilaçlar NDH' yi değiştirmeden santral basınçları ve Gİ' ni değiştirebilir. Bunlara ek olarak Gİ, NDH' ye göre kalp hızına daha duyarlıdır (102).

2.4.8. Santral Dalganın Analizi

Santral nabız kayıtlarına bakıldığında zirve basınç daha geç ortaya çıkar, sistol esnasında zirve akım ile zirve basınç çoğunlukla eş zamanlı olmaz. Bu durumlarda nabız dalgasının çıkan kolunda (sistol) zirve akımla eş zamanlı bir omuzlanma olur ve sonra basınç artışı devam ederek zirve sistole ulaşır (P1). Arkasından damar boyunca geri yansıyan refleksiyon dalgası P2 dalgasını oluşturur. Bu iki basınç noktası arasına güçlendirme basıncı denilmektedir. Santral nabız dalgası şeklinde, ilk sistolik bükülme P1'i gösterirken, ikinci sistolik zirve de P2 olarak adlandırılır. P2 ve P1 arası fark (ΔP) güçlendirme basıncını göstermektedir (Şekil 2.4). Ayrıca, Gİ, ejeksiyon süresi gibi birçok değişken santral nabız dalgasından türetilir. Güçlendirme basıncının eşitlenmesi Gİ ile yapılır. Gİ aşağıdaki formül ile elde edilir ve yüzde değer olarak ifade edilir (103).

$$Gi = \frac{P2-P1}{P1} \times 100$$



P1: Erken Sistolik Çentik, P2: Geç Sistolik Çentik, PP: Sistolik Diyastolik Basınç Farkı

Şekil 2.4. Nabız dalgasında güçlendirme basıncının şematik gösterimi.

2.5. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Antropometri genel anlamı ile, insan bedeninin nesnel özelliklerinin, belirli ölçme yöntemleri ve ilkeleri ile boyutlarına ve yapı özelliklerine göre sınıflandırılan sistematize bir tekniktir (104). Vücut kompozisyonu tayini ile özellikle yağ ve kas kitlesinin miktarları belli edilebilir (104,105). Antropometri bireysel ve toplumsal özellikleri basit ve güçlü bir tahmin edici olup zamanla oluşabilecek hastalık, sağlık, fonksiyonel bozukluklar ölüm oranının hastalıklarla ilişkisini gösterir (106).

Antropometrik ölçümler, yağsız vücut dokusu ve yağ dokusu miktarının ve vücutta dağılımının göstergesi olması nedeniyle önem taşır. Bu amaçla vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bel çevresi, kalça çevresi, DKK' leri gibi ölçümler sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Sıklıkla kullanılan yöntemleri şu başlıklar altında inceleyebiliriz (105,106):

- I. Vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve vücut kitle indeksi (VKİ)
- II. Vücut yağının saptanması

2.5.1. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

VKİ'nin saptanması hem malnütrisyon hem de şişmanlığın değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. VKİ total vücut yağı ile de iyi bir korelasyon göstermektedir. Yapılan çalışmalar VKİ' nin vücuttaki yağ miktarını %90'ın üzerinde doğrulukta gösterdiğini kanıtlamıştır. VKİ vücuttaki yağ oranından daha çok vücut yağ miktarıyla ilişkili gözükmektedir (106). VKİ aşağıda verilen denkleme göre hesaplanır ve Tablo 2.5'e göre değerlendirilir (105).

$$\text{VKİ (kg/m}^2\text{)} = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$$

Tablo 2.5. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre uluslararası obezite sınıflaması

| | VKİ (kg/m²) |
|-----------------------------------|-------------------------------|
| Zayıf (düşük ağırlıklı) | < 18.5 |
| Normal | 18.5 – 24.9 |
| Fazla kilolu | 25.0 – 29.9 |
| Obez | ≥ 30 |
| Obez 1.Sınıf | 30.0 – 34.9 |
| Obez 2.Sınıf | 35.0 – 39.9 |
| Obez 3.Sınıf (Morbid obez) | ≥ 40.0 |

2.5.2. Vücut Yağının Saptanması

Şişmanlığın saptanmasının en geçerli yöntemi vücut yağ miktarının saptanmasıdır. Vücuttaki yağ miktarının saptama yöntemleri çeşitlidir. Pratikte DKK, VKİ ve boy uzunluğuna göre vücut ağırlığı sıklıkla kullanılan

yöntemlerdir. Bu amaçla araştırmalarda en çok VKİ, DKK, bel çevresi ve kalça çevresinin ölçülmesi kullanılmaktadır (107).

2.5.2.1. Bel / Kalça Oranının Saptanması

Vücuttaki toplam yağ miktarından çok, yağın vücutta dağılımı ve bulunduğu bölge önemlidir. Çünkü yağın vücutta bulunduğu bölge ve dağılımı, hastalıkların mortalite ve morbiditesi ile bağlantılıdır. Vücutta bölgesel yağ dağılımı genetiğe bağlı olarak kadın ve erkeklerde değişkenlik göstermektedir. Vücutta yağın abdominal bölgede toplanmış olduğu obezite tipine android tip obezite (elma tipi veya erkek tipi obezite) denir. Jinoid tip obezitede (armut tipi veya kadın tipi obezite) ise yağ, vücudun daha çok alt bölgelerinde kalça, bacaklar, uyluk ve cilt altında toplanmaktadır (53).

Obezitenin yol açtığı sorunlar en iyi abdominal obezite ile bağlantılıdır (108). Bel-kalça oranı bu iki tip obeziteyi ayırmak için kullanılır. DSÖ' ye göre bel/kalça oranı erkeklerde 0,9'dan, kadınlarda ise 0,85' den fazla ise android tip obezite kabul edilmektedir (Tablo 2.7). Bu yağ dağılımının saptanmasında bel/kalça oranı dikkate alınmakta ise de, karın bölgesindeki yağ dağılımı ile sağlığın bozulmasında pratik ve önemli bir gösterge olarak tek başına bel çevresi ölçümü kullanılmaktadır. Bel/kalça oranının VKİ'den bağımsız olarak KDH ve tip 2 DM nedenli ölüm oranı ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (109).

Bel çevresi erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm risk artışı; bel çevresi erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm koroner kalp hastalığı ve metabolik yan etkiler için önemli risk artışı gösterir (109) (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. Bel çevresine göre risk sınıflaması.

| | Erkek | Kadın |
|-------------------|--------------|--------------|
| Normal | 94 | 80 |
| Hafif risk | 94-102 | 80-88 |
| Risk | 102 | 88 |

Tablo 2.7. Bel/kalça oranına göre risk sınıflaması.

| | Erkek | Kadın |
|-------------------|--------------|--------------|
| Normal | < 0.90 | < 0.80 |
| Hafif risk | 0.90-0.95 | 0.80-0.85 |
| Risk | \geq 0.90 | \geq 0.85 |

2.5.2.2. Deri Kıvrım Kalınlığının Ölçülmesi

Ölçüm olarak sıklıkla triseps ve subskapular DKK ölçümleri hem yetişkin bireylerde hem de çocuk ve gençlerde kullanılmaktadır. Eğer DKK' lerinden vücut yağ miktarı bulunulacaksa, o koşullarda yetişkinlerde triseps ve subskapular DKK' lerine ek olarak biceps ve suprailiyak DKK' leri de ölçülür (105). DKK' nin ölçülebilmesi için kaliper aletine gereksinim vardır. Ölçüm tekniği ve kaliperin kullanılması pratik gerektirir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMA TÜRÜ, YASAL YÖNTEM, ORTAM VE SÜREÇ

Tek merkezli, tutum belirleme ve gözlemsel araştırma niteliğindeki bu çalışma 8 Haziran 2016 tarihinde yapılan GATA Etik Kurulu' nun 8' nci oturumunda görüşülmüş ve projenin amaç, yöntem ve yaklaşım bakımından etik ilkelere uygun olduğu onaylanmıştır. Maddi yönden desteklenmesi amacıyla kurum içi veya dışı proje desteği başvurusu yapılmamıştır. Zira gözlemsel niteliğinden dolayı araştırma amaçlı kan testi, idrar analizi veya görüntüleme tetkiki yapılmamıştır.

Ekim 2016-Mart 2017 tarihleri arasında araştırmaya alınma kriterlerine uyan hastaların, başlangıç,12.,24. haftalarda boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, triseps deri kıvrım kalınlığı, arteriyel kan basıncı, nabız ve arteriyel sertlik parametrelerinin ölçümleri yapılmıştır.

Hasta görüşmesi, bilgilendirme, gönüllü olur formunun imzalanması, ölçümlerin yapılması, veri formunun doldurulması İç Hastalıkları Kliniği' nde gerçekleştirilmiştir.

Araştırma toplam 12 ay sürmüştür, veriler Ekim 2017' de istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

3.2. KATILIMCI SEÇİMİ

Araştırma grubu; takip süresince kolay ulaşabilecek kişilerden seçilmiştir. Hastane personeli ve İç Hastalıkları Polikliniği' ne başvuran kişiler araştırma grubunu oluşturmuştur.

3.2.1. Araştırmaya Alınma Kriterleri

- 20-60 yaş arasında olmak
- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış olmak

3.2.2. Araştırmaya Alınmama Kriterleri

- Kanser ya da diğer başka mortalitesi yüksek hastalığı olanlar
- Hipertansiyon tanısı olanlar
- Tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus hastalığı olanlar
- Kalp yetmezliği hastalığı olanlar
- Kalp kapak hastalığı olanlar
- Koroner arter hastalığı olanlar
- Kalp ritm bozukluğu olan hastalar
- Akut veya kronik böbrek hastalığı olanlar
- Periferik arter hastalığı olanlar
- Beyin damar hastalığı olanlar
- Ailesel hiperkolesterolemi, ailesel kombine hiperlipidemi ve diğer kalıtsal dislipidemi hastalığı olanlar
- Hipotiroidi, hipertroidi tanısı olanlar
- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamasına engel teşkil edecek durumu olanlar
- Silah altında olanlar
- Alkol kullanma öyküsü olanlar
- Yoğun bakımda takip edilen hastalar

3.3. PROSEDÜR

Araştırmaya alınma kriterlerine uyan hastalara bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldıktan sonra, başlangıç, 12. ve 24. haftalarda boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, triseps deri kıvrım kalınlığı, arteriyel sertlik parametrelerinin ölçümleri yapılmıştır. Çalışmaya toplam 100 hasta katılmıştır. Ancak şehir değişikliği, gebelik v.b gibi durumlardan dolayı 10 hasta çalışmadan çıkartılmıştır.

Araştırmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, mevcut hastalıkları, ilaç kullanım öyküsü, sigara kullanım öyküsü olup olmadığı hasta takip formuna kaydedildi. Daha sonra boy, vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresi, triseps

deri kıvrım kalınlığı, arteriyel sertlik parametreleri ölçümleri yapıldı. Kilogram cinsinden boyun karesine bölünmesi ile (kg/m²) vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresinin kalça çevresine bölünmesiyle bel/kalça oranı hesaplandı, bütün bu veriler takip formuna işlendi. Bu veriler başlangıç, 12. ve 24.haftalarda düzenli olarak ölçülüp kaydedildi.

3.3.1. Antropometrik Ölçümler

3.3.1.1. Vücut Ağırlığı ve Boy Uzunluğu

Ağırlığı ölçülecek bireyin üzerinde kıyafetlerinden tek kat kalacak şekilde giysilerini çıkartması istenerek dijital baskül ile vücut ağırlığı tartıldı. Her ölçümden önce tartı standardize hale getirildi. Bireylerin boy uzunluğu ölçülmeden önce başlarında bulunan takıları ve ayakkabılarını çıkarmaları söylendi. Boy uzunluğunu ölçmek için terzi mezurası, düz bir zemin ile dikey bir yüzeyin (duvar, sütun, kolon vb.) kesiştiği (dik açı yaptığı) noktaya duvara sabitlendi. Boy uzunluğu ölçümü öncesinde kişilere ölçüm için doğru pozisyon tarif edildi. Doğru pozisyon; sırtın ve omuzların düz tutulduğu, bireyin yere paralel bir şekilde tam karşıya baktığı, başın, omuzların, kalçanın, baldırın ve topukların boy ölçere paralel olduğu, ayaklarını yan yana hafif açık konumda ve bacakların düz olduğu pozisyonudur. Bu pozisyonda iken bireyin başına cetvel ile saçına temas edecek şekilde mezurada karşılık gelen değer "cm" olarak kayıt edildi.

3.3.1.2. Triseps DKK

Sol kol önce dirsekten 90 derece büküldü. Akromion ve olekranon çıkıntıları arası orta nokta bulunup, işaretlendi. Kol serbest bırakılarak; katman sol elin işaret parmağı ve başparmağı ile tutuldu. Sağ el kullanılarak kaliper ile işaretli yerden ölçüm yapıldı. Ölçüm esnasında kişi ayakta dik olarak durdu. Katmanı belirlemek, triseps kasını doğru olarak saptamanın bir diğer yolu ise; dirsekte iki kondil işaret ve baş parmak ile tutulurak, el yukarı doğru kaydırılır. İşaret konulan yere ulaşılır. Daha sonra katman tutulur (Şekil 4.1).



Şekil 3.1. Triseps deri kıvrım kalınlığı ölçümü.

3.3.1.3. Bel / Kalça Oranı

Bel çevresi ölçümü için en alt kaburga kemiği ile krista iliyaka arası bulunarak, orta noktadan geçen çevre mezura ile ölçüldü. Kalça çevresi ölçümü için bireyin yan tarafında durulup, kalçanın en geniş yerinden çevre ölçümü yapıldı.

3.3.2. Arteriyel Sertlik Ölçümü

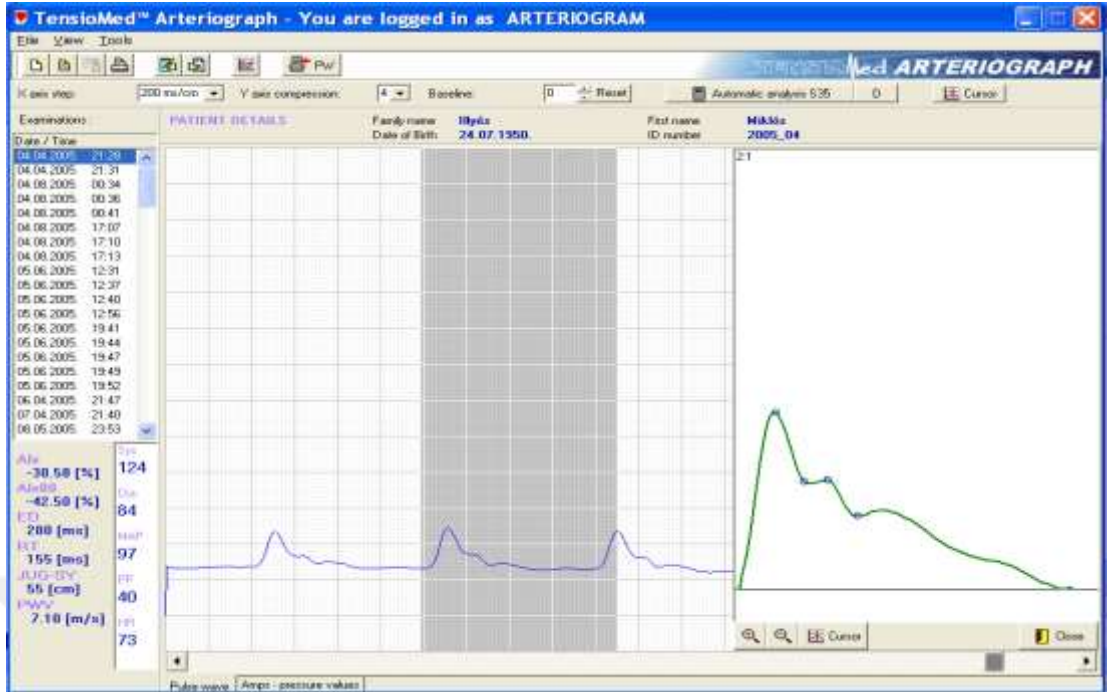
Arteriyel sertlik ölçümünde TensioMed (TensioMed Ltd. Budapeşte Macaristan) cihazı kullanıldı. Sistolik basınç, diyastolik basınç, nabız, nabız dalga hızı, güçlendirme indeksi ve santral aort basıncı ölçüldü.

3.3.2.1. Nabız Dalga Hızı, Güçlendirme İndeksi ve Santral Aort Basıncı Analizi

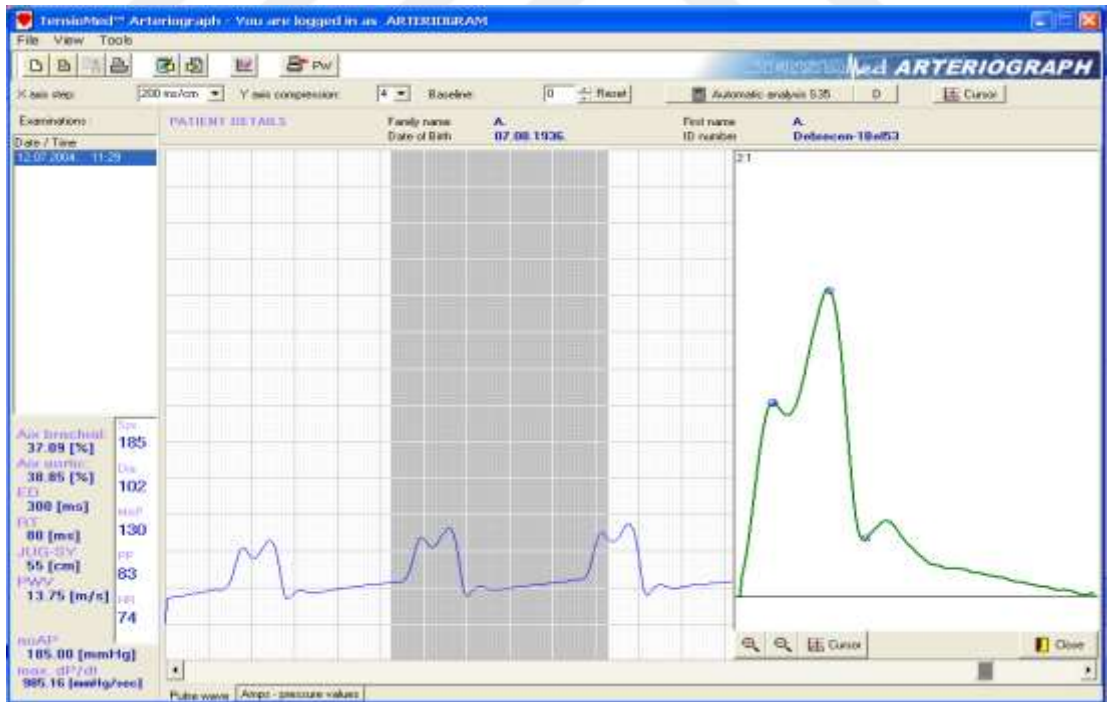
Ölçüm için hastanemiz envanterinde mevcut olan TensioMed (Budapeşte, Macaristan) marka arteriyograf cihazı kullanıldı. Hastalar en az 5 dakikalık dinlenme sonrası ve son 30 dakika içerisinde sigara ya da kafeinli içecek almamış olacak şekilde, ölçüm için ayrılmış sessiz bir odada dış

uyaranlardan uzak duracak şekilde ve yatar pozisyonda ölçüm yapıldı. Hastaların juguler çentik ve simfizis pubisi arasındaki mesafe ölçülerek ölçüm sonucu cm cinsinden cihaza kaydedildi. Ayrıca kimlik bilgileri (adı, soyadı, T.C. kimlik numarası), doğum tarihi, cinsiyet, boy, kilo, sigara içiciliği verileri de cihaza kaydedildi. Aygıt ile basınç ölçümü yapıldıktan sonra manşon o an için tespit edilen sistolik basınç değerinin üstüne şişirildi (en az 35 mmHg). Böylece tam brakial arter oklüzyonu gerçekleştirildi ve ölçüm süresi boyunca (yalnızca 8-20 saniye, ortalama 13 saniye) işlem koşulu olarak kan akımı durduruldu. Bu çok özel durumda (stop-flow condition) akımın durduğu yerde şişirilmiş manşonun üst sınırında brakial arterde bir membran oluşmaktadır. Santral basınç değişiklikleri ile erken (doğrudan, P1) ve geç (geriye akseden P2) sistol dalgaları diyastolik dalga oklüzyonun olduğu yere ulaştıklarında tıpkı atan kanın bir zara vurması gibi diafragmada sezilir hale gelmektedir. Üst kol dokusu aktarıcı bir ortam gibi akan sıvının bası etkisiyle oluşan küçük fakat sezilebilir değişiklikleri deri ve manşon sınırı boyunca manşona aktarır generalize hale gelmelerini sağlar. Bu küçük, zayıf basınç değişikliklerini arteriyografin yüksek çözünürlükteki basınç sensörleri sezebilecek güçtedir ve bunu takiben özel bir tonometre ile bunlar güçlendirilip taranmaktadır.

Tonometre aracılığıyla elde edilen sinyaller kızıl ötesi bağlantı ile bilgisayara aktarılır. Sonrasında bu dalga üzerinde analiz yapılarak sistolik basınç, diyastolik basınç, ortalama KB, nabız sayısı, nabız basıncı, NDH, Gİ ve SAB cihaz tarafından otomatik olarak türetilir. Bilgilerin işlenmesi için geliştirilen yazılım ile Gİ, NDH ve santral aort basınç değerleri basınç dalgalarıyla birlikte kaydedilir (Şekil 3.1 ve Şekil 3.2).



Şekil 3.2. TensioMed cihazı tarafından sağlıklı bireyde ölçülen normal arteriyel sertlik parametreleri.



Şekil 3.3. TensioMed cihazı tarafından aterosklerotik hastalığa sahip bireyde ölçülen anormal arteriyel sertlik parametreleri.

3.4. ANALİZ YÖNTEMİ

Tanımlayıcı istatistikler kesikli veriler için sayı (%), sürekli veriler için ortalama \pm standart sapma olarak gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro Wilk testi ile değerlendirmiştir. Karşılaştırmaya tabi tutulan parametrelerin tamamı sürekli değişken ve aynı bireylerden farklı zaman noktalarında elde edilen veriler olduğundan başlangıç, 12. ve 24. haftalardaki farklar, tekrarlı ölçümler ANOVA testi kullanılarak test edildi. Başlangıç, 12. ve 24. haftalarda kaydedilen ölçümlerin bireyin kendi içinde tutarlılığı Cohen'in kappa değerini hesaplayarak değerlendirildi. Başlangıç, 12. ve 24. haftalarda ölçülen değişkenlerin üç noktadaki değişim özelliklerinin birbiriyle korelasyonunu test etmek için doğrusal karma etki modelleri kullanılarak sınıf içi korelasyon katsayıları hesaplandı. Bu modelde küresellik Mauchly testi ile değerlendirildi. Küresellik varsayımının ihlal edilmediği durumda tekrarlayan ölçümler faktörü dikkate alındı. Küreselliğin ihlal edildiği durumda Greenhouse-Geisser ($\epsilon \leq 0.75$) veya Huynh-Feldt ($\epsilon > 0.75$) testleri ile düzeltilmiş faktörler dikkate alındı. Tekrarlı ölçümler ANOVA testi için $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Cohen'in kappa değeri derecelendirme sınıflaması Tablo 4.3'te, sınıf içi korelasyon katsayısı derecelendirme sınıflaması ise Tablo 4.5'te gösterilmiştir. Veri analizi SPSS 22.0 paket programıyla yapıldı. Grafik ve tablolar için SPSS ve Microsoft Office 2016 Excel grafik araçlarından yararlanıldı.

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ VE TANITICI BULGULAR

Çalışmaya toplam 90 hasta katılmıştır. Hastaların %57,8'i (n:52) erkek, %42,2'si (n:38) kadın bireylerden oluşmaktaydı. Hastaların ortalama yaşları 34,32±9,5 yıl idi. Ortalama eğitim süreleri 14,01±2,1 yıl, ortalama boy 169±8,9 cm idi.

Çalışmaya katılanların %23,3'ü (n:21) sigara kullanmakta iken %76,7'si (n:69) sigara kullanmamaktaydı.

Hastaların genel özellikleri ve tanıtıcı bulguları Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Genel özellikleri ve tanıtıcı bulgular.

| | Toplam (n=90) |
|------------------------------|---------------|
| | Ortalama±SS, |
| Yaş (yıl) | 34,32±9,5 |
| Cinsiyet* E, % | 52 (57,8) |
| K, % | 38 (42,2) |
| Eğitim (yıl) | 14,01±2,1 |
| Boy (cm) | 169±8,9 |
| Sigara* Kullanılan, % | 21 (23,3) |
| Kullanmayan, % | 69 (76,7) |

* Değerler n (%) olarak gösterilmiştir.
E: Erkek, K: Kadın, SS: Standart sapma

Başlangıç, 12. ve 24. haftalarda ölçülen boy, vücut ağırlığı, vücut kütle indeksi (VKİ), bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, triceps deri kıvrım kalınlığı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, nabız, aortik güçlendirme indeksi, brakial güçlendirme indeksi, santral aortik basınç ve nabız dalga hızı ANOVA analizi için gerekli olan şartları sağlayacak şekilde yaklaşık normal dağılım gösterdi.

4.2. ARAŞTIRMA PARAMETRELERİNDE ÜÇ ARDIŞIK ZAMAN NOKTASINDA OLUŞAN DEĞİŞİKLİKLERİN HESAPLANMASI

Tekrarlı ölçümler ANOVA testi ile hesaplanan değişiklikler Tablo 4.2'de verilmiştir.

4.2.1 Vücut Ağırlığı

Mauchyl testi küresellik varsayımının ihlal edildiğini gösterdi, $\chi^2(2) = 76.77$, $p < 0.001$; bundan dolayı, serbestlik dereceleri Greenhouse-Geisser küresellik tahminleri kullanılarak düzeltildi ($\epsilon = 0.63$). Bu durumda, ardışık üç ölçümde vücut ağırlığının anlamlı olarak değiştiği hesaplandı, $F(1.26, 112.5) = 4.60$, $p = 0.026$. Başlangıç ortalama vücut ağırlığı değeri 12. hafta ve 24. haftada hesaplanan ortalama vücut ağırlığı değerlerinden yüksekti (sırasıyla; $p = 0,033$ ve $p = 0,046$). 12. haftada hesaplanan vücut ağırlığı ile 24. haftada hesaplanan ortalama vücut ağırlığı benzerdi ($p = 0.398$) (Tablo 4.2).

4.2.2. Vücut Kitle İndeksi

Mauchyl testi küresellik varsayımının ihlal edildiğini gösterdi, $\chi^2(2) = 79.47$, $p < 0.001$; bundan dolayı, serbestlik dereceleri Greenhouse-Geisser küresellik tahminleri kullanılarak düzeltildi ($\epsilon = 0.63$). Bu durumda, ardışık üç ölçümde vücut kitle indeksinin anlamlı olarak değiştiği hesaplandı, $F(1.25, 111.6) = 4.52$, $p = 0.028$. Başlangıç ortalama vücut kitle indeksi değeri 12. hafta ve 24. haftada hesaplanan ortalama vücut kitle indeksi değerlerinden yüksekti (sırasıyla; $p = 0,035$ ve $p = 0,037$). 12. haftada hesaplanan vücut ağırlığı ile 24. haftada hesaplanan ortalama vücut ağırlığı benzerdi ($p = 0.425$) (Tablo 4.2).

4.2.3. Bel Çevresi

Mauchyl testi küresellik varsayımının ihlal edildiğini gösterdi, $\chi^2(2) = 23.12$, $p < 0.001$; bundan dolayı, serbestlik dereceleri Huynh-Feldt küresellik tahminleri kullanılarak düzeltildi ($\epsilon = 0.81$). Bu durumda, ardışık üç ölçümde bel

çevresinin anlamlı olarak değiştiği hesaplandı, $F(1.65, 146.9)=4.08$, $p =0.026$. Başlangıç ortalama bel çevresi değeri 12. Haftada hesaplanan ortalama bel çevresi değerlerinden yüksekti ($p=0,014$). 12. haftada hesaplanan bel çevresi ile 24. haftada hesaplanan ortalama bel çevresi benzerdi ($p=0.257$) (Tablo 4.2).

4.2.3. Kalça Çevresi

Mauchyl testi küresellik varsayımının ihlal edildiğini gösterdi, $\chi^2(2) = 10.91$, $p=0.004$; bundan dolayı, serbestlik dereceleri Huynh-Feldt küresellik tahminleri kullanılarak düzeltildi ($\epsilon=0.91$). Bu durumda, ardışık üç ölçümde kalça çevresinin anlamlı olarak değişmediği hesaplandı, $F(1.83, 159.4)=2.50$, $p =0.090$ (Tablo 4.2).

4.2.4. Bel/Kalça Oranı

Mauchyl testi küresellik varsayımının ihlal edildiğini gösterdi, $\chi^2(2) = 9.69$, $p=0.008$; bundan dolayı, serbestlik dereceleri Huynh-Feldt küresellik tahminleri kullanılarak düzeltildi ($\epsilon=0.92$). Bu durumda, ardışık üç ölçümde bel/kalça oranının anlamlı olarak değişmediği hesaplandı, $F(1.85, 164.4)=0.75$, $p =0.466$ (Tablo 4.2).

4.2.5. Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı

Mauchyl testi küresellik varsayımının ihlal edilmediğini gösterdi, $\chi^2(2) = 3.55$, $p=0.170$. Ardışık üç ölçümde triseps deri kıvrım kalınlığının anlamlı olarak değişmediği hesaplandı, $F(2, 88)=3.0$, $p =0.055$; Wilk's $\Lambda = 0.936$, partial $\eta^2 =.064$ (Tablo 4.2).

4.2.6. Sistolik Kan Basıncı

Mauchyl testi küresellik varsayımının ihlal edildiğini gösterdi, $\chi^2(2) = 22.21$, $p<0.001$; bundan dolayı, serbestlik dereceleri Huynh-Feldt küresellik

tahminleri kullanılarak düzeltildi ($\epsilon=0.83$). Bu durumda, ardışık üç ölçümde sistolik kan basıncının anlamlı olarak değişmediği hesaplandı, $F(1.66, 147.89)=0.29$, $p =0.708$ (Tablo 4.2).

4.2.6. Diyastolik Kan Basıncı

Mauchyl testi küresellik varsayımının ihlal edildiğini gösterdi, $\chi^2(2) = 18.25$, $p<0.001$; bundan dolayı, serbestlik dereceleri Huynh-Feldt küresellik tahminleri kullanılarak düzeltildi ($\epsilon=0.86$). Bu durumda, ardışık üç ölçümde diyastolik kan basıncının anlamlı olarak değişmediği hesaplandı, $F(1.71, 152.49)=2.89$, $p =0.067$ (Tablo 4.2).

4.2.7. Nabız

Mauchyl testi küresellik varsayımının ihlal edilmediğini gösterdi, $\chi^2(2) = 0.92$, $p=0.632$. Ardışık üç ölçümde nabızın anlamlı olarak değişmediği hesaplandı, $F(2, 178)=0.78$, $p =0.458$ (Tablo 4.2).

4.2.8. Aortik Güçlendirme İndeksi

Mauchyl testi küresellik varsayımının ihlal edildiğini gösterdi, $\chi^2(2) = 12.65$, $p=0.002$; bundan dolayı, serbestlik dereceleri Huynh-Feldt küresellik tahminleri kullanılarak düzeltildi ($\epsilon=0.90$). Bu durumda, ardışık üç ölçümde aortik güçlendirme indeksinin anlamlı olarak değişmediği hesaplandı, $F(1.80, 159.92)=0.36$, $p =0.677$ (Tablo 4.2).

4.2.9. Brakial Güçlendirme İndeksi

Mauchyl testi küresellik varsayımının ihlal edildiğini gösterdi, $\chi^2(2) = 21.86$, $p<0.001$; bundan dolayı, serbestlik dereceleri Huynh-Feldt küresellik tahminleri kullanılarak düzeltildi ($\epsilon=0.83$). Bu durumda, ardışık üç ölçümde brakial güçlendirme indeksinin anlamlı olarak değişmediği hesaplandı, $F(1.67, 148.28)=0.14$, $p =0.831$ (Tablo 4.2).

4.2.10. Santral Aortik Basınç

Mauchyl testi küresellik varsayımının ihlal edildiğini gösterdi, $\chi^2(2) = 12.19$, $p=0.002$; bundan dolayı, serbestlik dereceleri Huynh-Feldt küresellik tahminleri kullanılarak düzeltildi ($\epsilon=0.90$). Bu durumda, ardışık üç ölçümde santral aortik basıncın anlamlı olarak değişmediği hesaplandı, $F(1.80, 160.57)=2.85$, $p =0.066$ (Tablo 4.2).

4.2.11. Nabız Dalga Hızı

Mauchyl testi küresellik varsayımının ihlal edildiğini gösterdi, $\chi^2(2) = 8.78$, $p=0.012$; bundan dolayı, serbestlik dereceleri Huynh-Feldt küresellik tahminleri kullanılarak düzeltildi ($\epsilon=0.93$). Bu durumda, ardışık üç ölçümde santral aortik basıncın anlamlı olarak değişmediği hesaplandı, $F(1.86, 165.80)=2.14$, $p =0.124$ (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların başlangıç, 12. ve 24.haftalardaki ölçümleriyle elde edilen parametreler

| | Başlangıç | 12. Hafta | 24. Hafta | <i>p</i> |
|--|----------------|----------------|----------------|--------------|
| (n:90) | Ortalama±SS, | Ortalama±SS, | Ortalama±SS, | |
| Vücut ağırlığı (kg) | 74,27 (13,56) | 72,49 (15,18) | 73,56(13,94) | 0,026 |
| Vücut kitle indeksi (kg/m ²) | 25,95 (3,95) | 25,35 (4,77) | 25,70 (4,14) | 0,028 |
| Bel çevresi (cm) | 89,27 (11,06) | 88,49 (11,05) | 88,67(11,14) | 0,026 |
| Kalça çevresi (cm) | 100,10 (7,33) | 99,60 (7,39) | 99,69 (7,54) | 0,090 |
| Bel /kalça oranı | 0,8902 (0,72) | 0,8869 (0,71) | 0,8879 (0,72) | 0,466 |
| Triseps DKK (mm) | 24,70 (6,40) | 24,10 (5,87) | 24,06 (6,04) | 0,060 |
| SKB (mmhg) | 114,65 (11,52) | 114,76 (11,08) | 115,46 (14,50) | 0,708 |
| DKB (mmhg) | 68,96 (10,40) | 66,90 (7,20) | 67,66 (8,10) | 0,067 |
| Nabız (/dk) | 71,41 (9,74) | 71,60 (9,16) | 72,41 (9,38) | 0,458 |
| Gla (%) | 14,94 (15,29) | 14,19 (12,08) | 14,12 (12,20) | 0,677 |
| Glb (- %) | -44,814(29,74) | -45,401(23,00) | -45,88(24,42) | 0,831 |
| SAB (mmhg) | 104,80(11,66) | 104,14 (12,30) | 106,01(13,24) | 0,066 |
| NDH (m/s) | 7,54(1,05) | 7,46 (1,11) | 7,62 (1,25) | 0,124 |

DKK:Deri kıvrım kalınlığı, SKB:Sistolik kan basıncı, DKB:Diyastolik kan basıncı, NDH: Nabız dalga hızı, SAB: Santral aort basıncı, Gla: Güçlendirme indeksi aortik, Glb: Güçlendirme indeksi brakial, SS: Standart sapma

4.3. ÜÇ ZAMAN NOKTASINDA HESAPLANAN DEĞERLERİN KENDİ İÇİNDE GÜVENİLİRLİĞİNİN HESAPLANMASI

Her bir parametreye ait üç zaman noktasında elde edilen veriler kendi içinde tutarlılık açısından güvenilirlik testine tabi tutuldu ve Cohen'in kappa katsayısı hesaplandı. Tablo-4.3'te gösterildiği şekilde yorumlandı (110).

Tablo 4.3. Cohen' in kappa katsayısı yorumlanması

| Cohen'in kapa katsayısı | Uyum |
|-------------------------|--|
| 0.81-1.00 | Çok iyi düzeyde uyum olması |
| 0.61-0.80 | İyi düzeyde uyum olması |
| 0.41-0.60 | Orta düzeyde uyum olması |
| 0.21-0.40 | Zayıf düzeyde uyum olması |
| 0.01-0.20 | Önemsiz düzeyde uyum olması |
| < 0.01 | Şansa bağlı olabilecek uyumdan daha kötü uyum olması |

Vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, triseps deri kıvrım kalınlığı, sistolik kan basıncı, nabız, aortik güçlendirme indeksi, brakial güçlendirme indeksi ve nabız dalga hızı değişkenlerinin üç farklı ölçümde uyumu çok iyi düzeyde hesaplanmıştır. Diyastolik kan basıncının üç farklı ölçümdeki uyumu ise iyi düzeyde hesaplanmıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Aynı bireyde ölçülen değişkenler için sınıf içi korelasyon katsayıları.

| Parametreler | Cohen'in kappa katsayısı |
|-----------------|--------------------------|
| VA | 0,973 |
| VKİ | 0,965 |
| Bel Çevresi | 0,990 |
| Kalça Çevresi | 0,984 |
| Bel/Kalça Oranı | 0,976 |
| Triseps DKK | 0,967 |
| SKB | 0,826 |
| DKB | 0,787 |
| Nabız | 0,859 |
| Gİa | 0,879 |
| Gİb | 0,890 |
| SAB | 0,930 |
| NDH | 0,923 |

VA: Vücut ağırlığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, DKK: Deri kıvrım kalınlığı, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, NDH: Nabız dalga hızı, SAB: Santral aort basıncı, Gİa: Güçlendirme indeksi aortik, Gİb: Güçlendirme indeksi brakial.

4.4. DOĞRUSAL KARMA ETKİ MODELİ İLE VKİ' NİN DİĞER ARAŞTIRMA PARAMETRELERİYLE KORELASYONUNUN HESAPLANMASI

Doğrusal karma etki modelleri uzunlamasına çalışmaların analizinde kullanılır (111). Bir parametrenin zaman boyunca elde edilen ölçümlerinin eş zamanlı ölçülen başka bir parametreye ait değerlerle korelasyon gösterip göstermediğini test etmek için oldukça etkin bir yoldur.

Mevcut araştırmada başlangıç, 12. hafta ve 24. haftalarda elde edilen vücut kitle indeksi rakamlarının araştırmada incelenen diğer parametrelerde meydana gelen değişiklikler ile korelasyonu incelenmiştir. Bunun için olgular arasındaki varyans değeri toplam varyans değerine bölünerek ICC (Intraclass correlation coefficient) hesaplanmıştır (112). ICC değerlerinin nasıl yorumlanacağı Tablo 4.5' te verilmiştir.

Tablo 4.5. Sınıf içi korelasyon katsayılarının yorumlanması.

| ICC | Güvenilirlik |
|-----------|--------------|
| >0,90 | Mükemmel |
| 0,75-0,90 | İyi |
| 0,5-0,75 | Orta |
| <0,50 | Zayıf |

ICC: Sınıf içi korelasyon katsayısı (intraclass correlation coefficient)

Buna göre ilk olarak VKİ ile arteriyel sertlik parametreleri arasındaki korelasyona bakıldı. VKİ ile santral aortik basınç, aortik güçlendirme indeksi, brakial güçlendirme indeksi ve nabız dalga hızı arasındaki korelasyon iyi derece olarak hesaplanmıştır.

VKİ ile arteriyel sertlik parametrelerinin korelasyonu Tablo 4.5'te özetlenmiştir. Korelasyonların grafik olarak yansımaları da Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6. VKİ ile arteriyel sertlik parametrelerinin korelasyonu

| | Varyans | Tahmin | Standart hata | ICC |
|------------|----------------------|--------|---------------|-------|
| SAB | Tekrarlayan ölçümler | 1,90 | 0,20 | 0,882 |
| | Intercept (Sabit) | 14,30 | 2,29 | |
| G1a | Tekrarlayan ölçümler | 1,90 | 0,20 | 0,893 |
| | Intercept (Sabit) | 15,82 | 2,48 | |
| G1b | Tekrarlayan ölçümler | 1,90 | 0,20 | 0,892 |
| | Intercept (Sabit) | 15,71 | 2,47 | |
| NDH | Tekrarlayan ölçümler | 1,82 | 0,19 | 0,880 |
| | Intercept (Sabit) | 13,40 | 2,14 | |

SAB: Santral aort basıncı, G1a: Güçlendirme indeksi aortik, G1b: Güçlendirme indeksi brakial, NDH: Nabız dalga hızı, ICC: Sınıf içi korelasyon katsayısı



Şekil 4.1. VKİ ile arteriyel sertlik parametrelerinin korelasyon grafikleri

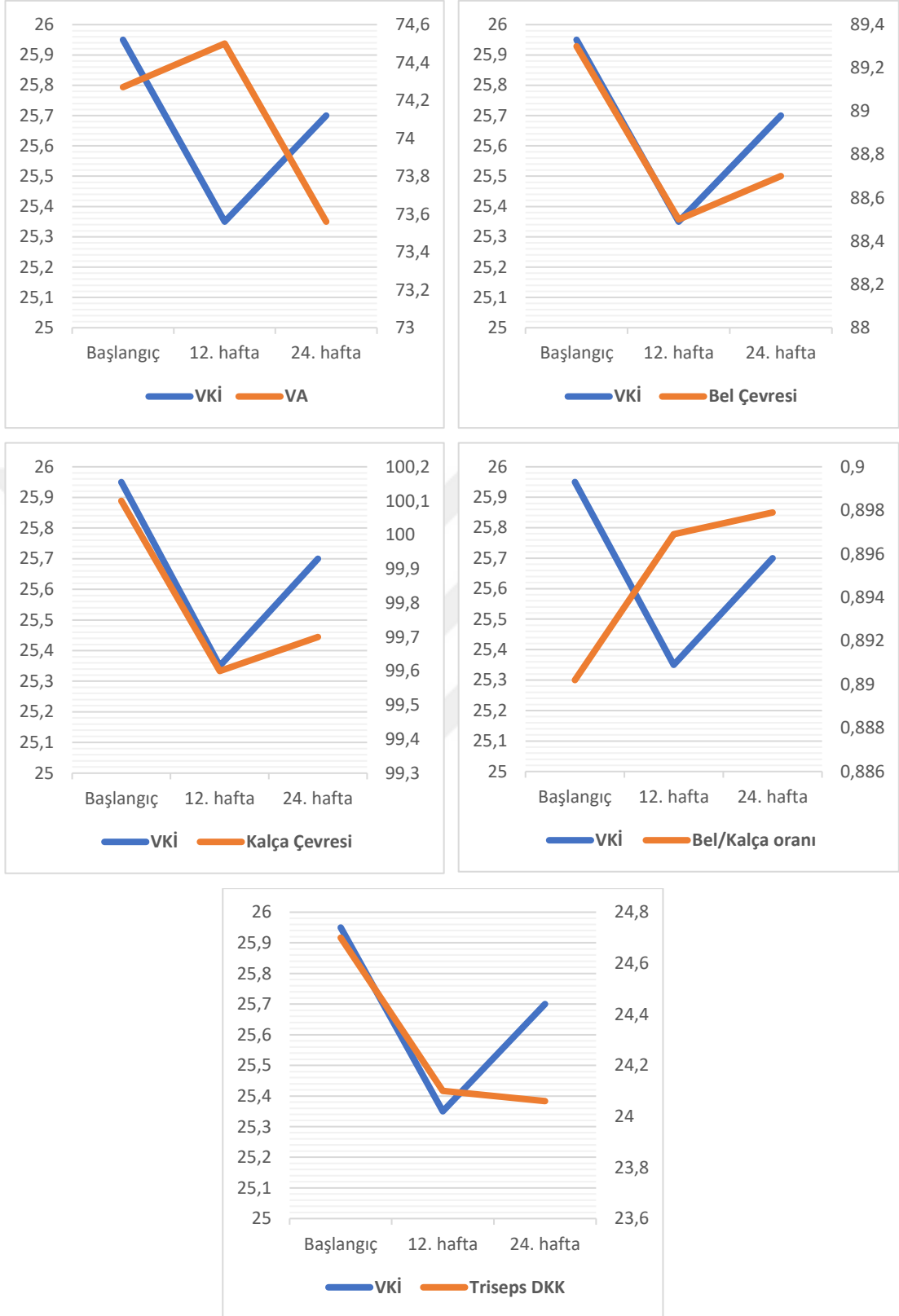
VKİ ile antropometrik ölçümler arasındaki korelasyona bakıldı. Vücut ağırlığı ile VKİ arasındaki korelasyon mükemmel derece; bel çevresi, bel/kalça oranı ve triceps deri kıvrım kalınlığı ile VKİ arasındaki korelasyon iyi derece olarak hesaplanmıştır.

VKİ ile antropometrik ölçümlerin korelasyonu Tablo 4.6'da özetlenmiştir. Korelasyonların grafik olarak yansıması da Şekil 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. VKİ ile antropometrik ölçümlerin korelasyonu

| | Varyans | Tahmin | Standart hata | ICC |
|------------------------|----------------------|---------------|----------------------|------------|
| Vücut ağırlığı | Tekrarlayan ölçümler | 0,01 | 0,00 | 0,999 |
| | Intercept (Sabit) | 7,49 | 1,12 | |
| Bel çevresi | Tekrarlayan ölçümler | 1,89 | 0,20 | 0,897 |
| | Intercept (Sabit) | 16,45 | 2,55 | |
| Kalça çevresi | Tekrarlayan ölçümler | 1,87 | 0,20 | 0,703 |
| | Intercept (Sabit) | 4,43 | 0,78 | |
| Bel/kalça oranı | Tekrarlayan ölçümler | 1,95 | 0,21 | 0,864 |
| | Intercept (Sabit) | 12,36 | 2,02 | |
| Triseps DKK | Tekrarlayan ölçümler | 1,89 | 0,20 | 0,840 |
| | Intercept (Sabit) | 9,91 | 1,65 | |

DKK: Deri kıvrım kalınlığı, ICC: Sınıf içi korelasyon katsayısı



Şekil 4.2. VKİ ile antropometrik ölçümlerin korelasyon grafikleri

Son olarak ise VKİ ile vital bulguların arasındaki korelasyon hesaplandı.

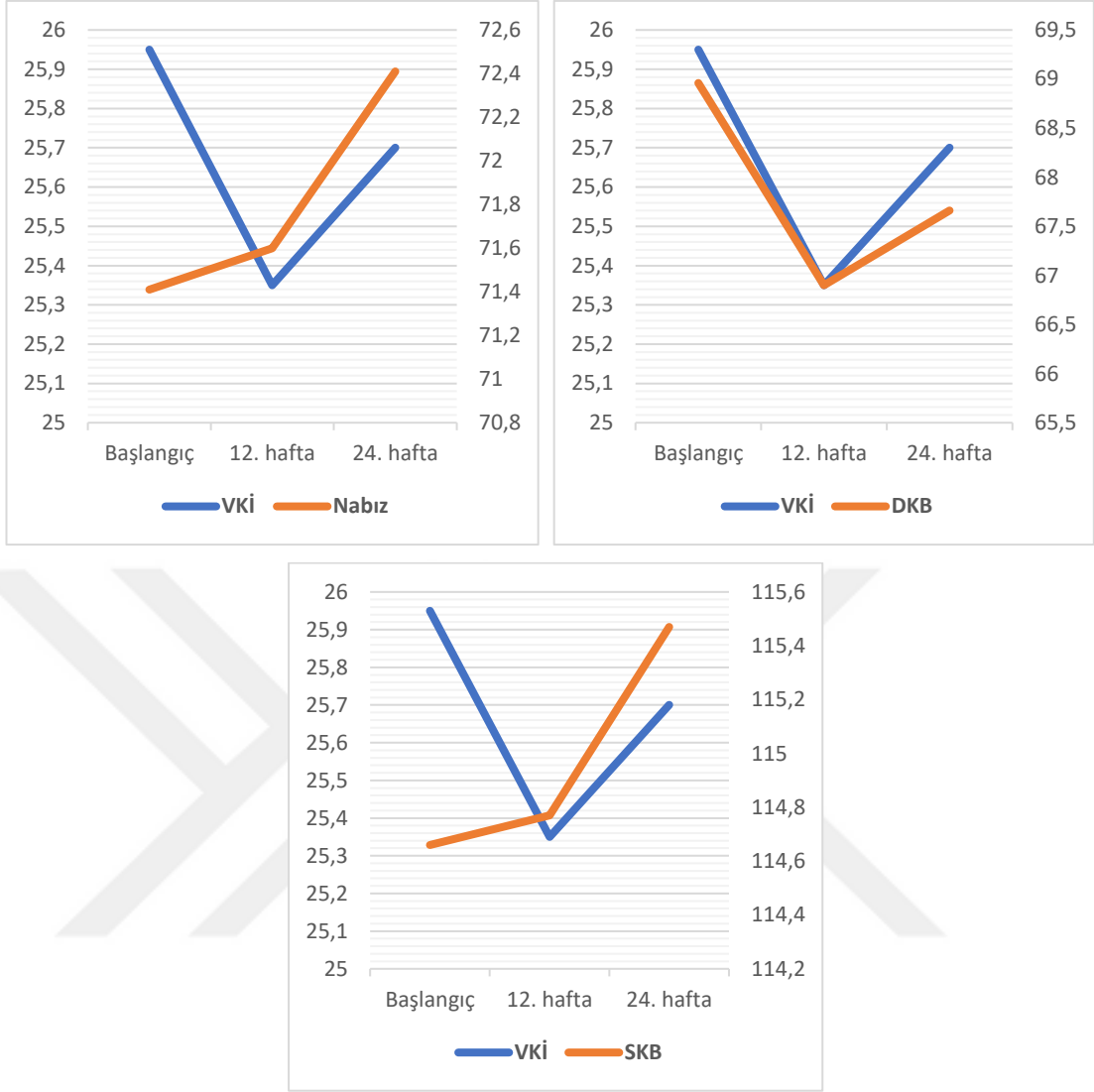
VKİ ile nabız, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı arasındaki korelasyon iyi derece olarak hesaplanmıştır.

VKİ ile vital bulguların korelasyonu ise Tablo 4.7’de özetlenmiştir. Korelasyonların grafik olarak yansımaları da Şekil 4.3’te gösterilmiştir.

Tablo 4.8. VKİ ile vital bulguların korelasyonu

| | Varyans | Tahmin | Standart hata | ICC |
|--------------|----------------------|---------------|----------------------|------------|
| Nabız | Tekrarlayan ölçümler | 1,89 | 0,20 | 0,897 |
| | Intercept (Sabit) | 16,45 | 2,55 | |
| SKB | Tekrarlayan ölçümler | 1,89 | 0,20 | 0,894 |
| | Intercept (Sabit) | 15,94 | 2,49 | |
| DKB | Tekrarlayan ölçümler | 1,89 | 0,20 | 0,895 |
| | Intercept (Sabit) | 16,19 | 2,52 | |

SKB:Sistolik kan basıncı, DKB:Diyastolik kan basıncı, ICC: Sınıf içi korelasyon katsayısı



Şekil 4.3. VKİ ile vital bulguların korelasyon grafikleri

5. TARTIŞMA

Kalp damar hastalıkları, tüm dünyada ölüm ve hastalık oranlarının başta gelen nedenleri arasında yer alır ve en önemli sağlık sorunlarından biridir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2016 yılında kalp damar hastalıklarına bağlı ölüm, tüm ölümlerin %31' ini oluşturmaktadır (1). Türkiye İstatistik Kurumunun ölüm verilerine göre de ülkemizdeki ölüm nedenleri arasında da en başta kalp damar hastalıkları yer almaktadır (3).

Obezite tüm dünyada salgın boyutunda her geçen yıl artış göstermektedir. 1980 yılından beri 2 kattan fazla artış olmuştur. Ülkemizde de obezite sıklığı giderek artmaktadır. TURDEP çalışmalarına göre 1998' de %22 olan obezite sıklığı 2010 yılında %31 olmuştur (5,6).

Oranlar bu şekilde yüksek olduğu için her geçen gün kalp damar hastalıkları risk faktörlerine, erken tanı yöntemlerine ve tedavilerine yönelik yeni gelişmeler kaydedilmektedir.

Girişimsel olmayan tıbbi teknolojideki ilerlemeler, kalp ve damar hastalıklarının erken döneminde saptanmasını sağlayan arteriyel sertlik parametrelerinin varlığını ortaya koymuştur (19). Bu parametreler, araştırma ve klinik kullanım için önem kazanmıştır.

Obezitenin, kalp ve damar hastalıkları açısından değiştirilebilir en önemli risk faktörlerinden biri olduğu gösterilmiştir (33). Günümüzde ise yetişkinlerde obezite varlığının en yararlı ve pratik göstergesi olan vücut kitle indeksi kullanılmaktadır.

Klinik pratikte kullanımı giderek artan arteriyel sertlik parametrelerinin antropometrik ölçümlerle karşılaştırılmasına ait literatürde fazla çalışma bulunmamakla beraber, çalışmamızdaki gibi en önemli antropometrik ölçüm parametresi olan VKİ' deki değişimlerle birlikte arteriyel sertlik parametreleri arasındaki ilişkiyi konu alan benzer çalışmalar da çok azdır.

Araştırmamızda vücut kitle indeksindeki değişimler ile arteriyel sertlik parametreleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışma taslağımız, Ekim 2016-Mart 2017 tarihleri arasında araştırmaya alınma kriterlerine uyan 20-60 yaş arası sağlıklı toplam 90 bireyden üç farklı zaman diliminde elde edilen verilerinin incelenmesinden oluşmaktadır.

Arteriyel sertleşmeyi değerlendirmek için farklı yaklaşımlar mevcuttur. Arteriyel sertlik indeksi olan nabız dalga hızı altın standart olarak değerlendirilmektedir. NDH' nin pek çok kalp damar hastalık olayını öngörmeye en güçlü parametre olduğu pek çok çalışmada doğrulanmıştır (87,113). Yapılan son çalışmalarda ise güçlendirme indeksi ve santral aortik basınç parametrelerinin de KVH riski belirlemede NDH kadar etkili olduğu gösterilmiştir.

2010 yılında ' Arteriyel Sertlik İçin Normal Değerleri Belirleme Topluluğu' tarafından arteriyel sertlik parametrelerinin referans değerlerini oluşturmak için bir çalışma yapılmıştır (114). Avrupa' nın 13 farklı merkezinden toplam 1455 sağlıklı birey çalışmaya alınmıştır. Yapılan bu çalışmada 30-39 yaşlar arası normotansif bireyler için NDH ortalama değeri 6,5 m/sn olarak bulunmuştur. Bizim çalışma grubumuzun ise yaş ortalaması 34,32 yıl, NDH ortalaması ise başlangıçtaki ölçümde 7,54 m/sn, 12. haftadaki ölçümde 7,46 m/sn ve 24. haftadaki ölçümde 7,62 m/sn olarak bulunmuştur.

Arteriyel sertlik parametreleri, KDH ölüm oranı ve morbiditesi için bağımsız belirleyicilerdir (115,116). Willum Hansen ve ark. larının genel toplumu değerlendirdikleri epidemiyolojik bir çalışmada, nabız dalga hızı artışının genel toplumda KDH gelişim riski ve ölüm oranı artışı ile birlikteliğini göstermişlerdir (115). Framingham kalp çalışmasında da nabız dalga hızı değeri yüksek saptanan bireylerde KD olay gelişimi riskinin ve ölüm oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (116). Vlachopoulos ve ark. ları toplam 5488 vakayı içeren 11 çalışmanın metaanalizini yapmışlar ve santral aort basıncında 10 mmHg artışın ve güçlendirme indeksinde %10 artışın KD hastalıklarına bağlı ölüm oranı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (87).

Sengstock ve ark. larının yaptıkları bir çalışmada, nabız dalga hızı ile yaş, sistolik kan basıncı, diyabet varlığı ve obezitenin belirteci olarak alınan VKİ arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (79). Yaptığımız çalışma, sağlık bireylerden oluşmuştur. Çalışmamızda antropometrik ölçümler daha geniş olarak incelenmiş olup, VKİ' nin nabız dalga hızı yanı sıra Gİa, Gİb ve SAB ile de pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Pek çok çalışma antropometrik ölçümlerin obez popülasyonlarda arteriyel sertlik ile ilişkisini cinsiyetler arasındaki belirgin farklılıklarla birlikte göstermiştir (117,118). Ancak sağlıklı popülasyonda bu tarz bilgilere dair çok az veri bulunmaktadır. Sağlıklı popülasyonda arteriyel sertlik ve antropometrik ölçümler arasındaki ilişkiyi incelemiş yalnız birkaç çalışma bulunmakla birlikte bunların sonuçları tutarsız bulunmuştur (119–121). Wykretowicz ve ark. ları VKİ ve total vücut yağ kitlesinin augmentasyon indeksi ve nabız basıncı ile ilişkisini incelemiş, VKİ' nin arteriyel sertlik için iyi bir gösterge olmadığını bulmuştur (119). Tam aksine Wildman ve ark. larının bulgularına göre VKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı üçü birlikte, arteriyel sertleşmenin doğrudan göstergesi olan NDH ile güçlü bir korelasyona sahiplerdi (120). Ayrıca Maher ve ark. larının yapmış olduğu çalışmada ise antropometrik ölçümlerden hiçbiri Gİ ile ilişkili değildi (122). Ek olarak çalışmaların hiçbiri cinsiyet farklılıklarını dikkate almamıştır. Bizim çalışmamızda da birçok çalışmada olduğu gibi cinsiyet farklılığı dikkate alınmadı ve VKİ ile arteriyel sertlik parametreleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı.

Budimir ve ark. ları tarafından yapılan 152' si (%43) erkek ve 200' ü (%56) premenopoz kadın toplamda 352 sağlıklı birey katılımlı çalışma; VKİ, bel çevresi ve bel/kalça oranı değerlerini kadınlarda ve VKİ değerini ise erkeklerde arteriyel sertlik göstergesi olarak kullanılacak belirteçler olarak önermektedir (123). Bizim çalışmamızda cinsiyet ve kadınlarda menapoz öncesi, sonrası ayrımı yapılmamış olup VKİ, arteriyel sertlik parametresi korelasyon iyi derece olarak hesaplanmış, önemli bir arteriyel sertlik göstergesi olduğu sonucuna varılmıştır.

Ping ve ark. larının yapmış olduğu 10 çalışmayı içeren (aşırı kilolu, obez 1124 birey ve kontrol grubu, sağlıklı 1884 birey) metaanalizde; obez, aşırı kilolu bireylerde; HT, KDH ve diyabetin bariz etkileri dışlanarak, özellikle NDH ve Gİ değerlerinde anlamlı artış saptanmıştır (124). Bizim alışmamızda da VKİ ile arteriyel sertlik parametreleri arasındaki iyi korelasyon bu sonuca ulaşmamızı sağlamıştır.

Pek çok epidemiyolojik alışma VKİ ile NDH arasında pozitif ilişki göstermiş, ilişkinin yaş ve kan basıncından bağımsız olduğu ve çocukluktan itibaren belirginleştiği bulunmuştur (120,125,126).

Petersen ve ark. larının 20 çalışma içeren metaanalizinde, 1259 katılımcının verileri kullanılarak, ortalama bir kilo kaybı (%8) ile NDH' nin dıřtđđđ gösterilmiştir (127). Bu metaanalizler diyet ve yaşam tarzı değişikliği ile ulaşılan orta düzey kilo kaybının (%8), KDH ilişkili mortalitenin sağlam indirek göstergesi olarak kullanılan arteriyel sertlik parametresi NDH' yi iyileştirdiğini göstermiştir. Başlangıçta %10' dan fazla kilo kaybının NDH' de yaklaşık 0.8 m/s'lik iyileşmeyle ilişkili olduğu bulunmuştur (127). Başka bir metaanalizde, 1m/s daha yavaş NDH ile kalp damar hastalık olay riski %14 azalmıştır (87). Ek olarak sistolik ve diastolik kan basıncındaki değişimler de NDH' deki değişimle korelasyon göstermiştir. Ancak bu metaanalizde kilo kaybıyla arteriyel sertliğin diğer parametreleri olan Gİ ve SAB' da belirgin bir değişme olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda VKİ ile NDH, Gİ ve SAB arasındaki korelasyon iyi derecede hesaplanmıştır. NDH açısından yapılan çalışmayla uyumlu olduğu, Gİ ve SAB açısından ise uyumsuz olduğu görülmüştür. Sonuçta, kilo kaybının damar sağlığını iyileştirmek için etkin bir yöntem olduğu gösterilmiştir.

Weisbrod ve ark. larının çalışmasında yüksek yağ, yüksek sükroz içeren diyetle beslenen ve 1 ay içinde VKİ' si bariz şekilde yükselen farelerin NDH' si 2,4 kat artmıştır (128). Kilo kaybı sonucu NDH azalması vasküler remodelingde ve inflamasyon moleküllerinde azalmayla da açıklanabilir. Weisbrod ve ark. larının çalışmasında 2 ay boyu yüksek kalorili beslenme sonrası en büyük NDH yükselmesi izlenmiş ve buna endotelial nitrik oksit

fonksiyonunda azalma eşlik etmiştir. Ek olarak ekstraselüler matriksin çapraz bağlanmasını artıran doku transglutaminaz 2 enzimi aktivitesinde artış gözlenmiştir (128). Normal diyet alan fareler vücut ağırlığının %12,5'ini 2 hafta içinde kaybederek normal ağırlığına dönmüştür. NDH ise 2 ay içinde normal kontrol değerlerine dönmüştür. Diyetin normalleşmesinden sonra inflamasyon gen ekspresyonu normale dönmüş ve ekstraselüler matriksteki çapraz bağlarda azalma gözlenmiştir. Buna göre obezite, vasküler remodeling ve inflamasyon molekülleri artışı ve endotelial fonksiyonda değişme aracılığıyla arteriyel sertleşmeye yol açmaktadır.

Çalışmamızda bazı sınırlılıklar vardır. En önemli sınırlama, çalışmaya alınan birey sayısının az olmasıdır. Çalışmanın gücünü arttırmak için hasta sayısı artırılabilirdi. Çalışmamız daha geniş bir popülasyondan yapılması planlanacak çalışmanın ön verisi olması açısından yeterli görülebilir.

Çalışmamızda takipler üçer ay aralıklarla yapılmıştır. Takip aralıkları altı ya da on iki ay olarak yapıp daha anlamlı sonuçlar elde edilebilirdi.

Kan şekeri, lipidler, inflamasyon belirteçleri gibi biyokimyasal verilerin eklenmemiş olması diğer bir sınırlamadır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; sağlıklı hastalarda gerçekleştirilen çalışmamız, hasta gruplarında ve diğer sağlıklı bireylerde yapılmış olan benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında, vücut kitle indeksi ve arteriyel sertlik parametreleri ilişkisinin söz konusu diğer araştırmalarla uyumlu olduğu görülmektedir.

Evvvelki araştırmalardan farklı olarak sağlıklı aynı bireylerden üç farklı zamanda yapılan ölçümlerin ve bu ölçümlerdeki değişimlerin arteriyel sertlik parametrelerini anlamlı bir şekilde etkilediği görülmüştür. Ki çıkan sonuçlara bakılarak takip sürelerinin arası uzatılarak bu etkileşimin daha anlamlı olarak ortaya çıkacağı düşünülmektedir.

Özellikle vücut kitle indeksindeki değişimlerin, günümüzde kalp damar hastalığı belirteci olarak kullanılması düşünülen arteriyel sertlik parametrelerini kısa bir sürede etkilediği saptanmıştır. Obezitenin, kalp damar hastalıkları üzerindeki olumsuz etkisi de yadsınamaz şekilde ortaya konmuştur.

Pratik ve ucuz olması nedeniyle yaygın olarak kullanılabilen olan vücut kitle indeksinin, arteriyel sertlik tahmininde kullanılabilmesi ve kalp damar hastalığı riskini ortaya koymada da elimizi kuvvetlendirdiği görülmüştür. Burdan yola çıkarak obezite, kalp damar hastalıkları yönünden riskli grupları ortaya koymak ve çeşitli önerilerle korunmaya katkı sağlayabiliriz.

7. KAYNAKLAR

1. WHO | World Heart Day 2017. WHO [Internet]. 2017 Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/world-heart-day-2017/en/
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. Samet J, editor. PLoS Med. 2006;3(11):e442.
3. Türkiye İstatistik Kurumu, Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2014 [Internet]. Available from: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=18855>
4. WHO | Obesity and overweight. WHO [Internet]. 2017; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
5. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002;25(9):1551–6.
6. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013;28(2):169–80.
7. Bombeli T, Mueller M, Haeberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. Thromb Haemost. 1997;77(3):408–23.
8. Kharbanda RK, Deanfield JE. Functions of the healthy endothelium. Coron Artery Dis. 2001;12(6):485–91.
9. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal Endothelium-Dependent Vascular Relaxation in Patients with Essential Hypertension. N Engl J Med. 1990;323(1):22–7.
10. Versari D, Daghini E, Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. Br J Pharmacol. 2009;157(4):527–36.
11. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in

- children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* (London, England). 1992;340(8828):1111–5.
12. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertens* (Dallas, Tex 1979). 1993;21(6 Pt 2):929–33.
 13. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased Pulse Pressure and Risk of Heart Failure in the Elderly. *JAMA*. 1999;281(7):634.
 14. Kostis JB, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson AC, Kostis WJ, Lacy CR. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in shep. *Am J Hypertens*. 2001;14(8):798–803.
 15. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* (London, England). 1998;352(9137):1347–51.
 16. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999;99(18):2434–9.
 17. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104(22):2673–8.
 18. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res*. 2002;90(3):251–62.
 19. Cecelja M, Chowienczyk P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2012;1(4):1–10.
 20. Türkmen E GG, Primer K hastalıklardan, Tıp korunma esasları. H, 2010;41(3):179-185.

21. Tavora F, Kutys R, Li L, Ripple M, Fowler D, Burke A. Adventitial lymphocytic inflammation in human coronary arteries with intimal atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol*. 2010;19(3):e61-8.
22. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143–421.
23. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens*. 2005;23(10):1817–23.
24. Cardiovascular Risk Factors. Insights From Framingham Heart Study. *Rev Española Cardiol (English Ed)* 2008;61(3):299–310.
25. Global Health Risks: Mortality and Burden of Disease Attributable to... - World Health Organization - Google Kitaplar [Internet].
26. Family history of ischemic heart disease and risk of acute myocardial infarction. *Prev Med (Baltim)*. 2003;37(3):183–7.
27. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362(9395):1527–35.
28. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet (London, England)*. 2004;364(9438):937–52.
29. Gülel O. Kardiyovasküler risk faktörleri. *J Exp Clin Med* [Internet]. 2013;29(s3):S107–16.
30. British Cardiac Society., British Cardiovascular Society. *Heart*. [Internet]. BMJ Pub. Group. Available from: <https://ueaeprints.uea.ac.uk/14035/>

31. McGill HC, McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation*. 2002;105(23):2712–8.
32. Yologlu S, Sezgin AT, Ozdemir R, Sezgin N, Colak C, Topal E, et al. Identifying Risk Factors in a Mostly Overweight Patient Population with Coronary Artery Disease. *Angiology*. 2003;54(2):181–6.
33. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113(6):898–918.
34. Case-Control Study of Passive Smoking at Home and Risk of Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(4):797–803.
35. FAGARD RH. Physical exercise and coronary artery disease. *Acta Cardiol*. 2002;57(2):91–100.
36. Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 1994;108(2):111–26.
37. Serum homocysteine concentrations, gemfibrozil treatment, and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2004;172(2):267–72.
38. Şahin MK, Şahin G, Yarış F. Obezitenin önlenmesinde... - Google Akademik [Internet].
39. Smith KB, Smith MS. Obesity Statistics. *Prim Care Clin Off Pract*. 2016;43(1):121–35.
40. WHO | Mean Body Mass Index (BMI). WHO [Internet]. 2017; Available from: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/bmi_text/en/

41. Obezite T, Metabolizması L, Çalışma Grubu. OBEZİTE TANI ve TEDAVİ KILAVUZU; Available from: http://www.temd.org.tr/files/OBEZITE2017_web.pdf
42. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000;355(9205):688–700.
43. Silventoinen K, Sans S, Tolonen H, Monterde D, Kuulasmaa K, Kesteloot H, et al. Trends in obesity and energy supply in the WHO MONICA Project. *Int J Obes*. 2004;28(5):710–8.
44. Ogden CL, Carroll MD. Prevalence of Overweight, Obesity, and Extreme Obesity Among Adults: United States, Trends 1960-62 Through 2007-2008. *Trends*.
45. Data and statistics. [Http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/data-and-statistics](http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/data-and-statistics)
46. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E, et al. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obes Facts*. 2008;
47. Hizmetleri TCSBTS, Müdürlüğü G. Türkiye Obezite (Şişmanlık) ile Mücadele ve Kontrol Programı (2010-2014). TÜRK HALK SAĞLIĞI KURUMU. 2010;
48. Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye obezite ve hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). *Endokrinol Yönelişler Derg*. 2002;11(1):1–16.
49. ONAT A, KELEŞ İ, AKSU H, ÇETİNKAYA A, YILDIRIM B, USLU N, et al. Türk Erişkinlerinde Toplam ve Kardiyak Ölümlerin Prevalansı: TEKHARF Çalışmasının 8-Yıllık Takip Verileri. *Türk Kardiyol Derneği Arşivi*. 1999;27(1):8–14.
50. TURDEP-II Sonuçları İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı. Available from: http://endokrin.org.tr/files/file/TURDEP_II_2011.pdf

51. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of Overweight and Obesity Among US Children, Adolescents, and Adults, 1999-2002. JAMA. 2004;291(23):2847.
52. Wang Y, Lim H. The global childhood obesity epidemic and the association between socio-economic status and childhood obesity. Int Rev Psychiatry. 2012;24(3):176–88.
53. ObeziteAtlası.;<http://www.rustuserter.com/tr/files/download/p193u4mirhafv1ltlgdb12nghpv4.pdf>
54. Nazlıcan E, Demirhindi H, Akbaba M. Adana İli Solaklı ve Karataş Merkez Sağlık Ocağı Bölgesinde Yaşayan 20-64 Yaş Arası Kadınlarda Obezite ve İlişkili Risk Faktörlerinin İncelenmesi. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilim Enstitüsü Derg. 2011;1(2):5–12.
55. Çayır A, Atak N, Köse SK. Beslenme ve Diyet Kliniğine Başvuranlarda Obezite Durumu ve Etkili Faktörlerin Belirlenmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2011
56. Sencer E. Endoktrin ve metabolik hastalıklar. İstanbul Üniversitesi; 1976.
57. Altunkaynak BZ, Özbek E. Obezite: Nedenleri ve Tedavi Seçenekleri.; Available from: <http://www.kaynakindir.com/wpcontent/uploads/2013/07/Obezite-Nedenleri-ve-Tedavi-Seçenekleri.pdf>
58. Clement K, Boutin P, Froguel P. Genetics of Obesity. Am J PharmacoGenomics. 2002;2(3):177–87.
59. Bouchard C. The genetics of human obesity: recent progress. Bull Mem Acad R Med Belg. 2001;156(10–12):455-62-4.
60. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al. The Human Obesity Gene Map: The 2005 Update. Obesity. 2006;14(4):529–644.
61. Epidemiology, risks and pathogenesis of obesity. Meat Sci. 2005;71(1):2–7.

62. Yıldız Ü. Üniversite Öğrencilerinde Obezite Oluşumunda İnternet Bağımlılığının Etkisinin Saptanması. (Tez) İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2014;
63. Classification and Evaluation of the Obesities. *Med Clin North Am.* 1989;73(1):161–84.
64. Frawley TF. Obesity and the endocrine system. *Psychiatr Clin North Am.* 1984;7(2):299–306.
65. Atkinson RL. The management of eating disorders and obesity. *Etiol Obesity* Ed DJ Goldstein Totowa, NJ, Humana Press Inc. 2005;
66. Kyrou I, Randeve HS, Weickert MO. Clinical Problems Caused by Obesity. *Endotext.* MDText.com, Inc.; 2000
67. Meisler JG, St Jeor S. Summary and recommendations from the American Health Foundation’s Expert Panel on Healthy Weight. *Am J Clin Nutr.* 1996;63(3 Suppl):474S–477S.
68. Gunnell DJ, Frankel SJ, Nanchahal K, Peters TJ, Davey Smith G. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a study based on the Boyd Orr cohort. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(6):1111–8.
69. Zengin H. Ateroskleroz patogenezi. *J Exp Clin Med,* 2013 30;29(s3):S101–6.
70. Li H, Frstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J Pathol.* 2000;190(3):244–54.
71. Tolga Yaylalı Y, Küçükaslan M, Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji PA, Üniversitesi Tıp Fakültesi P, Tolga Yaylalı Yazışma Adresi Y. Endotel disfonksiyonu Endothelial dysfunction Derleme Makalesi; Available from: http://www.journalagent.com/ptd/pdfs/PTD_4_3_152_157.pdf
72. Tokgözoğlu Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı L, Yazışma adresi A, Tokgözoğlu Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi L. Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü Atherosclerosis and the role of inflammation. *Türk Kardiyol Dern Arş -Arch Turk Soc Cardiol.*

2009;37(4):1–6.

73. Egashira K. Clinical Importance of Endothelial Function in Arteriosclerosis and Ischemic Heart Disease. *Circ J.* 2002;66(6):529–33.
74. GÜREL Eİ. Endotelin İşlevleri ve Hastalıklarla İlişkisi. Vol. 21, *Türkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences. Türkiye Klinikleri*; 2009. 423-433 p.
75. Kleinbongard P, Dejam A, Lauer T, Jax T, Kerber S, Gharini P, et al. Plasma nitrite concentrations reflect the degree of endothelial dysfunction in humans. *Free Radic Biol Med.* 2006;40(2):295–302.
76. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(8):1983–92.
77. Cobble M, Bale B. Carotid intima-media thickness: knowledge and application to everyday practice. *Postgrad Med.* 2010;122(1):10–8.
78. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor. *Am J Epidemiol.* 1994;140(8):669–82.
79. O'Rourke MF, Gallagher DE. Pulse wave analysis. *J Hypertens Suppl.* 1996;14(5):S147-57.
80. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 1999
81. Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol.* 2006;5:4.
82. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation.* 2003;107(22):2864–9.
83. Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 1989

84. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(4):951–8.
85. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2002;39(1):10–5.
86. Lim HE, Park CG, Shin SH, AHN JC, Seo HS, Oh DJ. Aortic pulse wave velocity as an independent marker of coronary artery disease. *Blood Press.* 2004;13(6):369–75.
87. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1318–27.
88. Short and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(7):1881–6.
89. Stefanadis C, Tsiamis E, Vlachopoulos C, Stratos C, Toutouzas K, Pitsavos C, et al. Unfavorable effect of smoking on the elastic properties of the human aorta. *Circulation.* 1997;95(1):31–8.
90. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Bernini G, Magagna A, et al. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2001;38(2):274–9.
91. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2001;37(5):1236–41.
92. Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 2005;45(4):592–6.
93. Mahomed F. No Title. *Physiol Clin use sphygmograph.* 1872;Med Times.

94. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2005;25(5):932–43.
95. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588–605.
96. Asmar R, O'Rourke M, Safar M. Arterial stiffness and pulse wave velocity clinical applications. Éditions scientifiques et médicales Elsevier; 1999.
97. Syeda B, Gottsauner-Wolf M, Denk S, Pichler P, Khorsand A, Glogar D. Arterial compliance: a diagnostic marker for atherosclerotic plaque burden? *Am J Hypertens*. 2003;16(5):356–62.
98. Lemogoum D, Flores G, Van den Abeele W, Ciarka A, Leeman M, Degaute JP, et al. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta-adrenergic stimulation. *J Hypertens*. 2004;22(3):511–7.
99. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2001;38(4):932–7.
100. Chen CH, Nevo E, Fetis B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation*. 1997;95(7):1827–36.
101. Wilkinson IB, MacCallum H, Hupperetz PC, van Thoor CJ, Cockcroft JR, Webb DJ. Changes in the derived central pressure waveform and pulse pressure in response to angiotensin II and noradrenaline in man. *J Physiol*. 2001;530(3):541–50.
102. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation*. 1989;80(6):1652–9.

103. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol*. 2000;525(1):263–70.
104. Heymsfield SB, Tighe A, Wang Z-M. Nutritional assessment by anthropometric and biochemical methods. *Mod Nutr Heal Dis*. 1994;8:812.
105. Baysal A, Aksoy M, Besler HT, Bozkurt N, Keçecioglu S, Merdol TK, et al. *Diyet El Kitabı*. 5. baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 2008.
106. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320(7244):1240–3. Available from:
107. Willett W. *Nutritional Epidemiology*. Anthropometric measures and body composition. [Internet]
108. Janssen I, Heymsfield SB, Allison DB, Kotler DP, Ross R. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(4):683–8.
109. Lapidus L, Bengtson C. year follow-up of participants in the population study of women in Gothenberg, Sweden. *BMJ*. 12AD;289:1261–3.
110. Kılıç S. Kappa Testi. *J Mood Disord*. 2015;5(3).
111. West BT, Welch KB, Galecki AT. *Linear mixed models: a practical guide using statistical software*. CRC Press; 2014.
112. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016;15(2):155–63.
113. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano A-I, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003;34(5):1203–6.

114. Hansen TW. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: “establishing normal and reference values.” *Eur Heart J*. 2010;31(19):2338–50.
115. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006;113(5):664–70.
116. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(12):2046–50.
117. Rider OJ, Tayal U, Francis JM, Ali MK, Robinson MR, Byrne JP, et al. The Effect of Obesity and Weight Loss on Aortic Pulse Wave Velocity as Assessed by Magnetic Resonance Imaging. *Obesity*. 2010;18(12):2311–6.
118. Nordstrand N, Gjevestad E, Dinh KN, Hofsø D, Røislien J, Saltvedt E, et al. The relationship between various measures of obesity and arterial stiffness in morbidly obese patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11(1):7.
119. Wykretowicz A, Adamska K, Guzik P, Krauze T, Wysocki H. INDICES Of Vascular Stiffness And Wave Reflection In Relation To Body Mass Index Or Body Fat In Healthy Subjects. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(10):1005–9.
120. Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2003;42(4):468–73.
121. Czernichow S, Bertrais S, Oppert J-M, Galan P, Blacher J, Ducimetière P, et al. Body composition and fat repartition in relation to structure and function of large arteries in middle-aged adults (the SU.VI.MAX study). *Int J Obes*. 2005;29(7):826–32.

122. Maher V, O'Dowd M, Carey M, Markham C, Byrne A, Hand E, et al. Association of central obesity with early Carotid intima-media thickening is independent of that from other risk factors. *Int J Obes*. 2009;33(1):136–43.
123. Budimir D, Jeroncic A, Gunjaca G, Rudan I, Polasek O, Boban M. Sex-specific association of anthropometric measures of body composition with arterial stiffness in a healthy population. *Med Sci Monit*. 2012;18(2):CR65-71.
124. Li P, Wang L, Liu C. Overweightness, obesity and arterial stiffness in healthy subjects: a systematic review and meta-analysis of literature studies. *Postgrad Med*. 2017;129(2):224–30.
125. Urbina EM, Kimball TR, Khoury PR, Daniels SR, Dolan LM. Increased arterial stiffness is found in adolescents with obesity or obesity-related type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens*. 2010;28(8):1692–8.
126. Zebekakis PE, Nawrot T, Thijs L, Balkestein EJ, van der Heijden-Spek J, Van Bortel LM, et al. Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age. *J Hypertens*. 2005;23(10):1839–46.
127. Petersen KS, Blanch N, Keogh JB, Clifton PM. Effect of Weight Loss on Pulse Wave Velocity: Systematic Review and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(1):243–52.
128. Weisbrod RM, Shiang T, Al Sayah L, Fry JL, Bajpai S, Reinhart-King CA, et al. Arterial stiffening precedes systolic hypertension in diet-induced obesity. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2013;62(6):1105–10.

8. EKLER

EK – A: Hasta Takip Formu

SBÜ. GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI BD.
ARAŞTIRMA PROJESİ

| TAKİP KARTI | | | | | | | |
|------------------------------|---------------------|-----------------|-----------------------------|-------------------------|---------------|-----------------------------|-------------------------------|
| ADI: | | | | MEVCUT HASTALIKLAR: | | | |
| SOYADI: | | | | KULLANDIĞI İLAÇLAR: | | | |
| T.C KİMLİK NO: | | | | SİGARA KULLANMA ÖYKÜSÜ: | | | |
| YAŞ/CİNSİYET: | | | | | | | |
| ADRESİ: | | | | | | | |
| TEL: | | | | | | | |
| ÖLÇÜM TARİHİ | BOY | KİLO | VÜCUT KİTLE İNDEKSİ | BEL ÇEVRESİ | KALÇA ÇEVRESİ | BEL ÇEVRESİ / KALÇA ÇEVRESİ | TRİSEPS DERİ KIVRIM KALINLIĞI |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| ARTERİYEL KAN BASINCI- NABİZ | GÜÇLENDİRME İNDEKSİ | | SANTRAL AORTİK BASINÇ (SAB) | NABİZ DALGA HIZI (PWV) | | | |
| | G _{1a} | G _{1b} | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |