



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**NORMAL KİLOLU OBEZİTELİ BİREYLERDE  
OSİLOMETRİK OLARAK ÖLÇÜLEN ARTERYAL  
SERTLİK PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DR. Kenan ÇAKMAK**

**Samsun  
Şubat – 2017**



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**NORMAL KİLOLU OBEZİTELİ BİREYLERDE  
OSİLOMETRİK OLARAK ÖLÇÜLEN ARTERİYAL  
SERTLİK PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DR. Kenan ÇAKMAK**

**Danışman  
Doç. Dr. Murat MERİÇ**

**Samsun  
Şubat – 2017**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgilerini hiçbir zaman benden esirgemeyen, her zaman yol gösterici ve öğretici olan danışman hocam Sayın Doç. Dr. Murat MERİÇ'e teşekkür ederim.

İşe başladığım ilk günden itibaren manevi desteğini esirgemeyip moral veren, engin tecrübelerinden ve bilgisinden her daim faydalandığım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mahmut ŞAHİN'e teşekkür ederim.

Kardiyoloji servisinde çalışırken her zaman güzel enerjisiyle beni teşvik eden, engin tecrübelerinden ve bilgisinden her daim faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Özcan YILMAZ'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim döneminde bana disiplini ve özverili çalışmayı öğreten, mesleğin etik değerlerine bağlı kalmayı aşıl原因 ve kişisel gelişimime de katkıda bulunan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Sabri DEMİRCAN'a, Doç. Dr. Okan GÜLEL'e, Doç. Dr. Halit ZENGİN'e, Doç. Dr. Korhan SOYLU'ya ve Doç. Dr. Serkan YÜKSEL'e teşekkür ederim.

Kardiyoloji eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve bütün kardiyoloji bölümü hemşire ve personeline güler yüzleri ve destekleri için teşekkür ederim.

Bana sorumluluk bilincini aşıl原因, disiplinli ve özverili davranmayı öğreten her zaman yanımda olduğunu hissettiğim aileme, birlikte gülüp, birlikte ağladığım benden ve ailemden hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen, her anımda yanımda olup, yanımda olacağını bildiğim çok sevdiğim hayat arkadaşım Eser ÇAKMAK'a teşekkür ederim.

## ÖZET

### NORMAL KİLOLU OBEZİTELİ BİREYLERDE OSİLOMETRİK OLARAK ÖLÇÜLEN ARTERYAL SERTLİK PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç:** Normal kilolu obezite (NKO) artmış kardiyovasküler mortalite, metabolik parametrelerde bozulma ile ilişkilidir. Biz de çalışmamızda beden yağ oranı artmış NKO'li bireylerde endotel disfoksiyonu göstergesi olan arteryal sertlik parametrelerinin artmış olabileceği hipotezini yürüttük.

**Yöntem:** Çalışmamıza önceden belirlenmiş dahil etme ve dışlama kriterlerine uyan sağlıklı 35 NKO'li ve kontrol grubunda 33 gönüllüyü inceledik. Normal kilolu obezite, VKİ normal olan (18,5- 24,9 kg/m<sup>2</sup>) ve cinsiyet spesifik tertillerin en yüksek değerde olması ile tanımlanan (erkeklerde %23,1, kadınlarda %33,3) beden yağ oranı yüksek olan kişileri ifade eder. Tüm gönüllülere osilometrik olarak ölçülen arteryal sertlik parametreleri olan nabız dalga hızı (NDH) ve güçlenme indeksi (AIx) bakıldı. Biyoelektrik empedans analizi yöntemiyle beden yağ ölçümleri yapıldı.

**Bulgular:** NKO'li bireylerde osilometrik yöntemle ölçülen arteryal sertlik parametreleri NDH ( $p < 0,001$ ) ve AIx'i ( $p = 0,004$ ) kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek izlendi. NDH ve AIx ile bel çevresi, bel/kalça oranı arasından korelasyon izlenmezken ( $p > 0,05$ ) NDH ve yaş arasında pozitif yönde orta dereceli korelasyon izlendi ( $p < 0,001$ ). Kontrol grubu ile NKO grubu karşılaştırıldığında HDL (yüksek dansiteli lipoprotein), LDL(düşük dansiteli lipoprotein), trigiliserit ve total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p > 0,05$ ). Her iki grup arasında kardiyovasküler hemodinamik parametreler olan sistolik kan basıncı SKB, diyastolik kan basıncı DKB, ortalama arteryal basınç AOB, kardiyak debi, atım hacmi, santral SKB ve santral DKB açısından anlamlı farklılık izlenmedi ( $p < 0,05$ ).

**Sonuç:** Bu bulgu göz önünde bulundurulduğunda sağlıklı NKO'li bireyler subklinik endotel hasarı açısından artmış riske sahiptir.

**Anahtar Kelimeler:** Normal kilolu obezite; Arteryal sertlik; Nabız dalga hızı

Kenan ÇAKMAK, Tıpta Uzmanlık Tezi  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Şubat-2017

## ABSTRACT

### EVALUATION OF OSILOMETRICALLY MEASURED ARTERIAL STIFNESS PARAMETERS IN NORMAL WEIGHT OBESITY

**Aim:** Normal weight obesity associated with higher cardiovascular mortality and metabolic dysregulation. We hypothesized that whether normal weight obesity has a relationship with increased arterial stiffness parameters which shows endothelial dysfunction.

**Methods:** 35 normal weight obesity and 33 normal weight healthy subject enrolled in the study by previously determined inclusion and exclusion criteria. Normal weight obesity was defined as subjects with a normal BMI (18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>) and an excess in body fat ratio defined by the highest sex-specific tertiles of body fat ratio (>23.1% in men and >33.3% in women). Arterial stiffness parameters, pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (AIx) are osilometrically measured. Body fat measurement was done by bioelectric impedance analysis method.

**Results:** Normal weight obesity is associated with higher osilometrically measured arterial stiffness parameters PWV ( $p < 0,001$ ), AIx ( $p = 0,004$ ) than control group. PWV and AIx is not correlated with waist circumference and waist to hip ratio ( $p > 0,05$ ). There is a moderate positive correlation between PWV and age ( $p > 0,001$ ). There is no statistically significant difference between NKO and control group in HDL (high density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein), triglyceride and total cholesterol levels ( $p > 0,05$ ). Cardiovascular hemodynamic parameters systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean arterial pressure (MAP), cardiac output, stroke volume, central SBP, central DBP are not different between two groups. ( $p > 0,05$ )

**Conclusion:** Healthy normal weight obesity persons have a higher risk for subclinical endothelial injury.

**Keywords:** Arterial Stiffness; Normal weight obesity; pulse wave velocity

## KISALTMALAR

<b>KVH</b>	: Kardiyovasküler hastalık
<b>TOHTA</b>	: Türkiye Obezite VE hipertansiyon Taraması Sonuçları
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>NKO</b>	: Normal Kilolu Obezite
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>NHANES III</b>	: Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Taraması Çalışması
<b>NHANES II</b>	: İkinci Ulusal Sağlık ve Beslenme Taraması Çalışması
<b>TURDEP</b>	: Türkiye Diyabet Prevelans Çalışmaları
<b>DPA</b>	: Çift foton absorpsiyometre
<b>TEBC</b>	: Tüm vücut elektriksel iletkenliği
<b>BEA</b>	: Biyoelektrik Empedans Analizi
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>MRI</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>Tip 2 DM</b>	: Tip 2 diyabet mellitus
<b>DEXA</b>	: Dual enerji X ışını absorpsiyometri
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>LDL-K</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein-Kolesterol
<b>HDL-K</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein- kolesterol
<b>hs-CRP</b>	: Yüksek sensitif C reaktif protein
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>IL-18</b>	: İnterlökin -18
<b>CRP</b>	: C reaktif protein
<b>TNF- alfa</b>	: Tümör nekroz faktör alfa
<b>MCP-1</b>	: Monosit Kemoatraktan Protein-1
<b>HMG-CoA</b>	: Hidroksimetilglutaril-Coenzim A
<b>JUPITER</b>	: Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Interventional Trial Evaluating Rosuvastatin
<b>STYzMI</b>	: ST segment yükselmesiz miyokard infarktüsü
<b>STYMI</b>	: ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü

<b>AKS</b>	: Akut Koroner Sendrom
<b>SIV</b>	: Sol ventrikül
<b>SV</b>	: Sağ ventrikül
<b>ME</b>	: Miyokard Enfarktüsü
<b>SVH</b>	: Sağ ventrikül Hipertrofisi
<b>SVR</b>	: Sistemik vasküler resistans
<b>KO</b>	: Kardiyak output
<b>AF</b>	: Atriyal fibrilasyondur
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>IL-1</b>	: İnterlökin -1
<b>EDHF</b>	: Endotel derive hiperpolarizan faktör
<b>cGMP</b>	: Siklik Guaninmonofosfat
<b>PDGF</b>	: Platelet derived growth faktör
<b>KY</b>	: Kalp yetmezliği
<b>ICAM-1</b>	: Hücreler arası adezyon molekülü-I
<b>VCAM-1</b>	: Vasküler hücre adezyon molekülü-I
<b>PECAM-1</b>	: Trombosit endotelyal hücre adezyon molekülü
<b>RAAS</b>	: Renin anjyotensin aldesteron sistemi
<b>NDH</b>	: Nabız dalga hızı
<b>DKB</b>	: Diyastolik kan basıncı
<b>Aix</b>	: Güçlendirme İndeksi (Aix)
<b>KAVI</b>	: Kardiyo-Ankle Vasküler İndeks
<b>OAB</b>	: Ortalama Arteriyel Basınç
<b>SDKB</b>	: Santral Diastolik Basınç
<b>SKB</b>	: Sistolik kan basıncı
<b>SSKB</b>	: Santral Sistolik Basınç
<b>TTE</b>	: Transtorasik Ekokardiyografi
<b>AKŞ</b>	: Açlık kan şekeri
<b>YVK</b>	: Yağsız vucut kitlesi
<b>VYA</b>	: Vücut yağ ağırlığı
<b>KY</b>	: Kalp yetersizliği

<b>İÇİNDEKİLER</b>	
<b>TEŞEKKÜR .....</b>	<b>ii</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>iv</b>
<b>KISALTMALAR .....</b>	<b>v</b>
<b>TABLolar .....</b>	<b>ix</b>
<b>ŞEKİLLER.....</b>	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Obezite .....	3
2.1.1. Sıklık ve Dağılımı.....	3
2.1.2. Ölçümü ve Tanısı .....	4
2.1.2.1. Antropometrik Ölçümler .....	5
2.1.2.2. İzotop ve Kimyasal Dilusyon Yöntemi .....	8
2.1.2.3. Biyoelektrik Empedans Analizi.....	8
2.1.2.4. Görüntüleme Yöntemleri .....	9
2.2. Obezite ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi.....	11
2.2.1. Obezite ve Aterosklerotik Hastalık İlişkisi .....	12
2.2.2. Obezite ve Kalp Yetersizliği .....	15
2.2.3. Atriyal Fibrilasyon.....	16
2.2.4. Obezite Arteriyel Sertlik İlişkisi.....	16
2.3. Normal Kilolu Obezite .....	17
2.3.1. NKO Prevelansı.....	18
2.3.2. Normal Kilolu Obezite Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi .....	19
2.4. Aortanın Yapısı ve Elastik Özellikleri .....	20
2.4.1. Arterlerin yapısal özellikleri.....	20
2.5. Endotel fonksiyonları .....	22
2.5.1. Normal Endotel Fonksiyonları .....	22
2.5.2. Endotel Disfonksiyonu.....	23
2.5.3. Endotel Fonksiyon Göstergeleri .....	25
2.5.4. Endotel disfonksiyonu göstergesi olarak arteriyel sertlik .....	26
2.5.4.1. Arteriyel Sertliğin patofizyolojisi .....	27
2.5.4.2. Arteriyel sertlik kardiyovasküler hastalık ilişkisi.....	30
2.5.4.3. Arteriyel sertlik değerlendirme yöntemleri .....	33



<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>39</b>
3.1. Hasta Seçimi .....	39
3.1.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	39
3.1.2. Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	39
3.2. Çalışma Protokolü .....	40
3.2.1. Antropometrik Ölçümler.....	40
3.2.2. Arteriograf İle Arteriyel Sertlik ve Santral Kardiyovasküler Hemodinamik Parametrelerin Ölçümü.....	41
3.2.3. Ekokardiyografi Cihazı.....	42
3.3. İstatistiksel Analiz.....	42
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>44</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>56</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>64</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>65</b>

## TABLULAR

<b>Tablo 1.</b> Obezitenin ölçüm teknikleri.....	4
<b>Tablo 2.</b> Erişkinler için VKİ göre obezite sınıflaması (Britton ve Fox, 2011) .....	6
<b>Tablo 3.</b> Arteriyel Sertliği Etkileyen Faktörler .....	32
<b>Tablo 4.</b> Arteriyel Sertlik Göstergeleri.....	33
<b>Tablo 5.</b> Yaşa göre ortalama NDH değerleri (Mattace-Raso ve ark., 2010).....	35
<b>Tablo 6.</b> Araştırmaya dahil edilen gönüllülerin tanımlayıcı, antropometrik ve beden yağ analizi bulgularının beden yağ oranı cinsiyet spesifik tertillerine göre normal ve yüksek olarak saptanan gruplara göre karşılaştırılması .....	45
<b>Tablo 7.</b> Çalışmaya dahil edilen gönüllülerin tanımlayıcı, antropometrik ve beden yağ analizi bulgularının kadın-erkek, ve cinsiyet spesifik tertillere göre beden yağ oranı normal ve yüksek olarak saptanan gruplara göre karşılaştırılması.....	46
<b>Tablo 8.</b> Araştırmaya dahil edilen gönüllülerin kardiyovasküler hemodinamik ve arteriyel sertlik parametrelerinin cinsiyet spesifik tertillere göre beden yağ oranı normal ve yüksek olarak saptanan gruplara göre karşılaştırılması .....	49
<b>Tablo 9.</b> Araştırmaya dahil edilen gönüllülerin kardiyovasküler hemodinamik ve arteriyel sertlik parametrelerinin kadın-erkek ve cinsiyet spesifik tertillere göre beden yağı oranı normal ve yüksek saptanan gruplara göre karşılaştırılması.....	51
<b>Tablo 10.</b> Arteriyel sertlik parametreleri ve çeşitli değişkenler arasında korelasyon incelemesi .....	52
<b>Tablo 11.</b> Kadınlarda bel/kalça oranına göre ve arteriyel sertlik parametrelerinin karşılaştırılması.....	52
<b>Tablo 12.</b> Araştırmaya dahil edilen gönüllülerin bazı biyokimyasal parametrelerinin cinsiyet spesifik tertillere göre beden yağı oranı normal ve yüksek olarak saptanan gruplara göre karşılaştırılması .....	53
<b>Tablo 13.</b> Araştırmaya dahil edilen gönüllülerin bazı biyokimyasal parametrelerinin kadın-erkek ve cinsiyet spesifik tertillere göre beden yağı oranı normal ve yüksek saptanan gruplara göre karşılaştırılması .....	54
<b>Tablo 14.</b> Araştırma kapsamında incelenen gönüllülerin TTE sonuçlarının cinsiyet spesifik tertillere göre beden yağı oranı normal ve yüksek saptanan gruplara göre karşılaştırılması.....	55

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1.</b> Vücut kitle indeksi (VKİ) ve Vücut ağırlığı artışı ile Kardiyovasküler hastalık riski artışı. (KAH: Koroner Arter Hastalığı, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı) (Mandviwala ve ark., 2016). .....	12
<b>Şekil 2.</b> Obez bireylerde kalp yetersizliği gelişimine sebep olan çeşitli mekanizmaların karşılıklı etkileşimi. (SVR: sistemik vasküler resistans, KO: Kardiyak output, KAH: koroner arter hastalığı, ME: Miyokard Enfarktüsü, SIV: Sol ventrikül, SVH: Sağ ventrikül Hipertrofisi .....	15
<b>Şekil 3.</b> Endotel disfonksiyonu başlatıcıları. ....	24
<b>Şekil 4.</b> Arteriyel sertliğin kardiyovasküler sistem üzerine etkilerinin fizyopatolojisinin şematize gösterimi. ....	31
<b>Şekil 5.</b> NDH ölçümü şematik gösterimi.....	35
<b>Şekil 6.</b> Santral aortik dalga oluşumu ve yansıyan dalgaların şematize edilmesi. Santral aortik basınç dalgası; sistol esnasında kalpten periferde gelen ilk dalga P (i) ve diyastolde periferden yansıyan dalgaların toplamıdır P (t). ....	37
<b>Şekil 7.</b> Gruplar arasında nabız dalga hızının grafiksel gösterimi (p <0,001).....	47
<b>Şekil 8.</b> Gruplar arasında güçlenme indeksinin grafiksel gösterimi (p =0,004). ....	48

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır (WHO, 2000). 2008'de aralarında yaklaşık 200 milyon erkek ve 300 milyon kadının obez olduğu, dünya çapında 1.4 milyar yetişkinin fazla kilolu olduğu saptanmıştır (Oliveros ve ark., 2014). Fazla kilo ve obezite dünya çapında 5. sırada ölüm sebebidir (<http://www.who.int>). Genel olarak sağlıklı popülasyonlarda artmış mortalite ile ilişkili bulunan obezite kardiyovaskular hastalıklar (KVH) için bağımsız bir risk faktörüdür (Pi-Sunyer, 2002).

Dünya sağlık örgütü beden yağı ölçümündeki zorlukları aşabilmek ve beden yağı hakkında bilgi verici olduğu için VKİ inin kullanılmasını önermiştir (WHO, 1995). VKİ beden kompozisyonu hakkında bilgi vermez. VKİ normal olan bir birey normal yağ oranın olabilir ya da normal VKİ tarafından maskelenmiş artmış beden yağ oranı olabilir (De Lorenzo ve ark., 2007). Artmış beden yağı olan bireyleri teşhis edebilmek için kilosu VKİ ne göre normal olan fakat beden yağ oranı artışıyla karakterize normal kilolu obezite (NKO) tanımı önerilmiştir (De Lorenzo ve ark., 2006). NKO bireylerde hipertansiyon dislipidemi ve hiperglisemi gelişimi değerlendirilmiş beden yağ oranı yüksek bireylerde kardiyovasküler risk faktörlerinde normal beden yağı oranı olanlara göre artış gözlemlenmiştir (Shea ve ark., 2012). NKO bireylerde ortalama kan basıncı ve HT prevalansı daha yüksektir (Romero-Corral ve ark., 2010; Marques- Vidal ve ark., 2010; Kang ve ark., 2014; Kim ve ark., 2015). NKO saptananlarda metabolik sendrom prevalansında 4 kat artış ile birlikte, NKO kadınlarda mortalitede 2.2 katlık artış saptanmıştır (Romero-Corral ve ark., 2010).

Arteriyel sertlik; büyük arterlerin nabız basıncı karşısında genişleme kabiliyetinde azalma ve artmış sertliğin bir göstergesidir. Yapılan çalışmalar artmış aortik sertliğin artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Stefanadis ve ark., 2000; Laurent ve ark., 2001).

Biz çalışmamızda sağlıklı populasyonda normal kilolu obeziteli bireylerde osilometrik olarak ölçülen arteryal sertlik parametrelerini normal kilolu bireylerle karşılaştırmayı ve yüksek beden yağı oranının osilometrik olarak ölçülen arteryal sertlik parametrelerini ne yönde etkileyeceğini araştırmayı amaçladık.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Obezite**

Obezite; vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır (WHO, 2000). 2008 de aralarında yaklaşık 200 milyon erkek ve 300 milyon kadının obez olduğu dünya çapında 1,4 milyar yetişkinin fazla kilolu olduğu saptanmıştır. Fazla kilo ve obezite, dünya çapında 5.sırada ölüm sebebidir (WHO, 2013). Genel olarak sağlıklı populasyonlarda artmış mortalite ile ilişkili bulunan obezite kardiyovaskular hastalıklar (KVH) için bağımsız bir risk faktörüdür (Pi-Sunyer, 2002).

#### **2.1.1. Sıklık ve Dağılımı**

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1988- 1994 yıllarında yapılan National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) çalışması ile 1971- 1974 yılları arasında yapılan NHANES I ve 1976- 1980 yılları arasında yapılan NHANES II' nin sonuçları karşılaştırıldığında yıllar içinde obezite prevalansında oldukça dikkat çekici bir artış görülmüştür (Pi-Sunyer ve ark., 2002).

Kuczmarski ve ark., (1994) tarafından VKİ' ne göre değerlendirmeler yapılmış ve obezite prevalansının %16,5' dan % 25' e, erkeklerde ise % 12' den % 20' ye çıktığı görülmüştür. 1994' den itibaren bildirilen yıllık oranlar obezite prevalansının arttığını göstermekte ve 2025 yılında obezite prevalansının % 50 olması beklenmektedir.

Amerikada erişkin populasyonun %35 i obez olmak üzere %69 u ya obez yada fazla kilolu saptanmıştır (Flegal ve ark., 2012). Avrupa' da obezite prevalansının erkeklerde %15 kadınlarda %22 olduğu bildirilmiştir (Molarius ve ark., 1999). İngiltere de erişkin toplumun %60 ı ya fazla kilolu ya da obezdier (Scully, 2012). Türkiye'de obezite prevelansı kadınlarda daha fazla olmak üzere yüksek oranlardadır. 24.788 kişinin tarandığı TURDEP çalışmasında kadınlarda %30, erkelerde %13, genelde ise

%22,3 oranında obezite prevalansı saptanmıştır. Obezite sıklığının üçüncü dekatta arttığı, 45- 65 yaşları arasında pik yaptığı saptanmıştır. Santral obezite prevalansı genelde %35, kadınlarda %49, erkeklerde %17 olarak saptanmıştır (Satman ve ark., 2002). Hatemi ve ark., (2002) yılı itibarıyla toplumumuzda % 25.2 oranında obezite (Vücut Kitle İndeksi (VKİ) > 30 kg/ m<sup>2</sup>) ve %41,74 oranında fazla kilolu (VKİ: 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>) olduğunu tespit etmişlerdir.

Onat ve ark., 1990' dan 2000 yılına ülkemizde obezite prevalansının kadınlarda %36, erkeklerde %75 oranında arttığı; 2000 yılında obezite prevalansının erişkin kadınlarda %43, erkeklerde ise %21.1 olduğunu bildirilmiştir. Yaklaşık 25.000 kişinin tarandığı TOHTA araştırmasında ise obezite insidansı kadınlarda %36, erkeklerde %17 ve genelde %25 olarak bulunmuştur (Hatemi ve ark., 2002).

### 2.1.2. Ölçümü ve Tanısı

Doğrudan ölçüm ancak kadavrada uygulanabilen bir yöntemdir. Canlılarda dolaylı yöntemler kullanılmaktadır. Klinikte yağ miktarını belirlemek için uygulanan yöntemler Tablo 1'de verilmiştir (Kopelman, 2000). Vücut kitle indeksi (VKİ) yöntemi ucuz ve kolay kullanılabilir olması nedeniyle toplum taramaları da dâhil olmak üzere en sık kullanılan yöntemdir. Ancak gebelerde, atletik yapılı kişilerde ve Uzakdoğu toplumlarında yanlış sonuçlar verebilmektedir.

**Tablo 1.** Obezitenin ölçüm teknikleri

- Doğrudan ölçüm
- Dolaylı ölçümler
  - Antropometrik ölçümler
    - Boy ve ağırlık: VKİ: Vucut ağırlığı (kg) / boy 2(m)
    - Çevre ve çap ölçümleri: Bel çevresi, Kalça çevresi, Bel/Kalça oranı
    - Deri kıvrım kalınlığı (mm):
  - İzotop ve kimyasal dilüsyon yöntemi
    - Vücut suyu
    - Vücut potasyumu
  - Vücut yoğunluğu ve volümü

- Sualtı tartısı
- Pletismografik yöntem
- Dual-photon absorpsiyometre (DPA)
- İletkenlik
  - Tüm vücut elektrik iletkenliği (TEBC)
  - Bioelektrik empedans analizi
- Görüntüleme yöntemleri: Ultrasonografi (USG)
  - Bilgisayarlı Tomografi (BT)
  - Magnetik rezonans görüntüleme (MRI)

### 2.1.2.1. Antropometrik Ölçümler

#### Vücut kitle indeksi (VKİ)

Yaygın bir halk sağlığı sorunu olan obezitenin tanı ve takibinde ucuz, kolay uygulanabilir ve doğruluk oranı yüksek bir yöntem gerekmektedir. VKİ yağ miktarının genel bir göstergesi olup yağ dağılımı hakkında bilgi vermez. Bu nedenle büyüme çağındaki çocuklarda, hamilelerde, sporcularda, yaşlılarda, ödemle seyreden hastalığı olanlarda VKİ kullanılmamalıdır. Erişkinlerde VKİ'ne göre obezitenin sınıflandırılması Tablo 2' de izlenmektedir (WHO, 1995). VKİ beden yağını yağsız kitleden ve periferik adipositeyi santral adipoziteden ayırt edemez. Orta değerlerde VKİ olanlarda, VKİ beden yağı ile korele olmayabilir (De Schutter ve ark., 2011).

Belirli bir popülasyon içinde VKİ ve adipozite arasında güçlü bir ilişki görülse de, VKİ birey bazında adipozitenin zayıf bir göstergesidir. Benzer bir VKİ ile başvurularına karşın, bireyler arasında adipozite düzeyleri büyük ölçüde değişkenlik göstermektedir. Total adipozite için olduğu gibi, belirli bir VKİ değerinde bireyler arasında iskelet kası kitlesi ve yağsız vücut kitlesi yönünden de ciddi değişkenlikler mevcuttur. Bu gözlemler, birey bazında VKİ ile vücut içeriğinin belirlenmesinin sınırlamaları olduğunu doğrulamaktadır (Kushner ve Bessesen, 2007).



Yüksek bir VKİ değeri her zaman vücut yağının arttığı anlamına gelmez. Aşırı kilo, artmış kas kitlesinden kaynaklanıyor olabilir ve VKİ ayrıca cinsiyet, yaş, genetik, egzersiz ve ırk gibi faktörlerden etkilenmektedir (Geliebter ve ark., 2013).

Obezite, kardiyovasküler hastalıkların oluşumu ve ilerlemesinde önemli bir risk faktörüdür. Obezitenin değerlendirilmesinde kullanılan vücut kitle indeksi (BMI), patofizyolojisinde yağ dokunun olduğu hastalıklardaki kompleks biyolojiyi yansıtmamaktadır. Doku ve organların etrafını saran ektopik yağ dokusu olarak adlandırılan viseral yağ dokunun lokal ve sistemik etkileriyle bozulmuş glikoz intoleransı, metabolik sendrom, hipertansiyon, diyabet ve ateroskleroz ile güçlü korelasyonları gösterilmiştir. Özellikle metabolik sendromda visseral yağ doku (VYD)'nin anahtar rol oynadığı bilinmektedir (Cornier ve ark., 2011).

**Tablo 2.** Erişkinler için VKİ göre obezite sınıflaması (Britton ve Fox, 2011)

Erişkinler için sınıflama	Vücut kitle indeksi*
Zayıf	<18.5
Normal	18.5- 24.9
Kilolu	25-.0- 29.9
Sınıf I	30.0- 34.9
Sınıf II	35.0- 39.9
Sınıf III (aşırı)	> 40

### **Bel Çevresi**

Aşırı abdominal adipozitenin artmış sağlık riskiyle ilişkili olduğuna işaret eden birçok çalışma vardır. Genellikle bel çevresinin ölçümü ile değerlendirilen abdominal obezitenin VKİ' den bağımsız biçimde, morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bel çevresi ve sağlık riski arasındaki ilişkiyi, bel çevresinin abdominal subkütan ve/veya viseral yağla olan ilişkisi açıklayabilir. Gerçekten de, bel çevresi hem viseral yağın, hem de abdominal subkütan yağın güçlü bir prediktörüdür. Bel çevresi ile

viseral yağ ve abdominal subkütan yağ arasındaki ilişkiyi etkileyen yaş, cinsiyet ve kondisyon gibi pek çok faktör bulunmaktadır (Kushner ve Bessesen, 2007).

### **Bel/ Kalça oranı**

Vücut yağ dokusunun dağılımı da miktarı kadar önem ihtiva eder. Yüksek VKİ, KVS hastalıklarında iyi prognoz gösterse de artmış Bel çevresi veya Bel/kalça oranı yüksek mortalite ile direkt olarak ilişkilidir (Romero-Corral ve ark., 2007). Santral obezitede artış VKİ normal olsa bile, KVH olan ve olmayan erişkinlerde artmış mortalite ile ilişkilidir. Bel çevresi ya da Bel/kalça oranına göre santral obezitesi olan normal kilolu bireyler santral obezitesi olmayan normal kilolu bireylerle karşılaştırıldığında daha yüksek mortalite riski taşırlar (Coutinho ve ark., 2011; 2013). Yağın abdominal bölgede ve iç organlarda toplanması dislipidemi, Tip 2 DM, koroner arter hastalığı, hipertansiyon ile de yakın ilişkili olan insülin direncine sebep olmaktadır. Yağın ekstremitelerde, gluteofemoral bölgede toplandığı obezitede ise bu hastalıklar için risk daha düşüktür. Bu nedenle obeziteye bağlı riskin değerlendirilmesinde Bel/ Kalça oranı önemlidir. Erkeklerde 0.95, kadınlarda 0.80 üzerindeki değerler abdominal obezite lehinedir. Bel çevresinin tek başına ölçümü de riskin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (Han ve ark., 1995; Lean ve ark., 1995). Erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm üzerindeki bel çevresi ölçümleri metabolik sendrom için yüksek risk göstergesidir (Klein ve ark., 2007).

### **Deri kıvrım kalınlığı**

Deri kıvrım kalınlığının özel bir pergel ile ölçümüdür. Bu ölçüm triseps, biceps, subskapular ve suprailiyak bölgelerde cilt altı yağ dokusu hakkında bilgi verir. En çok kullanılan bölgeler olarak triseps bölgesinden yapılan ölçümlerde erkeklerde 19 mm üzeri, kadınlarda 30 mm üzeri değerler, subskapular bölgede erkeklerde 22 mm üstü, kadınlarda 27 mm üstü değerler obezite lehinedir (Kopelman, 2000). Viseral yağı doğrudan ölçümleyemeyen deri kıvrımı ölçümleri toplam adipoziteyi hesaplamada yararlıdır.

Ölçümlerin alınması tecrübe gerektirmektedir. Ölçüm sonuçları hem gözlemciden gözlemciye değişebilmekte hem de aynı gözlemci aynı ölçümü farklı

denemelerde farklı yapabilmektedir. Deri kıvrımı ölçümlerinin aşırı derecede zayıf kişilerde toplam yağ olduğundan fazla ve aşırı derecede obez kişilerde toplam yağ gerçekte olduğundan az ölçtüğü de bildirilmektedir (Kushner ve Bessesen, 2007).

### **2.1.2.2. İzotop ve Kimyasal Dilusyon Yöntemi**

#### **Potasyum İzotopu**

Vücut hücre kitlesini değerlendiren bir yöntemdir. Potasyumun % 95' ten fazlası intrasellüler olduğundan potasyum izotopu ile alınan ölçümler vücut hücre kitlesi için bir indeks oluşturmaktadır. Pahalı ve güç uygulanabilir bir yöntem olmasının yanında yağ dokusu hakkında dolaylı bilgi verir (Kopelman, 2000).

#### **Hidrodansitometre**

Vücut suyunun büyük çoğunluğu yağ dışı kitlede bulunmaktadır. Total vücut suyu bilirse yağ ve yağ dışı kitle hesaplanabilir. Bu amaçla Deuterium oksid, tritium oksid ve oksijenle işaretlenmiş su kullanılır (Kopelman, 2000).

### **2.1.2.3. Biyoelektrik Empedans Analizi**

Obezitede vücut içeriğinin bir ölçüm yöntemi olarak biyoelektrik empedans analizinin (BEA) kullanımı konusunda çeşitli derlemeler yayınlanmıştır (Kopelman, 2000). BEA yağsız kitle ve yağ kitlesini ölçmek için vücudun iletkenliğini kullanmaktadır. İletkenlik vücut suyunda serbest iyonlar ve elektrolitlerin varlığına dayanmaktadır. Vücut suyu en yüksek konsantrasyonlara iskelet kası ve yağsız vücut kitlesinde ulaştığı için elektriksel iletkenlik ölçümleri toplam vücut suyu ve yağsız vücut kitlesiyle orantılıdır. Bununla beraber, sıcaklık, hücre ve hücre dışı bölmelerde sıvının dağılımı, kol ve bacakların kesitsel alanı ve vücut uzunluğu gibi pek çok başka faktör de iletkenliği etkilemektedir (Kopelman, 2000). Portable olması, basit ve ağrısız kullanımı görece olarak ucuz olması tekrarlanabilir olması yaygın kullanıma olanak sağlar (Houtkooper ve ark., 1996)

Ölçümler vücudun farklı bölgelerine yerleştirilen dört yüzey elektrodu tarafından tüm vücuda algılamayan elektrik akımı verilmesi ile yapılır. Tüm vücut makineleri varolmasına rağmen en sık kullanılan metod bacadan bacağa dört elektrot metodudur. Burada katılımcı çıplak ayak ile ayak pedalı üzerinde dik durur (Klye ve ark., 2004).

BEA (biyoelektriksel impedans analizi) yöntemi ile yağsız vücut kitlesi ölçümü, impedansın geometrik şekil, kesitsel alan ve özel sinyal frekansından etkileneceği gerçeğinden yola çıkılarak tasarlanmıştır. Protein matrix, çoğunlukla su ve elektrolitleri içeren yağsız vücut kitlesi yağ kitlesine göre daha fazla iletkenliğe sahiptir. Ayrıca, yüksek elektrolit konsantrasyonuna sahip intraselüler ve ekstraselüler sıvı iyi bir iletkenliğe sahipken, fosfolipit yapıdaki hücre zarının iletkenliği düşük kapasitansı yüksektir (Lukaski ve ark., 1986; Lukaski, 1987).

#### **2.1.2.4. Görüntüleme Yöntemleri**

Görüntüleme yöntemleri doku düzeyinde vücut bileşiminin *in vivo* ölçülmesinde mevcut en hassas ölçüm araçlarıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yağ ve iskelet kasını *in vivo* ölçmek için kullanılabilir ve günümüzde iç organları ve dokuları ölçebilecek tek yöntem bunlardır. Her yerde bulunmamaları ve yüksek maliyet rutin kullanımın önünde engel olmaya devam etse de, bu görüntüleme araçları giderek daha fazla bulunur hale gelmekte ve şu anda vücut bileşimi araştırmalarında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Kopelman ve Stock, 2000).

#### **Dual enerji x ışını absorpsiyometri**

İlk başta kemik mineral içeriğinin ölçümü için tasarlanmış olsa da, dual enerji X ışını absorpsiyometri (DEXA) toplam ve bölgesel yağ kitlesi ve yağsız kitlenin *in vivo* değerlendirilmesi için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. DEXA “pencil” ya da “fan-beam” teknoloji kullanılarak iki farklı enerji düzeyinde salınan ve vücudu delip geçen X ışınlarının zayıflamasını ölçerek vücut içeriğini tayin etmektedir. Pencil ya da fan-beam teknoloji kullanarak toplam ve bölgesel iskelet kasının ve yağ kitlesinin ölçümlerinin

tekrarlanabilirliği hayli yüksektir fakat sonuçlar iki yöntem arasında ya da iki model tipi (örneğin Lunar, Holigic vs) arasında farklılık gösterebilir. Tarayıcının tipine (pencil ya da fan-beam) ek olarak, kullanılan yazılım (algoritmalar) ve kişinin sagittal çapı ve hidrasyon durumu da DEXA ile yağ kitlesi ve yağsız kitle ölçümlerini etkilemektedir. Kişinin ölçüleri de obezite çalışmalarında DEXA kullanımını sınırlandırmaktadır çünkü obez kişiler makinenin kilo (113-158 kg) ve boyut (193-197 santime 58-65 santim) sınırlarını aşabilmektedir. Ek olarak, artmış doku kalınlığı (örneğin obezlerde olduğu gibi), “hüzme katılaşması (beam hardening)” denen bir fenomenle ilişkilidir ve gerçek yağ miktarının olduğundan az hesaplanmasına yol açabilir. Tarayıcının tipine de bağlı olarak DEXA ile tüm vücut taraması 15-35 dakika sürmektedir ve çoğu popülasyonda yöntemin uygulaması nisbeten kolaydır. Ek olarak, DEXA’ da kullanılan radrasyon bilgisayarlı tomografiden azdır ve yöntemin maliyeti önemli ölçüde daha düşüktür.

Ekstremitte iskelet kası kitlesi ya da toplam kas kitlesinin DEXA ölçümleri bunlara karşılık gelen BT ya da MRG değerleri ile hayli ilişkilidir. Benzer şekilde, ekstremitte yağ kitlesinin DEXA ölçümleri BT-yağ kitlesi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Ayrıca toplam yağ kitlesi ile fan-beam DEXA arasında sıkı bir ilişki bulunmaktadır (Kopelman ve Stock, 2000).

### **Bilgisayarlı tomografi**

Tüm vücut toplam yağ miktarının hesaplanmasından daha çok abdominal yağ doku miktarının saptanmasında kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi de yağ dokusu organ ve adeleden daha farklı bir görüntü vermektedir. Yağsız doku, yağ dokusu ve kemik arasında kesin ayırım sağlayan bir yöntemdir. Kadavra çalışmalarından elde edilen sonuçlar ile iyi bir ilişki göstermektedir. L3-4 ya da L4-5 arasındaki tek bir görüntü bile noninvaziv bir şekilde yağ miktarını hesaplamak için yeterlidir. Böyle bir görüntü 10 saniye içinde alınabilir. Fazla görüntülü çalışmalar daha da kesin sonuç vermekte, fakat alınan radyasyon daha da artmaktadır. Periton görüntülenmediği için BT retroperitoneal yağ ile intraperitoneal yağ arasında ayırım yapamaz. Abdominal BT, derin abdominal yağ miktarını doğru ve kesin olarak belirleyen bir yöntemdir. Nisbeten pahalı bir ekipman gerekmekte ve ölçüm masrafları yüksek bulunmaktadır (Kopelman ve Stock, 2000).

## **Magnetik rezonans görüntüleme**

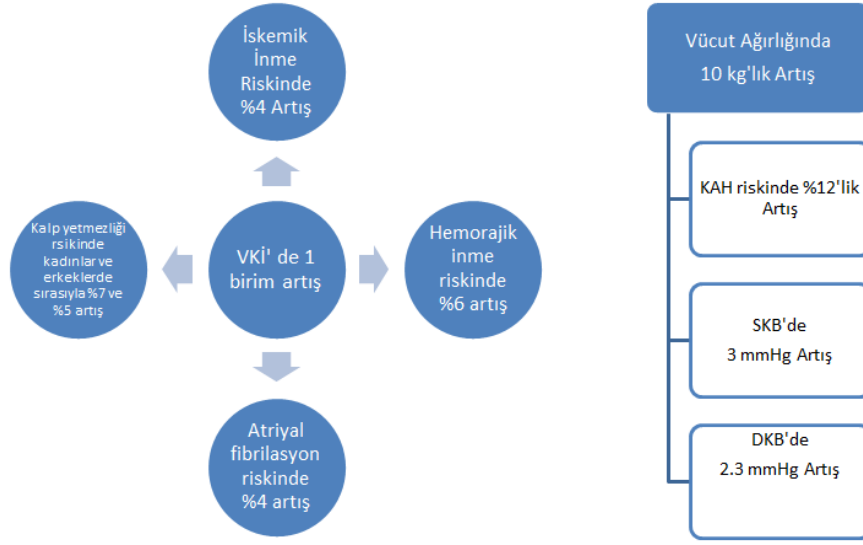
Bilgisayarlı tomografi gibi vücut yağ miktarının hesaplanmasından daha çok, vücut yağ dağılımının saptanmasında kullanılan bir yöntemdir. Yöntemin esası nötron ve protonlardan oluşan atom çekirdeğinin bir mıknatıs gibi davranmasına dayanmaktadır. Biyolojide en sık çalışılan çekirdek tek bir protondan oluşan hidrojen atomudur. Hidrojen vücuttaki en yaygın elementtir. Görüntünün parlaklığı incelenen bölgedeki yağ ve su protonlarının konsantrasyon ve relaksasyon özelliklerine bağlıdır. Magnetik rezonans görüntüleme de batin yağ miktarının belirlenmesinde yardımcı olmaktadır. Tek bir görüntü bile batin yağ miktarının hesaplanmasında yeterli olabilmektedir. Bilgisayarlı tomografiden avantajlı olarak radyasyon tehlikesi olmamasına rağmen, daha pahalı ve daha uzun süren bir yöntemdir. İşlemin uzun sürmesi sonucu göğüs ve barsak hareketleri görüntülerin netliğini bozabilmektedir. Sonuçlarının bilgisayarlı tomografiden avantajlı olmadığı da ileri sürülmektedir (Orhan ve Bozboru, 2008).

## **2.2. Obezite ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi**

Obezite ateroskleroz, semptomatik koroner arter hastalığı (KAH), kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyon gibi kardiyovasküler hastalıkların gelişimi ile ilişkilidir (Flegal ve ark., 2012).

Obezite; kardiyovasküler hastalık riskini, hipertansiyon(HT), dislipidemi ve glukoz intoleransı veya diyabet gibi eşlik eden hastalıkların gelişimini ve şiddetini etkileyerek sekonder olarak artırır (Fontanine ve ark., 2003).

Eşlik eden hastalıkların yokluğunda da obezite birçok kardiyovasküler hastalık gelişim riskini artırır. Obezite ile ilişkili diğer mekanizmalar ve aşırı adipoz dokunun miyokarda fonksiyonel ve yapısal değişikliklere yol açması bu etkinin temelini oluşturur (Poirier ve ark., 2006). Vücut kitle indeksi (VKİ) ve vücut ağırlığı artışı ile kardiyovasküler hastalık riski artışı Şekil 1’de gösterilmiştir.



**Şekil 1.** Vücut kitle indeksi (VKİ) ve Vücut ağırlığı artışı ile Kardiyovasküler hastalık riski artışı. (KAH: Koroner Arter Hastalığı, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı) (Mandviwala ve ark., 2016).

### 2.2.1. Obezite ve Aterosklerotik Hastalık İlişkisi

Obezite ve ateroskleroz gelişim patofizyolojisi anlayışı geçmiş decadlar içinde değişmiştir. Tarihsel olarak, obezite ve ateroskleroz adipoz dokuda trigliseritleri ve aterom plağında kolesterol esterlerini içeren yağ depolama hastalığı şeklinde basitçe düşünülürdü. Ancak, her iki hastalık da günümüzde kazanılmış ve adaptif immunité aktivasyonunu içeren kronik inflamatuvar hastalık penceresinde değerlendirilmektedir (Rosss, 1999; Rocha ve Libby, 2009).

Aterosklerotik hastalık ve obezite birçok temel patofizyolojik süreci paylaşırlar. Obezite ve ateroklerozda rol oynayan okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve serbest yağ asitleri inflamasyonu tetikler ve hastalık başlangıcına sebep olurlar. İnflamasyon obesite, insulin direnci ve tip 2 diyabet ile ilişkilir ve aterojenezin erken lezyon oluşumundan aterom plağı komplikasyonuna kadar tüm sürecinde rol oynar. Adipoz dokudan salgılanan adipokinler, her biri ateroskleroz gelişimini destekleyen insülin direnci, endotel disfonksiyonu, hiperkoagulabilite, ve sistemik inflamasyona sebep olurlar. Obesite ve ateroskleroz arasındaki ana bağlantıyı adipokinler aracılığıyla inflamasyon oluşturabilir. Her iki hastalık da heterojen makrofaj

populasyonu birikimi, T- hücre aktivasyonu, hücre ölümü ve birçok kemokin ve sitokin etkileri ile karakterizedir. İnflamatuvar biyomarkırlar olan yüksek sensitif C reactive protein (hs-CRP), IL-6, IL-18 kardiyovasküler olay gelişimi tahmininde ve tedaviye yol gösterici olarak kullanılabilir, obezite ve obezite ilişkili metabolik hastalıkların patofizyolojik bağlantısını gösterir (Pi-Sunyer ve ark., 1998).

Obez kadınlarda yaşam tarzı değişiklikleriyle kilo verme, vasküler inflamasyon markırlarında (CRP, IL-6 ve IL-18) ve insülin direncinde azalma ve bir antiinflamatuvar ve insulin duyarlaştırıcı adipokin olan adiponectin düzeylerinde artış ile ilişkilidir (Esposito ve ark., 2003). İnflamasyon ve ateroskleroz arasındaki ilişkinin ve obezitenin bu ilişkiyi nasıl ivmelendirdiğinin anlaşılması önemlidir. Obez bireyler obez olmayanlara göre inflamasyona daha yatkındır. Visseral obeziteli hastalarda resistin, TNF- alfa, MCP-1, IL-6 ve leptin gibi proinflamatuvar adipokin seviyeleri yüksek bulunmuştur (Shoelson ve ark., 2007). Obez hastalarda yükselmiş inflamasyon seviyeleri büyük çaplı birçok gözlemsel prospektif çalışmada yüksek CRP seviyelerinin gösterilmesiyle ortaya konmuştur (Ridker, 2007).

Yüksek CRP seviyeleri bağımsız olarak periferik arter hastalığı, gelecekteki miyokard infarktüsü geçirme riski, ve tip 2 diyabet gelişimi riski ile ilişkilidir (Pradhan ve ark., 2001; Ridker ve ark., 2001; Everett ve ark., 2006). Dahası, yüksek CRP seviyeleri VKİ'nden bağımsız olarak visseral adiposite ile korelasyon içindedir (Visser ve ark., 1999). Bu durum CRP seviyelerinin, orta riskli koroner arter hastalığında, major advers kardiyovasküler olay gelişimi risk sınıflandırmasının iyileştirilmesinde kullanılmasını sağlar (Pearson ve ark., 2003).

Aterosklerozun kronik inflamatuvar durum olduğu yönünde kanıtların artması tedavi yaklaşımlarını da artırmıştır. Başlangıçta LDL kolesterol düşüşü sağlamak için geliştirilen HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ve statinlerin aynı zamanda CRP seviyelerinde düşüşü de içeren anti inflamatuvar etki sağladığı çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (Ridker ve ark., 1998; 2001). Bu bağlamda JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Interventional Trial Evaluating Rosuvastatin) çalışması LDL kolesterol seviyesi 130 altında ama CRP seviyesi 2 mg/l veya yüksek



olan sağlıklı bireylerde 20 mg rosuvastatin kullanımıyla kardiyovasküler olay sayısında plaseboya göre anlamlı düşüş sağlandığını ortaya koymuştur (Ridker ve ark., 2008).

Obezite KAH ve KAH olanlarda akut koroner sendrom gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (Wolk ve ark., 2003; Poinier, 2006). Koroner arter hastalığı klinik belirtilerden on yıllar önce başlar. Yüksek VKİ olanlarda normal kilolu bireylere göre daha kompleks koroner lezyonlar saptanmıştır (McGill ve ark., 2002). Uzun süreli obezite klinik olarak önemli KAH için bağımsız risk faktörüdür (Rabkin ve ark., 1977; Manson ve ark., 1990; Wilson ve ark., 2002). Vucut ağırlığında 10 kilogramlık artış KAH da %12 artmış risk ile ilişkilidir (Din-Dzietham ve ark., 2007).

Obezlerde dolaşımdaki trombositlerin normal kilolu bireylere göre artmış aktivitesi ve aspirin gibi antitrombosit ajanlara azalmış duyarlılığı gösterilmiştir (Anfossi ve ark., 2009; Salama ve ark., 2012). Bilinen KAH da abdominal obezite diyabet ve hipertansiyondan bağımsız olarak kötü sonuçlanım ile ilişkilidir (Kragelund ve ark., 2005). Genç ST segment elevasyonsuz miyokard infarktüsü (STYzMI) hastalarında obesite STYzMI ile ilişkili en önemli faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. VKİ arttıkça STYzMI ile başvuran hastaların ortalama yaşları azalmaktadır (Madala ve ark., 2008).

Yaş ile VKİ deki bu ters orantı ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (STYMI) için de geçerlidir. Obesite genç STYMI hastalarında bağımsız bir risk faktörüdür (Bajaj ve ark., 2011; Jamil ve ark., 2013). Ayrıca obezite akut vasküler olay gelişimiyle de bağlantılıdır. VKİ deki 1 birim artış iskemik inme riskini %4, hemorajik inme riskini %6 artırır. (Din-Dzietham ve ark., 2007; Lavie ve ark., 2009).

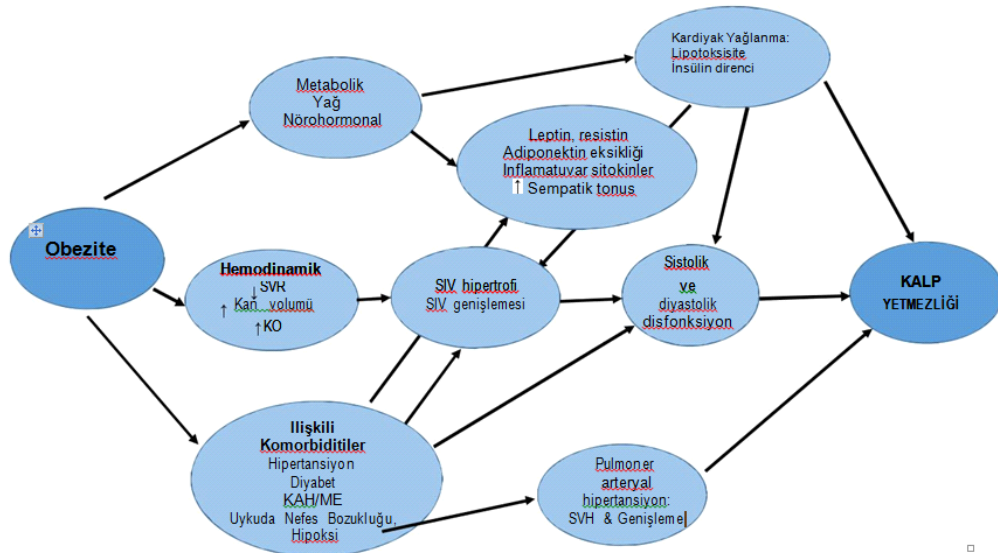
Obezite ve akut miyokard infarktüsü insidansındaki artış arasındaki ilişkiye rağmen obez hastaların miyokard infarktüsü sonrası daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğu birçok büyük çalışmada gösterilmiştir. AKS çalışmalarında VKİ ve total mortalite arasında bağımsız bir ters orantı saptanmıştır (Mahaffey ve ark., 2010; Kadakia ve ark., 2011). Perkütan koroner girişim sonrasında ve koroner arter bypass cerrahisi sonrasında 30 günlük total mortalite oranı obezlerde obez olmayanlara göre daha düşük

saptanmıştır. Obesitenin koruyucu etkisi ciddi veya morbid obezlerde gerilemekte ve en fazla mortalite yararı fazla kilolu grupta izlenmektedir (Lin ve ark., 2013).

## 2.2.2. Obezite ve Kalp Yetersizliği

Obezite sol ventrikül (SIV) dilatasyonu, eksantrik veya konsantrik SIV hipertrofisi, SIV sistolik ve diyastolik disfonksiyonu ve sağ ventrikül (SV) disfonksiyonunu içeren kardiyak morfolojiyi ve ventrikül fonksiyonlarını değiştiren hemodinamik değişikliklere sebep olabilir (Alpert ve ark., 1998; Pascual ve ark., 2003).

Obesite kan basıncında ve kardiyak outputta artış ile ilişkili hemodinamik bir durum olarak tarif edilebilir (Alexander ve ark., 1962). Uzunca bir süre sonra bu durum SIV hipertrofisi, azalmış sistolik fonksiyonlar ve bozulmuş SIV gevşemesine sebep olabilir (Nakajima ve ark., 1985; Alpert ve ark., 1995). Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEFKY) obez hastalarda sık görülür (Kapoor ve ark., 2010; Ather ve ark., 2013). Obez bireylerde kalp yetersizliği gelişimine sebep olan çeşitli mekanizmaların karşılıklı etkileşimi Şekil 2’de gösterilmiştir.



**Şekil 2:** Obez bireylerde kalp yetersizliği gelişimine sebep olan çeşitli mekanizmaların karşılıklı etkileşimi. (SVR: sistemik vasküler resistans, KO: Kardiyak output, KAH: koroner arter hastalığı, ME: Miyokard Enfarktüsü, SIV: Sol ventrikül, SVH: Sağ ventrikül Hipertrofisi)

Framingham offspring çalışmasında insulin direnci ve inflamasyonla ilişkili bir adipokin olan resistin ile kalp yetersizliği gelişmesi açısından koroner arter hastalığı ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak bir korelasyon saptanmıştır (Frankel ve ark., 2009).

### **2.2.3. Atriyal Fibrilasyon**

Dünya genelinde en sık izlenen artımı atriyal fibrilasyondur (AF) ve genellikle obez bireylerde gözlenir. VKİ de 1 birimlik artış kadın ve erkekte AF riskinde diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak % 4 lük artışla ilişkilidir (Wang ve ark., 2009).

### **2.2.4. Obezite Arteriyel Sertlik İlişkisi**

Obezitenin kan basıncı, yaş ve etnik kökenden bağımsız olarak arteriyel sertliği her iki cinsiyette de arttırdığı bilinmektedir (Safar ve ark., 2006). Obezitede insan sağlığını tehdit eden faktör vücut kitle indeksi değil, vücut yağının dağılım şeklidir ve bel çevresi arttıkça kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır (Jansen ve ark., 2004).

Patogenezi tam olarak bilinmemesine rağmen arteriyel sertlik artışındaki olası mekanizmalar şunlardır;

Viseral adipositlerin artmış lipolitik aktivitelerinin olması ve buna bağlı olarak serbest yağ asitlerinin artışı ile insülin direncinde artış oluşması (Nicklas ve ark., 1996; Boden, 1997). Proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF- $\alpha$ , C-reaktif protein) artışı: Proinflamatuvar sitokin seviyelerindeki artışın obezlerde endotel disfonksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir (Yudkin ve ark., 1999).

Leptinin artışı: Leptin yağ hücrelerinden salınan bir hormondur (Buyse ve ark., 2001). Leptin reseptörleri damar endotelinde de bulunur ve vasküler tonusun düzenlenmesine yardımcı olur (Rahmouni ve Haynes, 2005). Obezitede artan leptin seviyesi, endotel bağımlı vazodilatasyonun azalmasına bağlı olarak endotelial disfonksiyona neden olur (Maenhaut ve Van de Voorde, 2011). Leptin sempatik sinir sistemini aktive ederek kan basıncının yükseltir (Shankar ve Xiao, 2010). Ayrıca

endotel hücrelerinde oksidatif stresi artırarak, damar düz kas hücre proliferasyon ve hipertrofisi yaparak, endotelyal disfonksiyona neden olarak aterogenezde rol oynar (Beltowski, 2006).

Hiperkolestrolemi nitrik oksitin aktivitesini azaltır, endotelinin reaktivitesini artırır (Lerman ve ark., 1993). Kolesterol düzeyinin artması sonucu serbest oksijen radikallerinden süperoksit üretimi artar (Ohara ve ark., 1993). Serbest oksijen radikalleri tarafından oksitlenen LDL, NO ve prostosiklin üretiminin azalmasına neden olur (Jay ve ark., 1997).

Sonuç olarak hiperlipidemi endotel bağımlı vazodilatasyon mekanizmasını bozarak arteriyel sertlikte artışa neden olur. Hipertrigliserideminin de koroner kalp hastalığının bağımsız belirleyicilerinden birisi olduğu gösterilmiştir (Cullen, 2000). Hipertrigliserideminin sağlıklı orta yaşlı erkeklerde arteriyel sertlikte artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Aznaouridis ve ark., 2007).

### **2.3. Normal Kilolu Obezite**

Normal kilolu obezite VKİ normal olmasına karşın(18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>) artmış beden yağı oranı ile karakterizedir (Lana ve ark., 2016). Dünya sağlık örgütü beden yağı ölçümündeki zorlukları aşabilmek ve beden yağı hakkında bilgi verici olduğu için VKİ inin kullanılmasını önermiştir (WHO, 1995). VKİ beden kompozisyonu hakkında bilgi vermez. VKİ normal olan bir birey normal yağ oranının olabilir ya da normal VKİ tarafından maskelenmiş artmış beden yağ oranı olabilir (De Lorenzo ve ark., 2007).

VKİ artmış beden yağı ölçümde spesifitesi hayli yüksektir ancak sensitivitesi düşüktür. Beden yağ dağılımı hakkında bilgi veremez. Yaş cinsiyet genetik ve çevresel faktörler beden yağ dağılımını etkiler (Romero-Corral ve ark., 2008; Oliveros ve ark., 2014). De Lorenzo ve ark. (2006) artmış beden yağı olan bireyleri teşhis edebilmek için kilosu VKİ ne göre normal olan fakat beden yağ oranı artışıyla karakterize normal kilolu obezite (NKO) tanımını önermiştir.

### 2.3.1. NKO Prevelansı

Prevelansı hakkında net bilgiler henüz yoktur. Etnik farklılıklar, beden yağı ölçüm tekniklerindeki değişiklikler ve kullanılan farklı cut- off değerleri prevelans ile ilişkili karışıklığa sebep olmaktadır (Lana ve ark., 2016). Ne dünya sağlık örgütü ne de obezite üzerine çalışmalarda bulunmuş önemli bir bilimsel kuruluş beden yağı oranı için normal değerleri belirlemiş değildir (Romero-Corral ve ark., 2010). Dual X-Ray absorpsiyometre ile beden yağının ölçüldüğü ilk çalışmada cut- off değeri %30 olarak alınmıştır (De Lorenzo ve ark., 2006; Lay ve ark., 2014). Amerikada yaklaşık 30 milyon kişinin NKO olduğu düşünülmektedir (Romero-Corral ve ark., 2010; Oliverosve ark., 2014).

Kim ve ark (2014) Kore de NKO prevelansının erkeklerde %36, kadınlarda %39 saptamışlardır. Bu çalışmada 20 yaş üstü erişkinler alınmış olup dual enerji X-ışını absorpsiyometre kullanılarak beden yağı ölçülmüş ve erkekler için %20,6 kadınlar için %33,4 beden yağı oranı üstündeki değerler normal kilolu obezite şeklinde tanımlanmıştır. Latin amerikada yapılan triceps ve subscapular cilt katlantısı değerleri toplamı 90. percentil üstündeki bireylerin NKO olarak tanımlandığı bir çalışmada kadınlarda %9,2 erkeklerde %9,0 prevelans saptanmıştır (Slaughter ve ark., 1988).

Romero Corral ve ark. (2010) tertilleri kullanarak cinsiyet spesifik tertillerin en yüksek değerde olması şeklinde NKO tanımlamıştır. Bu çalışmada 20 yaş üstü bireyler alınmış ve kadınlar için beden yağı oranı %33,3 erkekler için %23,1 üstü değerler NKO olarak sınıflandırılmıştır. Bioelektriksel impedans yönteminin kullanıldığı çalışmada prevelans %33,4 olarak bulunmuştur.

Cinsiyet spesifik tertillerin en yüksek değerde olması şeklinde tanımlanan ve biyoelektriksel impedans kullanılan başka bir çalışmada NKO prevelansı erkeklerde%2,8 kadınlarda %5,4 izlenmiştir (Marques-Vidal ve ark., 2010).

### 2.3.2. Normal Kilolu Obezite Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

Aşırı beden yağı dislipidemi gelişimi, insulin direnci arteriyel tansiyon yüksekliğiyle ilişkili olmasının yanında düşük dereceli kronik inflamatuvar bir durum oluşturur (WHO, 2014).

NKO bireylerde kardiyovasküler risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada beden yağı tertileri kullanılarak hastalar sınıflandırılmış ve yüksek tertillerdeki hastalarda hipertansiyon, dislipidemi, hs-CRP ve insülin direnci daha düşük tertildeki hastalara göre yüksek saptanmıştır (Shea ve ark., 2012). Kim ve ark. (2014) NKO bireylerde hipertansiyon dislipidemi ve hiperglisemi gelişimini değerlendirmiş beden yağ oranı yüksek bireylerde kardiyovasküler risk faktörlerinde normal beden yağı oranı olanlara göre artış gözlemlemiştir

NKO bireylerde ortalama kan basıncı ve HT prevalansı daha yüksektir (Romero-Corral ve ark., 2010; Marques-Vidal ve ark., 2010; Kang ve ark., 2014; Kim ve ark., 2015). Kan basıncı yüksekliği endotel disfonksiyonu göstergesidir ve ateroskleroz gelişimi için risklidir (Leong ve ark., 2015). Romero Corral ve ark. (2010) NKO saptananlarda metabolik sendrom prevalansında 4 kat artış ile birlikte, NKO kadınlarda mortalitede 2.2 katlık artış saptamışlardır. Diğer yandan başka bir çalışmada NKO bireylerle beden yağ oranı normal olan bireyler arasında lipid profilinde farklılık izlenmemiştir (De Lorenzo ve ark., 2006). Kang ve ark. (2014) NKO bireylerde HDL-K seviyelerini düşük Trigliserit seviyelerini yüksek saptanmıştır.

Aşırı beden yağı HDL-K konsantrasyonunda düşüş, yüksek trigiserit seviyesi ve LDL-K partiküllerinde değişikliklerle ilişkilidir. Obesitede lipoliz süreci değişir. Trigiliserit yıkımında ve kana salınan serbest yağ asiti miktarında artış izlenir. Bu durum lipoprotein lipaz aktivitesini azaltıp karaciğerde çok düşük dansiteli lipoprotein yapımında artışa ve plasmada trigliserid artışına sebep olur. Kolesterol ester transfer proteini yapımında artışa bağlı olarak trigilesitler çok düşük dansiteli lipoproteinden HDL-K geçerler. Trigliseritten zengin HDL-K yıkılarak plasmada seviyeleri düşer. Hipertrigiliseridemi gelişir. LDL-K kolesterolden fakir trigiliseritten zengin hale gelir. Hepatik lipaz enzimi tarafından trigiliserit yıkımı sonrası LDL ateroskleroz gelişimini

kolaylaştıracak şekilde daha küçük ve yoğun hale gelir (Klop ve ark., 2013; Jung ve Choi, 2014). NKO li bireylerde homosistein oranı yüksek izlenmiştir (Marques-Vidal ve ark., 2010).

Kan basıncı, lipid profili ve kardiyovasküler risk yanında inflamasyon ilişkisi araştırılmış ateroskleroz gelişimiyle bağlantılı interlekinler, CRP ve tumor nekroz faktör–a NKO'de yüksek bulunmuştur (De Lorenzo ve ark., 2007; Romero Corral ve ark. 2010; Kang ve ark., 2014).

Beyaz yağ dokusu endokrin ve paracrin bir organ gibi çalışır ve proaterojenik adipositokinler (örn. Resistin), antiaterojenik adipokinler(örn. Adiponektin), Protrombotik faktörler(örn. Plasminojen aktivatör inhibitörü tip-1) ve proinflamatuvar faktörler (leptin, TNF-a, interlökin -1 veIL-6) üretir. NKO bireylerde yüksek leptin seviyeleri saptanmıştır (Marques-Vidal ve ark., 2010; Romero Corral ve ark. 2010). NKO li bireylerde yüksek proinflamatuvar durum saptanmıştır (De Lorenzo ve ark., 2007). NKO bireylerde kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom gelişim riski artmıştır (Jung ve Choi, 2014).

## **2.4. Aortanın Yapısı ve Elastik Özellikleri**

### **2.4.1. Arterlerin yapısal özellikleri**

Tüm arterlerde içten dışa intima, media ve adventisya tabakası bulunur.

**İntima tabakası** üç yapıdan meydana gelir; endotel, subendotelyal tabaka ve internal elastik membran. Endotel tabakası, tek katlı yassı epitel hücrelerinden oluşmuş olmasına rağmen basit bir yapı olmayıp birçok görevi mevcuttur. Kan elemanları ile direkt temas halinde bulunan, vücudumuzun en büyük parakrin organıdır (Bassenge, 1996; Pries ve Kuebler, 2006). Endotel hücrelerinden sentezlenen vazokonstriktör ve vazodilatatör maddeler ile vasküler tonusun devamlılığı sağlanır (Ganz, 2001).

Lökosit ve trombosit adezyonunun düzenlenmesi, büyüme faktörlerinin salınımı ile vasküler büyüme ve gelişmeyi modüle etmek diğer görevlerindedir.

Hemostazda hem prokoagülan, hem de antikoagülan işlevleri mevcuttur (Rubanyi, 1993). İnflamasyonun çeşitli kademelerinde görev alır (Pober ve Cotran, 1990).

Subendotelial tabaka, düz kas hücrelerinden ve gevşek bağ dokusu tarafından oluşturulmuş olup endotel ile internal elastik membran arasındadır. İnternal elastik membran tabakası musküler tip arterlerde iyi gelişmiştir. Yapısındaki fenestrasyonlar sayesinde derin vasküler yapıların beslenmesi sağlanır. Elastik liflerin yoğun olarak bulunduğu tabakadır (Farand ve ark., 2007).

**Media tabakası** kollajen, elastin ve düz kas hücrelerinin üç boyutlu dizilişiyile oluşmuş bir yapıdır (Clark ve Glagov, 1985). Media tabakasındaki kollajen ve elastin liflerinin dizilimi sayesinde damar duvarı yüksek basınçlara dayanır. Yaşlanmayla birlikte bu tabakadaki düz kas hücrelerinin sayısı artar, kollajen ve elastin liflerinin dizilimi bozularak arteriyel yeniden biçimlenme meydana gelir (Mirea ve ark., 2012).

**Adventisya tabakası** tip 1 kollajen ve elastik liflerden oluşmuş fibroelastik bir yapıdır. Bu tabakada bulunan vazo vazorumlar ile damarın beslenmesini sağlarken, yapısındaki sinir lifleri ile vasküler tonusun ayarlanmasına yardımcı olur (Majesky ve ark., 2011; Stenmark ve ark., 2013). Yapılan çalışmalarda adventisya tabakasının inflamasyonda rolü olduğu bulunmuştur (Maiellaro ve Taylor, 2007).

Aorta ve dalları elastik arterlerdendir. Endotel tabakasında sıkı hücrelerarası bağlantılar mevcuttur. Subendotelial tabakadaki longitudinal dizilimli düz kas hücreleri ve yoğun bağ dokusu kasılma ve gevşemeye yardımcı olur. Elastik arterlerde en gelişmiş tabaka media tabakasıdır. Media tabakasındaki yoğun elastin ve kollajen içeriği basınç değişikliklerine karşı dayanıklılığı sağlar (Roach ve Burton, 1957; Wolinsky ve Glagov, 1964; Avolio ve ark., 1998).



## 2.5. Endotel fonksiyonları

### 2.5.1. Normal Endotel Fonksiyonları

Endotel; dolaşım sistemini döşeyen, damar düz kasları içinde bulunan, tek katlı yassı epitel hücrelerinden oluşan bir organ sistemidir. Arter duvarı ile dolaşan kan elemanları arasında fonksiyonel seçici geçirgen bir bariyer oluşturur (Ross, 1999).

Endotel aterosklerotik plak oluşumunun ana basamağı olan immün hücrelerin adezyonunu ve monositlerin subendoteliyal alana geçişini engeller (Cheng ve ark., 2005; Lau ve Baldus, 2006)

Endotel hücreleri vasküler hemostazi sağlamada pek çok meknizma içerirler. Endotel hücreleri salgıladıkları prostosiklin, trombomodulin, plazminojen aktivatörü, heparin-benzeri moleküller gibi antikoagulan moleküller ve faktör VIII, plazminojen aktivatör inhibitörü gibi protrombotik moleküller ile kanla uzun süreli temas sırasında kanın sıvı şekilde kalmasını sağlayarak kan akımını korur. Endotel endotelin-1 gibi vazokonstriktör ve nitrik oksit, endotel derive hiperpolarizan faktör (EDHF), prostasikin ve natriüeritik peptitler gibi vazodilatör maddeler salgılayarak vasküler tonu düzenler (Mombouli ve Vanhoutte, 1999; Busse ve Fleming, 2006; Moncada ve Higgs, 2006; Spieker ve ark., 2006). Endotelde üretilen vazodilatörlerin anti-agregan özellikleri yanında trombüs oluşumunu baskılayan, vasküler daralmayı engelleyen (Willerson ve ark., 1989). Aynı zamanda NO/cGMP üzerinden kardiyak hipertrofi gelişimini geciktiren etkileri vardır (Ritchie ve ark., 2009)

Endotel ilişkili vasoaktif maddeler, katekolaminler ve diğer vasoaktif peptitlerle(örn anjiotensinII,vazopressin) birlikte hareket ederler. Endotel ilişkili vazoaktif maddelerin yapımındaki bir dengesizlik endotel disfonksiyonu gelişiminde önemli bir belirleyicidir (Munzel ve ark., 1999).

Endotel fonksiyonlarının tek başına incelenmesi vasküler fonksiyonları açıklamaya yetmeyebilir (Stasch ve ark., 2006). Perivasküler adipoz doku adipokinler,

reaktif oksijen ürünleri ve NO gibi vasoaktif bileşikler salgılayarak vasküler hemostaza katkıda bulunur (Brown ve ark., 2014; Jankovic ve ark., 2016).

Normal endotel fonksiyonları şu şekilde özetlenebilir:

- Seçici geçirgen bariyer olarak görev yapması
- Vasküler tonusun endotelden salgılanan endotelin, tromboksan gibi vazokonstriktörler ve nitrik oksid (NO), endothelium derived relaxing faktör (EDRF), prostasiklin, histamin gibi vazodilatatörler ile sağlanması
- İnflamasyon ve immüitenin IL-1, IL-6, IL-8 gibi sitokinler aracılığı ile düzenlenmesi ve lökosit adezyonunun immunglobulin süper ailesi (ICAM-1, VCAM-1), selektinler (P-selektin, L-selektin, E-selektin) ve  $\beta$ 2 integrinler (CD11/CD18) aracılığı ile sağlanması
- Platelet derived growth faktör, vasküler endotelial growth faktör, transformin growth faktör gibi büyüme faktörleri yapımı
- Lipolizin sağlanması (Önder ve Barutçuoğlu, 2005)

### **2.5.2. Endotel Disfonksiyonu**

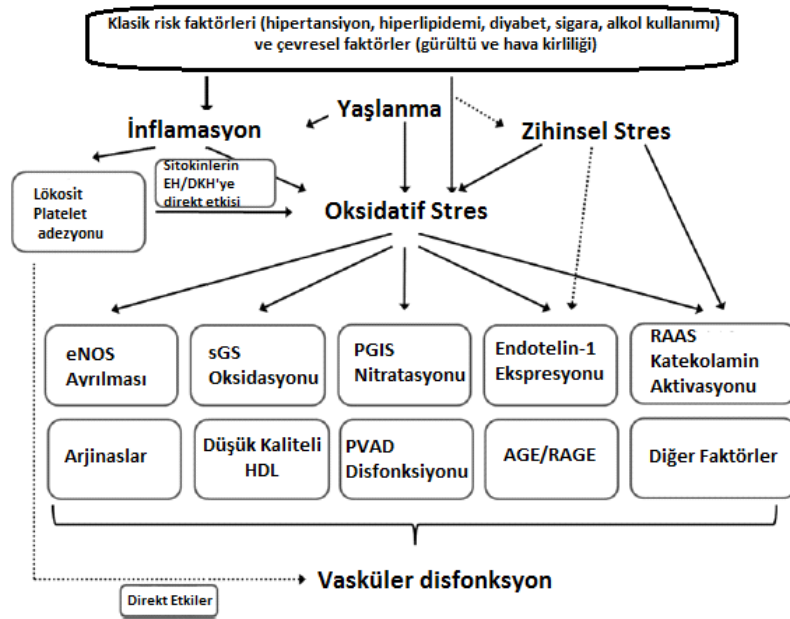
Endotel disfonksiyonu endotel kaynaklı vasoaktif maddelerin yapımında bozulma sonucu vazokonstriktör, pro-inflamatuvar ve proaterotrombotik bir ortam oluşumu sonucu perfüzyon ve/veya vasküler tonusun bozulmuş regülasyonunu tanımlar (Karbach ve ark., 2014; Steven ve ark., 2015)

Endotelyal nitrik oksit sentaz uncouplingi, çözülebilir guanilat siklaz desentizizasyonu, prostasiklin sentaz inaktivasyonu endotelin-1 sisteminin oksidatif aktivasyonu ve süperoksitler tarafından NO direkt inaktivasyonu endotel disfonksiyonu gelişiminde önemli rol oynar (Forstermann ve Munzel, 2006; Daiber ve ark., 2014; 2016).

Oksidatif stres endotelyal hücre aktivasyonu sonucu immün hücrelerin adezyon ve infiltrasyonuna sebep olarak kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda yapı taşı oluşturur (Daiber ve ark., 2016). Endotel disfonksiyon ile tek sıra dizili endotel hücrelerinin seçici geçirgen özelliği ve antitrombotik yüzey özelliği bozulur.

Disfonksiyone aktive olmuş endotel hücrelerinden adhezyon molekülleri, sitokinler (IL-1, TNF- $\alpha$ ), kemokinler (MCP-1, IL-8) ve büyüme faktörleri (PDGF, FGF) salgılanır. Endotel disfonksiyonu sonucunda artan serbest oksijen radikalleri NO'nun damar duvarı üzerindeki yararlı ve koruyucu etkilerini ortadan kaldırır Heitzer ve ark., 2001). Disfonksiyone endotel, normal endotele göre daha fazla miktarda süperoksit üretir (Brovkovych ve ark., 1999).

NO ve süperoksitin tepkimeye girerek oluşturdukları NO<sup>3</sup>'ün ortamdan proton kazanıp Peroksinitroz aside dönüşmesi ile NO kaybı ve oksidatif strese artış meydana gelir. Bunun sonucu olarak lipit peroksidasyonu, oksidatif nitratlanma hasarı, sitoksite, DNA hasarı ve enzim inaktivasyonu gerçekleşir (Kırkpantur ve Altun, 2006).



Şekil 3: Endotel disfonksiyonu başlatıcıları.

Yaşlanma, inflamasyon, zihinsel stres ve oksidatif stres endotel disfonksiyonlarının güçlü tetikleyicileridir. Klasik risk faktörleri inflamasyon ve oksidatif stres seviyesinde birleşip aşağıdaki patomekanizmaları tetiklemektedir. ROS'un sekonder kaynaklarının aktivasyonuna öncülük eden vasküler hücreler üzerine sitokinlerin direkt etkisi, direkt lökosit kaynaklı ROS üretimi ya da infiltrat olmuş

immün hücrelerin vasküler yapı ve fonksiyonları üzerine etkileri ile inflamasyon zararlı etkilere sahip olabilir (Daiber ve ark., 2016).

Klinikte endotel disfonksiyonu trombüs oluşumu, vazospazm, hipertansiyon ve en sık olarak ateroskleroz şeklinde karşımıza çıkar (Galle ve ark., 2003). Endotel disfonksiyonu; aterosklerozun erken safhalarından itibaren, ayrıca hiperkolesterolemi, HT, obezite, DM, KY, sigara içme gibi bir çok patolojik durumda görülebilmektedir (Oemar ve ark., 1998).

### **2.5.3. Endotel Fonksiyon Göstergeleri**

Plasma ve idrarda nitrik oksitin ve metabolitlerinin direkt olarak tespiti

Nitrik oksite bağlı vazomotor aktivitenin bazı fonksiyonel testler ile ölçülmesi;

- İnvaziv koroner anjiyografi, koroner arteriyografi ve IVUS
- İnvaziv ön kol testi (pletismografi metodu)
- Non-invaziv koroner testi (pozitron emisyon tomografi)
- Non –invaziv ultrason metodu (FMD: Flow Mediated Dilatation)

#### **Endotel disfonksiyonunun dolaşımdaki belirteçleri;**

- Asimetrik dimetilarginin (ADMA) (nitrik oksit sentetazın endojen inhibitörü)
- Endotelin-I (ET-I)
- von Willebrand faktörü (vWF)
- Doku tipi plasminojen aktivatörü (t-PA)
- Plasmonojen aktivatör inhibitörü-I (PAI-1) Adezyon molekülleri ;
- Hücreler arası adezyon molekülü-I (ICAM-1)
- Vasküler hücre adezyon molekülü-I (VCAM-1)
- Trombosit endotelial hücre adezyon molekülü (PECAM-1)
- E-selektin
- P-selektin

## **İnflamasyon Belirteçleri (CRP ve interlökinler)**

Arteryal sertlik değerlendirilmesi

### **2.5.4. Endotel disfonksiyonu göstergesi olarak arteryal sertlik**

Biyofizikte elastisite teorisi bir cisime uygulanan kuvvet ve meydana getirdiği deformasyonla ilgilenir (Nichols ve ark., 1998; Safar ve ark., 2003). Birim alana düşen kuvvete ‘stress’denir (Safar ve ark., 2003). Meydana gelen deformasyonun eski haline oranı ‘strain’ olarak tanımlanmaktadır (Hoskins ve Hardman; 2009). Strain-stress ilişkisinin eğrisi elastik modulus olarak adlandırılır.

Bir cisim, kuvvet onu hareket ettirmeden uygulandığında oluşan deformasyon sonrası eski halini alabiliyorsa ‘elastik’tir. Pek çok madde elastik bir katı ve viskoz sıvıya uyan özellikler gösterir. Bu maddelerde oluşan deformasyon stresin büyüklüğüne ve oranına göre değişir. Bu maddeler ‘viskoelastik’ olarak adlandırılır ve arter duvarı işte bu büyük sınıfa dâhildir. Arteryal damarların biyolojisinde mekanik stres basınç olarak, strain ise çapta (hacimde) meydana gelen değişiklik olarak temsil edilir. Aralarındaki ilişki lineer olmadığı için, verilen basıncıdaki eğrinin eğimi elastisite veya tam tersi sertliği yansıtır. Elastisite ve sertlik her ikisi de kalitatif terimlerdir. Kantitatif karşılıkları ‘kompliyans ve distensibilite’ dir. Arteryal sertlik damar duvarının viskoelastik özelliklerini tanımlamak için en sık kullanılan terimdir.

KVS deki büyük damarların fonksiyonları arteryel sertlik, distensibilite ve kompliyansla değerlendirilebilir (Safar ve ark., 2003). Arteriyel sertlik damarın kompliyansında azalma olarak tanımlanabilir. Damarlarda strese yanıt olarak oluşan deformasyon damar üzerine uygulanan stresin büyüklüğüne ve damarın elastikiyetine göre değişiklik gösterir (Laurent ve ark., 2006). Arteryel sertlik, damar duvarının sertliği yada katılığı olup genişleme kabiliyetindeki azalmayı gösterir (Safar ve ark., 2003). Distensibilite damarın üzerine uygulanan strese karşı gerilebilme özelliğidir (Nichols ve O’Rourke, 1988), kompliyans ise arterin genişleyebilme yeteneğini gösterir. Bu üç terim arter duvarının elastiklik özelliklerini tanımlar (Safar ve ark., 2003, ve rutin pratikte hatalı olarak sıklıkla birbiri yerine kullanılır.

### 2.5.4.1. Arteriyel Sertliğin patofizyolojisi

Arteriyel sertlik 3 farklı mekanizma ile gelişir.

- 1) Arter duvarındaki elastik yapının (elastik lifler) tahribatı
- 2) Endotel / düz kas mekanizmasının bozulması
- 3) Ortalama arteriyel basınç da artış

Elastik yapının tahribatı, arter pulsatilitesinin ve siklusların kümülatif etkisiyle olur ve yaşlanmaya bağlı sertlik artışıdaki temel sebep bu mekanizmadır. İkinci mekanizma olan endotel/düz kas etkileşimi ise arteriyel sistemin sertliğini dinamik olarak kontrol eder ve müküller (conduit) arterlerdeki arteriyel sertliğin temel mekanizmasıdır.

Ortalama arteriyel basınç artışı ise pasif etki olarak bütün arteriyel sistemin sertliğini artırır. Patolojik olarak arteriyel sertlik oluşumunda temel değişiklik damar duvarındaki yapısal bozulmadır. Mediadaki düz kas tabakasının, aşırı üretilmiş ve düzensiz dağılmış hyalinize kollajenle yer değiştirmesi ve elastik dokunun kaybı söz konusudur.

Damar duvarının yapısal iskeletini oluşturan ve stabilizasyonunu sağlayan temel unsurlar ekstraselüler matrix (ESM) bileşenleri olan kollajen ve elastin adlı iki proteindir (Anderson ve ark., 2007). Kollajen temel olarak damar duvarı iskeletini yapar ve damara dayanıklılık kazandırır. Elastin ise damara esneklik kazandırır. Elastin molekülü matriks metalloproteinazları tarafından yıkılır. Non-enzimatik olarak yıkılan kollajen ise arkasında ileri glikasyon ürünleri adı verilen, yıkılmaya dayanıklı, geri dönüşümsüz çapraz bağları olan, bozuk yapıya sahip bir kollajen bırakır (Wolffenbuttel ve ark., 1998; Susic ve ark., 2004; Sell ve Monnier, 2012). Damarın esneklik ve sertliği bu proteinlerin yapım ve yıkımının dinamik olarak kontrol edilmesiyle düzenlenir.

Arteriyel media tabakasında bulunan elastik liflerin tahribatı, elastin liflerinin azalması, kollajen ve düz kas hücrelerinin artması sonucu damar mimarisinin bozulması, intima ve adventisyada bulunan kollajenin artışı, media tabakasındaki matriks metalloproteinazların artışı, intimadaki makrofaj ve mononükleer hücre birikimi

sonucu arter duvarı elastikiyeti bozulur (Lakatta). Endotel disfonksiyonu sonucu gelişen geçirgenlik artışı ve ortalama arteriyel basınçtaki artış olaya katkıda bulunur (Huynh ve ark., 2011; Demirci ve ark., 2012).

İnflamasyon, yaşlanma veya ateroskleroz risk faktörleri nedeniyle damar duvarında bulunan ve matriks proteinleri olarak adlandırılan kollajen ve elastin oranında değişiklik başlar (Intengan ve Schiffrin, 2001). Bu tip kollajenin artışı ile elastinin azalmasına yol açan her süreç damar duvarında sertleşmeye neden olacaktır.

Vasküler hücreler ve inflamatuvar hücreler (PMN ve makrofaj gibi) bu proteinleri yıkan kollajenazları (MMP-1, MMP-8, MMP-13) ve elastazları (MMP-7 ve Serin proteaz) üretirler. Bununla birlikte, inflamasyon gibi sitokin ve hücre elementlerinden zengin bir ortam bu kontrolü bozarak aşırı anormal kollajen üretimine ve elastinde bozulmaya sebep olur (Kuzuya ve ark., 2001). Arteriyel sertliği artmış damarların histolojik incelemesinde, intima tabakası içinde sitokinler, intraselüler adezyon molekülleri, growth faktör (TGF)-B, artmış matriks metalloproteinazlar, mononükleer hücreler ve makrofajlar, düz kas hücresi infiltrasyonu, artmış kollajen, yıpranmış ve kırılabilir elastin molekülleri, anormal ve bozulmuş endotel hücreleri ortaya çıkarılmıştır (Lehmann ve ark., 1992; Nickenig ve ark., 1998; Tomiyama ve ark., 2006).

Kollajen ve elastin de bozulma yapan mediatörler aynı zamanda endotel hücrelerine de etki ederek endotel disfonksiyon gelişimine sebep olur, buda artmış düz kas tonusuna, damar endoteli hasarına yetersiz cevaba, akım aracılı dilatasyonda bozulmaya, anjiogenezisde azalmaya ve aterosklerotik plak gelişimine yol açar.

### **Arteriyel sertliğin genetik yönü**

Genetik faktörler direkt yada indirekt olarak arteriyel duvar yapısını etkileyerek arteriyel sertlikte artışa yol açarlar. Yapılan bir çalışmada ailesel miyokart enfarktüsü olan adolesanlarda aile hikayesi olmayanlara göre karotis arter sertliği daha fazla bulunmuştur (Riley ve ark., 1986). Marfan sendromu, Ehler's Danlos sendromu gibi monogenetik bağ dokusu hastalıklarında damar duvar yapısının bozukluğu

bilinmektedir. Bu hastalarda yapılan çalışmalarda arteriyel sertliğin arttığı gösterilmiştir (Margaron ve ark., 2010). Kan basıncı regülasyonunda rol oynayan renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi genlerinin arteriyel sertlikte de etkin olduğu gösterilmiştir (Margaron ve ark., 2010). Anjiyotensin-1 reseptörü, endotelin A ve B reseptörleri, kollajen, fibrillin-1 ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) gen polimorfizmlerinin arteriyel sertlik oluşumunda rol oynayan faktörler olduğu bulunmuştur (Susan ve ark., 2005). Karotis-femoral pulsed wave velosite (PWV) artışına neden olan birçok gen ve bu genlerin üzerinde buldukları kromozomlar tanımlanmıştır (Lacolley ve ark., 2009).

Arteriyel sertliği genetik ile yakından ilişkili olduğu da bilinmektedir. Arteriyel sertlik ile protein ve hormonların yakından ilişkili olduğu belirlenmiştir ve genetik polimorfizmin artmış arteriyel sertlik ile birlikteliği şaşırtıcı değildir. Son yıllarda Framingham kalp çalışması kapsamındaki geniş ölçekli genom çalışmasında, Levy ve ark. (2000) artmış kronik arteriyel nabız basıncının hafif-orta ölçüde kalıtsallığa sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Genlerin nabız basıncına olan katkısını gündeme getirmişlerdir. Bu genlerle ilgili birkaç bölge tespit edilmiştir. Bunlar 15. kromozomun 122 cM bölgesi, 8. Kromozomun 164 cM bölgesi (aldosentaz genine yakın) ve 7. kromozomun 70 cM bölgesi gibi alanlardır. İlginç olarak, nabız basıncı için birkaç farklı bağlantı; insulin growth faktor (insulin-like growth faktor, insulin-like growth faktor binding protein 1-3, growth hormon ve growth hormon multipl komponentlerini kodlayan bölgeler gözlemlenebilir. Gen analizinde arterial sertliğin ölçülmesi için çift bölge tanımlanmıştır. Örneğin; değişik vasküler sertlik modelleri IGF-1, fibrillin-1, kollajen 1a1, endotelin A ve B reseptör, anjiyotensin tip 1 reseptör ya da anjiyotensin-dönüştürücü enzim polimorfik genleri ile ilişkilidir (Levy ve ark., 2000; Schut ve ark., 2003).

### **Arteriyel sertlikte nöroendokrin hormonlar**

İnsülin rezistansı ve buna bağlı artmış kan glikoz seviyeleri renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS)'ni aktive ederek, anjiyotensin-2 seviyesini yükseltir.



Yükselen anjiyotensin-2 ise damar duvarında hipertrofi ve fibrozis oluşumuna yol açmaktadır (Jesmin ve ark., 2003). RAAS'nin aktifleşmesiyle artan aldosteron düz kas hücrelerinde hipertrofi ve fibrozis yapar (Nagata, 2008). Aldosteron ayrıca mineralokortikoid özelliğinden dolayı vazopressini stimüle ederek hipertansiyona rol açar. Sonuçta hem direkt etki hem de hipertansiyon oluşumu sonrası indirekt etki ile arteriyel sertlik oluşumuna katkıda bulunur (Blacher ve ark., 1997).

Anjiotensin-II (Ag-II) ve endotelin-1 gibi vazoaaktif ajanlar ve tuz arteriyel sertlik gelişiminde etkili olan diğer faktörlerdir. Ag-II, kollajen oluşumunu stimüle eder, elastin sentezini azaltır, damar hipertrofisini ve ekstraselüler matriks remodellingini tetikler, oksidatif stresi artırır ve nitrikoksit üretimini deprese eder.

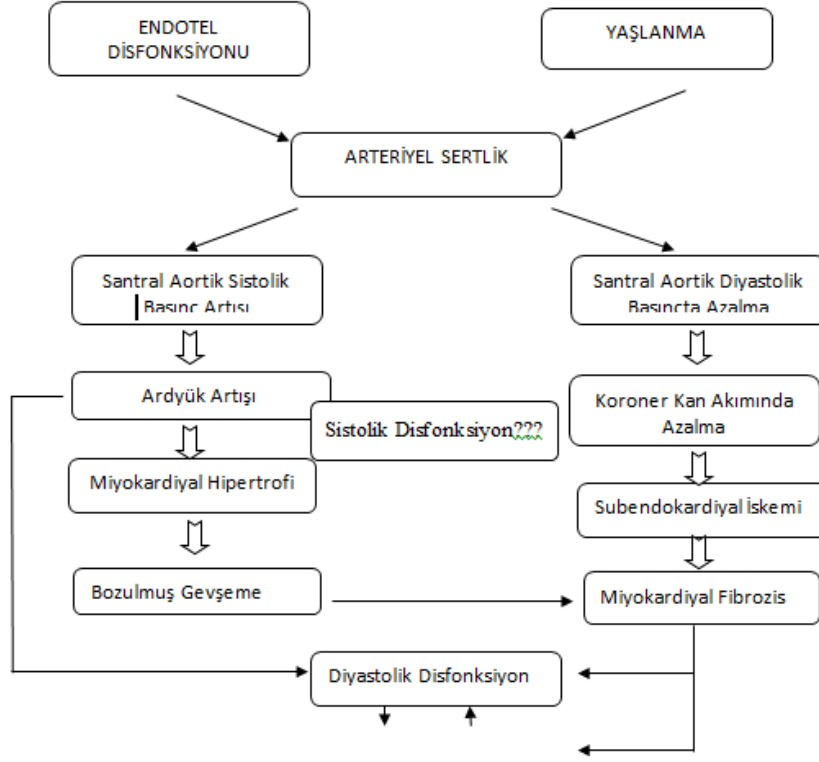
Diğer bir vazoaaktif ajan olan endotelin-1 ise güçlü vazokonstrüktif etkiye sahiptir ve damarlarda fibrotik etki yapar. Diyetle alınan tuz, çeşitli etkilerle arteriyel sertliği artırır. Kollajen ve elastin üretimini stimüle eder, vasküler düz kas hücre tonusunu artırır, nitrik oksit üretimini azaltarak endotelial disfonksiyon yapar.

Metabolik sendromlu ve diyabetik hastalarda arteriyel sertlik artışının ortaya çıkması insülin resistansı ile arteriyel sertlik arasında pozitif bir ilişki varlığını düşündürmektedir. Kronik hiperglisemi ve kronik hiperinsülinemi, anjiotensin tip 1 reseptör ekspresyonunu ve lokal olarak renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAS) aktivasyonunu artırarak fibrozis ve hipertrofiye dolayısıyla da stiffness artışına yol açar (Lehmann ve ark., 1992; Nickenig ve ark., 1998).

#### **2.5.4.2. Arteriyel sertlik kardiyovasküler hastalık ikiyeşisi**

Nabız basıncını belirleyen temel unsur arteriyel sertliktir. Arteriyel sertlikte artış oldukça sistolik kan basıncında artış meydana gelerek nabız basıncı artar. Sistolik kan basıncının yükselmesiyle sol ventrikül yükü artar ve sol ventrikül hipertrofisi meydana gelir. Yükselmiş sistolik kan basıncı ve nabız basıncı ile beraber sol ventrikül hipertrofisi kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bağımsız faktörleri olarak saptanmışlardır (Laurent ve ark., 2001; Havranek ve ark., 2008).

Arteriyel sertliğin kardiyovasküler sistem etkileri Şekil 4’de şematize edilerek gösterilmiştir.



Şekil 4: Arteriyel sertliğin kardiyovasküler sistem üzerine etkilerinin fizyopatolojisinin şematize gösterimi.

Yapılan çalışmalar hipertansiyon, kalp yetersizliği, kronik böbrek yetersizliği, felç, demans, diabetes mellitus ve hipertansiyon vakalarında arteriyel sertliğin bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (London ve ark., 2004; Eren ve ark., 2004; Mattace-Raso ve ark., 2006).

Arteriyel sertlik anlatıldığı üzere birçok faktör yanında hemodinamik komponentlerinin de etkisi altındadır, bu nedenle periferik damarlardan çok santral damarlar etkilenir. Arteriyel sertliğin artması kronik renal yetmezlik, ateroskleroz, DM gibi birçok hastalığın ve yaşlanma sürecinin sonucudur (Vaccarino ve ark., 2001). Arteriyel sertlik, total mortalitenin bir göstergesi olmanın yanısıra; renal hastalık, stroke, demans, kalp yetmezliği ve miyokard enfarktusu gibi vasküler hastalıklar için de

belirleyici öneme sahiptir (Kostis ve ark., 2001). Safar ve ark. (2003) Arteriyel sertliğin stressle ve istirahatte olan enerji tüketimine, yalnızca katkıda bulunmakla kalmayıp, aynı zamanda yaşlılarda ortostatik hipotansiyon ve daha fazla nefes darlığı oluşumuna katkıda bulunduğunu rapor etmişlerdir.

Arteriyel sertlik ateroskleroz risk faktörleri (sigara, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus, hipertansiyon) ve yaşlanmanın bir sonucu olarak meydana gelmektedir (Chae ve ark., 1999).

**Tablo 3.** Arteriyel Sertliği Etkileyen Faktörler

<b>Etken</b>	
Yaş	
Cinsiyet	
Kardiyovasküler Hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HT</li> <li>• KAH</li> <li>• Periferik Arter Hastalığı</li> <li>• KY</li> <li>• Mikrovasküler Hastalıkları (Sendrom X vb.)</li> </ul>
Metabolik Bozukluklar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DM</li> <li>• Bozulmuş Glukoz Toleransı/İnsülin Direnci</li> <li>• Dislipidemi</li> <li>• Metabolik Sendrom</li> <li>• Hipotroidi</li> <li>• Hiperhomosisteinemi</li> </ul>
Beslenme Ve Yaşam Şekli	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yüksek oranda tuz tüketimi</li> <li>• Obezite</li> <li>• Sigara</li> <li>• Sedanter Yaşam</li> <li>• Kronik Alkol Kullanımı</li> <li>• Kahve/Kafein Tüketimi</li> </ul>
Menapoz	
Son Dönem Böbrek Yetersizliği	
Uyku Apne Sendromu	

### 2.5.4.3. Arteriyel sertlik değerlendirme yöntemleri

Arteriyel nabızın grafiksel olarak kaydedilmesi ilk kez 1863 yılında yapılmıştır (O'Rourke ve ark., 2005). Arteriyel sertlik invaziv ve non-invaziv olarak değerlendirilebilir. Pahalı ve tekrarlanması zor invaziv değerlendirmede anjiyografik olarak veya diğer invaziv görüntüleme teknikleri ile arter duvarı ve lümeni analiz edilir (Stefanadis ve ark., 1990).

**Tablo 4.** Arteriyel Sertlik Göstergeleri

Gösterge	Tanım
Nabız Dalga Hızı	Arteriyel kesim (segment) boyunca yayılan kan dalgasının hızı Uzaklık / zaman farkı(cm/sn)
Güçlenme İndeksi	Dalganın refleksiyon analizi $AIx (\%) = (P2 - P1) / PP \times 100$
Yansıma Büyüklüğü (YB)	$YB = \frac{\text{Yansıyan dalga amplitüdü}}{\text{İleri Yönlü Dalga amplitüdü}} \times 100$
Nabız Basıncı Amplifikasyonu	$NBA = \frac{\text{Periferik(Radial)Basınç}}{\text{Santral(Aortik)basınç}} \times 100$
Arteriyel Esneklik (Distensibilite)	Basınç artışına göre çaptaki nispi değişim Çap farkı / basınç farkı x çap
Arteriyel Uyum (Kompliyan)	Basınç artışına göre çaptaki mutlak değişim Çap farkı / basınç farkı
Elastik Katsayı (Modulus)	Bazal çapın % 100 artması için gerekli basınç Basınç farkı x hacim / hacim farkı x duvar kalınlığı
Ambulatuvar Arteriyel Sertlik İndeksi	
X-Ray Vasküler Kalsifikasyon Skoru	
Ayak Bileęi-Brakial Basınç İndeksi (ABPI)	$ABPI = \frac{\text{Ayak bileği sistolik basınç}}{\text{Brakial sistolik basınç}}$
Kardiyo-Ankle Vasküler İndeks (KAVI)	$CAVI = \frac{2p}{\Delta P} \times \left\{ \ln \frac{Ps}{Pd} \right\} \times NDH^2$

### **Değerlendirmede kullanılan non-invaziv yöntemler şunlardır;**

- Uygulanan basınca karşı damarın verdiği cevabı değerlendiren elastikiyet parametreleri,
- Pulsed wave velosite (nabız dalga hızı),
- Dalga refleksiyon analizleri,

### **Uygulanan basınca karşı damarın verdiği cevabı değerlendiren elastikiyet parametreleri**

Lokal olarak arteriyel sertliğin değerlendirilmesini sağlayan yöntemlerdir. İki boyutlu ekokardiyografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI)'den lokal sertlik ölçümü için yararlanılmaktadır (Wilkinson ve ark., 2000; Kovaite ve ark., 2006; Kiotsekoglou ve ark., 2011; Rider ve ark., 2012; Chue ve ark., 2012).

### **Nabız dalga hızı**

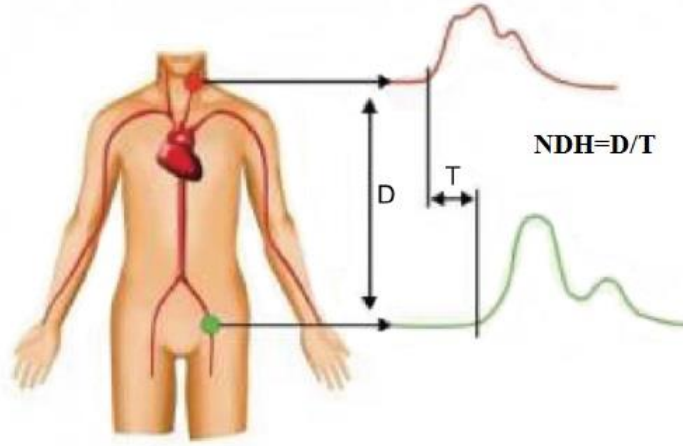
Arteriyel sertlik değerlendirilmesinde günümüzde en yaygın olarak kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen yöntem karotis-femoral NDH ölçümüdür (Asmar, 1999). Nabız dalga hızının ölçümünün arteriyel sertliği belirlemede basit, noninvazif, doğru ve yinelenebilir bir yöntem olduğu kabul edilir (Pannier ve ark., 2005). Sol ventrikülün kasılması sonucu aortaya iletilen kan vücutta ulaştığı her arter üzerinde bir basınç dalgası oluşturur (Nicholas, 2005)

NDH, basınç dalgasının damarın bir ucundan diğer ucuna yayılırken arter boyunca katettiği mesafenin zamana oranıdır (Lehmann ve ark., 1996). Geçen zamanı ölçmek için aplanasyon tonometresi, akustik transdüser, Doppler ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme ve elektrokardiyogramın referans aldığı noktalar kullanılabilir (Van Leeuwen-Segarceanu ve ark., 2010; Davies ve ark., 2012).

$$NDH = \Delta D \text{ (metre)} / \Delta t \text{ (saniye)}$$

Bu formülde  $\Delta D$  proksimal ve distalden ölçülen nabız dalgaları arası uzaklığı,  $\Delta t$  (transit zamanı) ise proksimal ve distal uçtaki dalgalar arasındaki zaman farkını ifade etmektedir.

NDH Şekil 5’de şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 5. NDH ölçümü şematik gösterimi

Klinikte arteriyel sertlik ölçümü tüm arteriyel sistem üzerinden yapılabilir (Hamilton ve ark., 2007). Orta yaşlı hipertansif hastalarda karotis-femoral NDH’nin 12 m/sn’nin üzerinde olması aorta fonksiyonlarında önemli olabilecek değişikliklerin belirleyicisi olarak kabul edilmektedir (Perk ve ark., 2012).

Periferik arter hastalığı olan bireylerde distal nabız dalgası net kayıt edilemeyebilir. Taşikardik bir hastada transit zamanı kısalmadığından NDH daha yüksek çıkacaktır (Van Bortel ve ark., 2002). Genel kabul gören görüşe göre arter sertliğinin artması sistol sonunda yansıyan dalganın erken geri dönüşüne yol açmakta, bu da merkezi nabız basıncını ve buna bağlı olarak SKB’nı arttırmaktadır. Sistolik kan basıncının artması sol ventrikül yükünü ve miyokardın oksijen talebini artırır. Ayrıca arteriyel sertlik normotansif ve hipertansif hastalarda koroner olaylar için bir risk faktörü olduğu bilinen sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkilidir (Safar ve O’Rourke, 2006).

Tablo 5. Yaşa göre ortalama NDH değerleri (Mattace-Raso ve ark., 2010)

Yaş	Ortalama NDH Değeri (m/sn)
<30	6.2 (4.7–7.6)
30-39	6.5 (3.8–9.2)
40-49	7.2 (4.6–9.8)
50-59	8.3 (4.5–12.1)
60-69	10.3 (5.5–15.0)
>70	10.9 (5.5–16.3)

### **Dalga refleksiyon analizleri**

Nabız dalgası aortadan periferik arterlere doğru iletilirken ileriye doğru oluşan dalganın geriye yansımından doğan refleksiyon dalgası meydana gelir. Dalganın geriye doğru yansımaları bifürkasyon noktalarında ve en distalde olur (London ve ark., 1992). Dalganın refleksiyon analizi augmentasyon indeksi (Aix) ile hesaplanır.

Arteriyel sertlikte NDH artışına bağlı olarak refleksiyon dalgası diyastolde proksimaldeki artere daha hızlı ulaşır ve bu dalga sistolde oluşan yeni bir ileriye doğru dalga ile birleşir, böylece ileriye doğru basıncı artmış yeni bir dalga iletilir (Hughes ve ark., 2013). Bu yeni oluşan durum nabız dalga kaydında gösterilebilir (Tomiyama ve Yamashina, 2010).

Augmentasyon indeksi denilince arteriyel nabız dalgasında görülen iki sistolik dalga zirvesinin, yani ejeksiyon sonucu oluşan direkt dalga (erken sistol-P1) ile geriye yansıyan (geç sistol-P2) dalga amplitüdüleri arasındaki farkın nabız basıncına bölünüp 100 ile çarpılması sonucu oluşan oran anlaşılmaktadır.

$$Aix (\%) = (P2 - P1) / PP \times 100$$

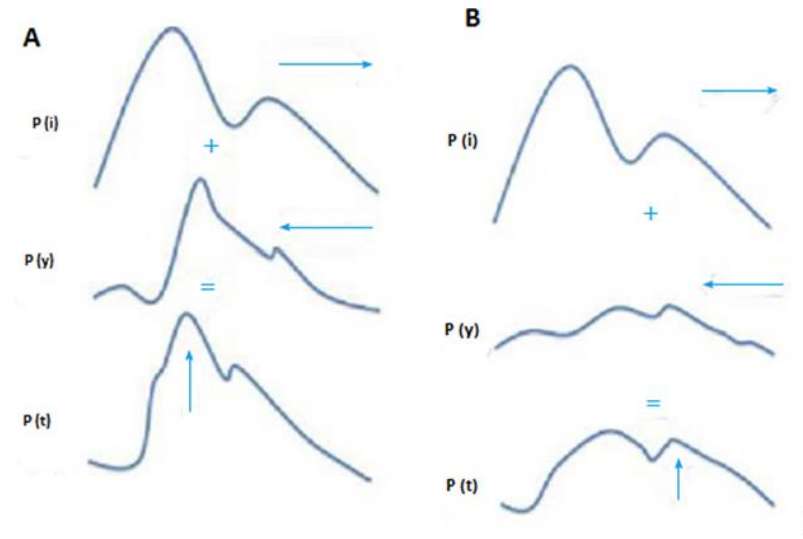
Aix değerini arteriyel esnekliğin yanında rezistans damarların (küçük arterler, arterioller) total periferik direnci belirlemektedir. Total periferik direnç ne kadar küçükse Aix değeri de o kadar küçük olacaktır ve bunun tersi de doğrudur (Chirinos ve ark., 2005). Dalga refleksiyon analizi non-invaziv olarak sfigmograf, pletismograf, piezoelektrik transdüser, tonometri ve eksternal volüm kapsülü ile yapılabilmektedir (McLaughlin ve ark., 2003; Salvi ve ark., 2004).

Augmentasyon indeksi yayılım gösteren dalganın hızına, amplitüdüne, dalganın yansıdığı noktaya olan uzaklığına, kalp hızına ve kontraktilitesine bağlıdır (Kelly ve ark., 2001; Wilkinson ve ark., 2002). Aix' in % 10 artışı koroner hastalık kökenli ölüm riskini % 28 oranında arttırmaktadır (Chirinos ve ark., 2005)

## Dalga Yansımasının Fizyopatolojisi

Yaş ve kardiyovasküler risk faktörlerine eşlik eden arter sertleşmesinde; aralarında elastin liflerinin kopması, elastin ağ içerisinde çapraz bağlantıların oluşması, kollajen birikimi, fibrozis, inflamasyon, medyal düz kas hücre nekrozu, kalsifikasyonlar ve arteriyel duvar içine makromolekül difüzyonunu kapsayan çeşitli mekanizmalar sorumludur Laurent ve ark., 2005).

Arteriyel ağaç çok sayıda dalıyla viskoelastik bir tüptür. Tüpün ucunda (arterioller) direç yüksek olduğu için dalgalar yansır ve retrograd dalgalar oluşur. Arteriyel sertlik arttığında ileri doğru giden ve yansıyan dalgaların hızı artar, bu da yansıyan dalganın aort köküne daha erken ulaşmasına ve sistol sonu basıncının artmasına yol açar. Diyastol basıncı düşer, nabız basıncı artar. Bu artış aort nabız basıncında yansıyan dalga nedeniyle artış yüzdesini ifade eden aort güçlenme indeksi (augmentasyon indeksi = Aix) olarak ifade edilebilir (O'Rourke ve ark., 2002).



**Şekil 6.** Santral aortik dalga oluşumu ve yansıyan dalgaların şematize edilmesi. Santral aortik basınç dalgası; sistol esnasında kalpten periferde gelen ilk dalga P (i) ve diyastolde periferden yansıyan dalgaların toplamıdır P (t).

**A)** sertliği artmış aortayı şematize eden şekilde hem P (i) hem de P (y) hızı artmış ve yansıyan dalganın yüksekliğinin de artması sistolik santral aort basıncını kuvvetlendirmiştir. **B)** arteriyel sertliği korunmuş aortayı şematize eder. Horizontal okların uzunluğu ve kalınlığı yansıyan dalga hızı ve yüksekliğini, vertikal oklar P (i) ve P (y) birleşme noktalarını temsil etmektedir (Wu ve ark., 2015).



Yansıma bölgeleri periferik bölgelere merkezi arterlerden daha yakın olduğu için nabız dalga hızı sertleşmiş periferik arterlerde elastik arterlere göre daha yüksektir. Nabız dalga hızı asendan aortada 4-5 m/sn iken, abdominal aortada 5-6 m/sn ve ilyak-femoral arter düzeyinde 8-9 m/sn'ye ulaşabilir (Latham ve ark., 1985).

Bir çalışmada NDH'nın kardiyovasküler mortalite ve koroner arter hastalığı gelişimini klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak daha etkin öngördüğü gösterilmiştir (Willum-Hansen ve ark., 2006).

### **Arteriyel Sertliğin Osilometrik Yöntemle Değerlendirilmesi**

Arteriyograf ile yapılan ölçümün temelinde, üst kola yerleştirilen manşonun duyarlı bir sensör olarak kullanılması yatmaktadır. Hassas basınç sensörleri bulunan manşon tarafından algılanan dalgalar, güçlendirilerek cihaza ait özel tonometreye aktarılmaktadır. Elde edilen veriler bilgisayara aktarılarak özel yazılımlar ile ayrıntılı analizler yapılabilmektedir.

Biz çalışmamızda, standart brakial osilometrik manşon ile brakial nabız dalgalarını basınç sensörü ile kayıt eden bir arteriyograf olan Mobil-O-Graph 24 h ABPM NG® cihazını kullandık. Cihaz ile elde edilen veriler digital ortama aktarılarak aortik dalga formlarına dönüştürülmektedir. Böylelikle endotel disfonksiyonu göstergesi olan arteriyel sertlik, NDH ve AIx ölçümleri ile tespit edilebilirken aynı zamanda kardiyak debi, atım hacmi, santal aortik kan basıncı gibi kardiyovasküler hemodinamik parametreler de değerlendirilebilmiştir (Wassertheurer ve ark., 2010; Weber ve ark., 2011).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hasta Seçimi**

Çalışmaya Ocak 2016-Aralık 2016 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğine kontrol amacıyla başvuran ve yapılan tetkiklerinde kardiyovasküler hastalık saptanmayan 68 sağlıklı gönüllü alındı. Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan OMÜ KAEK 2016/404 karar numarası ile etik kurul onayı alındı. Çalışmaya dahil edilen gönüllüler sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilip, onayları alınmıştır.

##### **3.1.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

Ocak 2016 ve Aralık 2016 tarihleri arasında, Ondokuz Mayıs Üniversitesi kardiyoloji polikliniğine başvuran, 20-40 yaş arasındaki, dahil edilme ve dışlama kriterleri ile belirlenen 68 hasta, kesitsel olarak tasarlanan bu çalışmaya dahil edildi.

- Beden kitle indeksinin 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup> arası olması
- Kronik hastalık veya sürekli ilaç kullanıyor olmaması
- Akut enfeksiyon olmaması
- Non steroida~~n~~l anti inflamatuvar ilaç kullanmaması

##### **3.1.2. Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri**

- İlaç kullanımı gerektiren kronik hastalığı bulunması
- Hipertansiyon
- Diyabet
- Sigara kullanımı
- Koroner arter hastalığı
- Kronik böbrek yetmezliği
- Kalp yetmezliği
- İnme öyküsü

- Romatizmal hastalık öyküsü
- Brakial arter bölgesinde fistül/anevrizma/stenoz bulunması
- Hastanın muayene uyumunun/rızasının olmaması
- Semptom oluşturan kalp kapak hastalığı
- Beden kitle endeksi  $<18,5$  ve  $>24.9$  kg/m<sup>2</sup> olması

### 3.2. Çalışma Protokolü

Çalışma kriterlerine uyan ve çalışma ile ilgili detaylı bilgi aldıktan sonra onam formu imzalayarak çalışmaya dâhil olan hastaların öncelikli olarak ayrıntılı anamnezi alındı. Tüm gönüllülerin yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı, boyu, kardiyovasküler risk faktörleri, kullandıkları ilaçlar, diğer sistemik hastalıkları sorgulanarak hasta formuna kayıt edildi.

Önceden belirlenmiş dışlama kriterleri kullanılarak sağlık problemi olan gönüllüler dışlandı. Hayatı boyunca 100 adet sigara içmiş olanlar çalışmadan dışlandı (Romero-Corral ve ark., 2010). Bilinen dislipidemi, hipertansiyon, diyabeti olanlar, ölçümler sırasında akut enfeksiyonu olanlar ya da non-steroidal antinflamatuar ilaç kullanımı olanlar çalışmadan dışlandı. Ölçümler sırasında sistolik kan basıncı 140 mmhg ve diyastolik kan basıncı 90 mmhg üzerinde saptanan gönüllüler çalışmadan çıkarıldı.

Hastaların tümüne 12 derivasyonlu EKG çekildi. Başvuru sırasında hastalara rutin kan tetkikleri (tam kan sayımı, biyokimya, lipid profili) görüldü. Hastaların arteriyel sertlik ve santral kardiyovasküler parametrelerinin ölçümü için Mobil-O-Graph 24 h ABPM NG® (Stolberg, Germany) arteriograf cihazı kullanıldı. Hastaların beden yağ analizi için Tanita Total Composition Analyzer TBF-300MA ®(Tokyo,Japan) kullanıldı. Her hastaya transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile değerlendirme yapıldı.

#### 3.2.1. Antropometrik Ölçümler

Gönüllüler yemekten en az 2 saat sonra olacak şekilde çıplak ayakla biyoelektriksel impedans analiz (Tanita TBF-300MA, Tokyo, Japan) cihazı üzerine çıkarılarak kiloları, vücut yağ ağırlığı, vücut yağ oranları hesaplandı. Beden kitle indeksleri [ağırlık (kg)/boy(m)<sup>2</sup>] hesaplandı. BMI; 18.5 ile 24,9 kg/m<sup>2</sup> arası olanlar normal kilolu kabul edildi. Beden kitle endeksi normal olan(18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>) ve cinsiyet spesifik tertillerin en yüksek değerde olması ile tanımlanan beden yağı oranı(erkeklerde %23,1 ve kadınlarda %33,3) fazla olan kişiler normal kilolu obeziteli olarak alındı (Romero-Corral ve ark., 2010). Esnemeyen mezurayla en alt kostayla crista iliakalar arası orta noktadan umbilikusa denk gelecek şekilde ekspiryum sonunda bel çevresi ölçüldü. Erkeklerde  $\geq 102$  cm, kadınlarda  $\geq 88$  cm eşik değer olarak kabul edildi. Hasta dik konumdayken mezura gluteal bölgede en geniş yerden geçecek şekilde kalça çevresi ölçüldü. Bel/kalça oranı hesaplandı. Erkeklerde  $\geq 0.9$ , kadınlarda ise  $\geq 0.8$  eşik değerler kabul edildi (Cornier ve ark., 2011).

### **3.2.2. Arteriograf İle Arteriyel Sertlik ve Santral Kardiyovasküler Hemodinamik Parametrelerin Ölçümü**

Arteriyel sertlik ve kardiyovasküler hemodinamik parametrelerini ölçmek için Mobil-O-Graph 24 h ABPM NG® (Stolberg, Germany) arteriyograf kullanılmıştır. Bu cihaz ile;

- Sistolik kan basıncı (SKB)
- Diyastolik kan basıncı (DKB)
- Ortalama Arteriyel Basınç (OAB)
- Santral Sistolik Basınç (SSKB)
- Santral Diastolik Basınç (SDKB)
- Güçlendirme İndeksi (AIx)
- Nabız dalga hızı (NDH)
- Kardiyak Debi
- Atım Hacmi ölçümleri yapılmıştır.

İstirahat halinde, yatar pozisyondaki gönüllülere, gönüllüler için uygun boyutta manşon seçildikten sonra brakial arter bölgesinden ölçüm yapılmıştır. Her gönüllü için

aynı seansta 3 kez 3 dakika arayla ölçüm yapılarak değerlerin ortalamaları alınmıştır. Aygıt manşonu, cihaz basınç ölçümü yaptıktan sonra ölçülen basınç değerinden en az 35mm hg fazla olacak şekilde brakial arter kan akımını kesmek için otomatik olarak cihaz tarafından şişirilmektedir. Böylece makisimum 20 saniye olan ölçüm süresi boyunca brakiyal arter oklüzyonu gerçekleştirilerek kan akımı durdurulmuştur. Kan akımının durduğu yerde, şişirilmiş manşonun üst kenarında brakial arterde bir membran oluşmaktadır. Yukarıda detaylı olarak anlatılan santral basınç değişiklikleri ile oluşan dalgalar bu membran seviyesinde hassas basınç sensörleri bulunan manşon tarafından algılanıp güçlendirilerek cihaza ait özel tonometreye aktarılmaktadır. Tonometre aracılığı ile kayıt edilen dalgalar, cihaz için özel olarak geliştirilen HMS Client Server 5.1® isimli yazılıma yüklenerek değerlendirme yapılmıştır.

### **3.2.3. Ekokardiyografi Cihazı**

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünde TTE ile yapılacak ölçümler için Vivid E9 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) TTE cihazı ve M5S (1,5-4,5 MHz) ultrasound probu kullanıldı. Konvansiyonel ekokardiyografik değerlendirme amacıyla; parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen (mitral kapak, papiller kas ve apeks seviyesi), apikal 4-boşluk, apikal 2-boşluk, subkostal pencere görüntüleri incelendi. Parasternal uzun eksen görüntülerden M-mod yöntemi kullanılarak; aort kökü, sol atriyum (anteriyor-posteriyor), interventriküler septum, posteriyor duvar, sağ ventrikül, sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu çapları hesaplandı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu M-mod yöntemi kullanılarak hesaplandı. Hastalar yatar pozisyonda ve istirahatte iken TTE yapıldı.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ( $\pm$ ) standart sapma, frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher’in Kesin Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu

görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Student's T Testi, iki bağımlı grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Eşleştirilmiş Örneklem T Testi uygulandı. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, iki bağımlı grup arasında Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Araştırma kapsamında toplam 68 sağlıklı gönüllü incelendi. İncelenen gönüllülerin yaş ortalaması  $31,6 \pm 5,20$  (min: 23, max: 40) yıl olup %50 erkek, %50 kadındı. İncelenen hastaların boy uzunluğu ve vücut ağırlıkları ölçülerek vücut kitle indeksleri hesaplandı. Çalışmaya alınan gönüllülerin boy uzunluğu ortalaması  $1,69 \pm 0,8$  (min: 1.49 - maks: 1.88) m, vücut ağırlığı ortalaması  $67,1 \pm 8,5$  (min: 49 maks: 87,4) kg iken VKİ ortalaması  $23,2 \pm 1,25$  (min: 18,9- maks: 24,9)  $\text{kg/m}^2$ 'ydi.

Gönüllülerin bel çevresi ortalaması  $78,63 \pm 7,8$  (min: 64, maks: 96) cm, bel/kalça oranı  $0,80 \pm 0,5$  (min: 0,72, maks: 0,89) olarak hesaplandı. Vücut yağ ağırlığı ortalama  $16,73 \pm 5,47$  (min: 6,40, maks: 29,5) kg, vücut yağ oranı ortalama  $24,61 \pm 7,38$  (min: 10.60, maks: 38,5) yağsız vücut ağırlığı ortalama  $50,36 \pm 8,29$  (min: 32,40, maks: 73,30) kg'dı. Araştırma kapsamında incelenen gönüllülerin sistolik kan basıncı (SKB) ortalama  $112,60 \pm 19,96$  (min: 99, maks: 134) mmhg, diyastolik kan basıncı (DKB) ortalama  $74,95 \pm 7,83$  (min: 58, maks: 88) mmhg, ortalama arteriyal basıncı (OAB)  $90,80 \pm 8,35$  (min: 80, maks: 109) mmhg, santral sistolik kan basıncı (SSKB) ortalama  $104,54 \pm 13,39$  (min:81, maks:121) mmhg, santral diyastolik kan basıncı (SDKB) ortalama  $73,14 \pm 6,43$  (min: 59, maks: 88) mmhg, atım hacmi ortalama  $71,21 \pm 13,73$  (min: 56, maks: 95) ml/atım, kardiyak debi ortalama  $5.30 \pm 0,76$  (min: 4,5, maks: 6,7) L/dk olarak belirlendi. Hastaların tamamı normal sinüs ritmindeydi. Ortalama kalp hızı  $69,25 \pm 12,43$  (min: 56, maks: 86) olarak ölçüldü.

Araştırmaya dahil edilen gönüllülerin bazı tanımlayıcı, antropometrik ve beden yağ analizi bulgularının NKO ve kontrol grubuna göre karşılaştırması Tablo 6'da verilmiştir.

İki grup arasında cinsiyet, yaş, boy uzunluğu, vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, yağsız vücut kitlesi(YVK) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemektedir.( $p>0,05$ ) (Tablo 6 ).

Vücut yağ ağırlığı NKO li bireylerde beklendiği üzere kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir.(p <0.05) (Tablo1 6 ).

**Tablo 6.** Araştırmaya dahil edilen gönüllülerin tanımlayıcı, antropometrik ve beden yağ analizi bulgularının beden yağ oranı cinsiyet spesifik tertillerine göre normal ve yüksek olarak saptanan gruplara göre karşılaştırılması

		Kontrol Grubu (n=33)	NKO* (n=35)	P
Cinsiyet, n(%)				
	Kadın	16 (23,5)	18 (26,5)	
	Erkek	17 (25)	17 (25)	
Yaş (yıl)	Maks.	40,00	39,00	0,985
	Min.	23,00	24,00	
	Ort.	31,63 ±5,46	31,65 ±4,93	
Boy uzunluğu (cm)	Maks.	188,00	183,00	0,450
	Min.	149,00	156,00	
	Ort.	168,84 ±8,83	170,05 ±7,21	
Kilo (kg)	Maks.	87,40	78,30	0,056
	Min.	46,00	57,60	
	Ort.	64,35 ±11,04	69,73 ±6,11	
VKİ** (kg/m <sup>2</sup> )	Maks.	24,90	24,80	0,456
	Min.	18,90	21,80	
	Ort.	22,38 ±1,92	23,99 ±0,62	
Bel çevresi (cm)	Maks.	96,00	94,00	0,212
	Min.	65,00	64,00	
	Ort.	77,54 ±7,75	79,65 ±7,86	
Kalça çevresi (cm)	Maks.	106,00	106,00	0,085
	Min.	84,00	86,00	
	Ort.	95,06 ±5,8	97,45 ±4,93	
Bel/kalça oranı	Maks.	0,89	0,89	0,223
	Min.	0,72	0,72	
	Ort.	0,79 ±0,05	0,81 ±0,04	
VYA*** (kg)	Maks.	19,20	29,50	<0,001
	Min.	6,40	15,00	
	Ort.	12,56 ±3,8	20,67 ±3,53	
YVK**** (kg)	Maks.	73,30	59,00	0,390
	Min.	32,40	38,30	
	Ort.	51,66 ±9,9	49,12 ±6,33	

\*NKO:normal kilolu obeseite, \*\*VKİ: vücut kitle indeksi, \*\*\*VYA: vucüt yağ ağırlığı, \*\*\*\*YVK: yağsız vücut kitlesi.



**Tablo 7.** Çalışmaya dahil edilen gönüllülerin tanımlayıcı, antropometrik ve beden yağ analizi bulgularının kadın-erkek, ve cinsiyet spesifik tertillere göre beden yağ oranı normal ve yüksek olarak saptanan gruplara göre karşılaştırılması

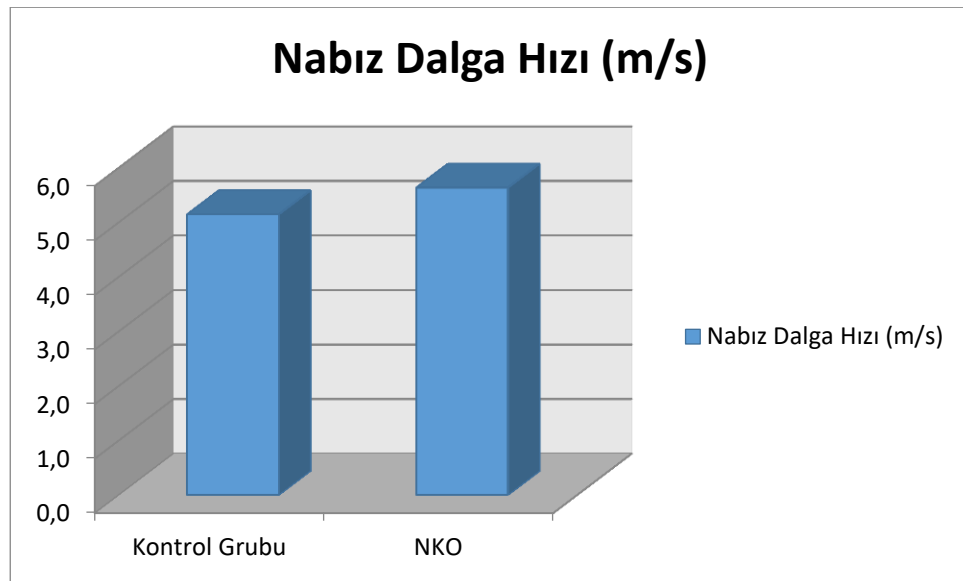
		ERKEK			KADIN		
		Kontrol Grubu (n=17)	NKO* (n=17)	P	Kontrol Grubu (n=16)	NKO (n=18)	P
Yaş (yıl)	Maks.	40,00	39,00	0,447	40,00	39,00	0,415
	Min.	23,00	24,00		23,00	24,00	
	Ort.	30,47 ±5,71	31,94 ±5,10		32,87 ±5,07	31,38 ±4,90	
Boy uzunluğu (cm)	Maks.	188,00	183,00	0,945	173,00	180,00	0,146
	Min.	167,00	163,00		149,00	156,00	
	Ort.	175,00 ±6,54	173,88 ±5,10		162,31 ±5,7	166,44 ±7,15	
Kilo (kg)	Maks.	87,40	78,30	0,730	64,90	77,00	0,01
	Min.	60,00	61,50		46,00	57,00	
	Ort.	71,98 ±8,47	72,08 ±5,15		56,25 ±6,88	67,51 ±6,23	
VKİ** (kg/m <sup>2</sup> )	Maks.	25,10	24,80	0,877	23,80	24,80	0,072
	Min.	19,60	21,80		18,90	23,50	
	Ort.	23,4 ±1,61	23,82 ±0,75		22,29 ±1,63	24,16 ±0,41	
Bel çevresi (cm)	Maks.	96,00	94,00	0,262	78,00	85,00	0,416
	Min.	71,00	74,00		65,00	64,00	
	Ort.	82,23 ±7,64	85,00 ±5,39		72,56 ±3,82	74,61 ±6,39	
Kalça çevresi (cm)	Maks.	106,00	106,00	0,162	100,00	103,00	0,08
	Min.	88,00	94,00		84,00	86,00	
	Ort.	98,17 ±4,97	100,58 ±3,67		91,75 ±4,76	94,50 ±4,11	
Bel/kalça oranı	Maks.	0,89	0,89	0,511	0,86	0,86	0,274
	Min.	0,75	0,77		0,72	0,72	
	Ort.	0,82 ±0,05	0,84 ±0,03		0,77 ±0,03	0,78 ±0,04	
VYA (kg)	Maks.	16,70	20,20	<0,001	30,20	29,50	<0,001
	Min.	6,40	15,00		13,80	19,30	
	Ort.	12,02 ±2,98	17,84 ±1,60		21,72 ±5,41	23,34 ±2,64	
VYO (%)	Maks.	20,00	23,50	<0,001	19,20	38,50	<0,001
	Min.	10,60	26,00		6,40	33,00	
	Ort.	16,57 ±2,86	24,75 ±0,83		13,12 ±4,54	34,65 ±1,23	
YVK (kg)	Maks.	73,30	59,00	0,027	49,20	53,70	0,593
	Min.	52,00	46,00		32,40	38,30	
	Ort.	59,67 ±6,33	54,18 ±3,72		43,15 ±4,06	44,35 ±4,18	
n: hasta sayısı							

\*NKO:normal kilolu obezite, \*\*VKİ: vücut kitle indeksi, VYA: vücut yağ ağırlığı, YVK: yağsız vücut kütlesi, VYO: vücut yağ oranı

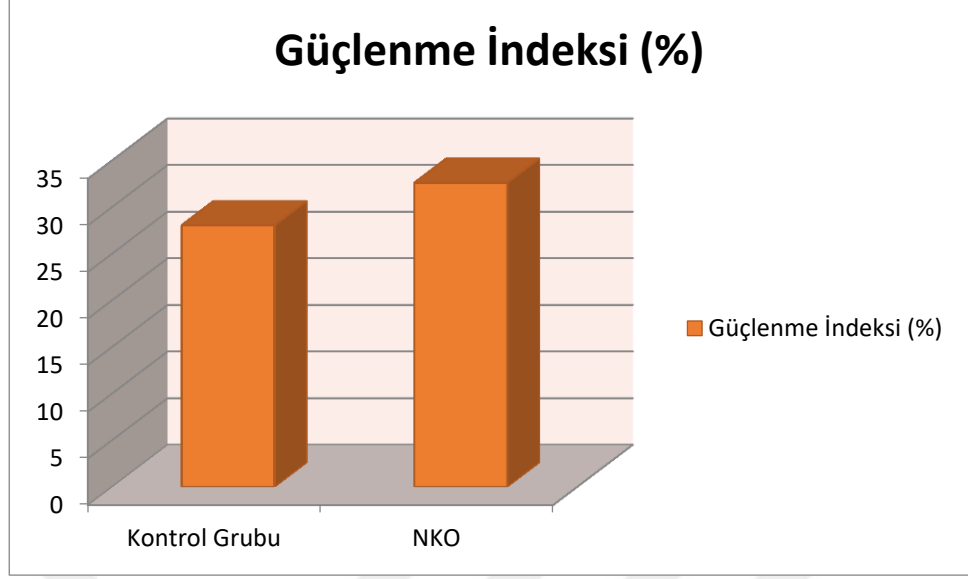
Araştırmaya dahil edilen gönüllülerin tanımlayıcı , antropometrik ve beden yağ analizi bulgularının kadın- erkek ve NKO- kontrol gruplarına göre kıyaslanması Tablo 7’ de verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen kadın ve erkek gönüllülerin yaş, boy uzunluğu, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.( $p>0,05$ ) (Tablo 7 ). Vücut yağ ağırlığı ve vücut yağ oranı kadınlarda ve erkeklerde NKO grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.( $p<0,05$ ) (Tablo 7 ). Erkeklerde yağsız vücut kitlesi, NKO grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük izlenmektedir.( $p<0,05$ ) (Tablo 7 ). Çalışma kapsamında incelenen kadın gönüllülerin vücut ağırlığı, NKO grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (Tablo 7 ).

NKO ve kontrol grubunun kardiyovasküler hemodinamik ve arteriyel sertlik parametreleri karşılaştırılması Tablo 8’de sunulmuştur. İki grup arasında SKB, DKB, OAB, SSKB, SDKB, kardiyak debi, kalp atım hacmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. ( $p>0,05$ ) (Tablo 8). Öte yandan arteriyel sertlik parametreleri olan NDH ve Aix NKO bireylerde kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı. ( $p<0,05$ ) (Tablo 8 ).



Şekil 7. Gruplar arasında nabız dalga hızının grafiksel gösterimi ( $p<0,001$ ).



**Şekil 8.** Gruplar arasında güçlenme indeksinin grafiksel gösterimi ( $p=0,004$ ).

**Tablo8.** Araştırmaya dahil edilen gönüllülerin kardiyovasküler hemodinamik ve arteriyel sertlik parametrelerinin cinsiyet spesifik tertillere göre beden yağ oranı normal ve yüksek olarak saptanan gruplara göre karşılaştırılması

		Kontrol Grubu (n=:33)	NKO (n=35)	P
SKB (mmHg)	Maks.	134,00	130,00	0,749
	Min.	93,00	104,00	
	Ort.	114,33 ±10,03	115,40 ±8,31	
DKB (mmHg)	Maks.	88,00	89,00	0,084
	Min.	58,00	58,00	
	Ort.	73,33 ±8,29	76,48 ±7,16	
OAB (mmHg)	Maks.	109,00	103,00	0,547
	Min.	56,00	80,00	
	Ort.	90,39 ±10,44	91,20 ±5,86	
Santral SKB (mmHg)	Maks.	123,00	123,00	0,453
	Min.	95,00	96,00	
	Ort.	102,75 ±6,65	106,22 ±6,83	
Santral DKB (mmHg)	Maks.	89,00	87,00	0,483
	Min.	59,00	59,00	
	Ort.	72,81 ±7,13	73,45 ±5,77	
Kardiyak Debi (L/dk)	Maks.	6,50	6,70	0,081
	Min.	4,50	4,40	
	Ort.	5,03 ±0,81	5,15 ±0,67	
Atım hacmi (ml)	Maks.	95,00	88,00	0,956
	Min.	58,20	56,00	
	Ort.	70,90 ±10,31	72,26 ±9,81	
Nabız dalga hızı (m/s)	Maks.	6,00	6,60	0,001
	Min.	4,30	4,90	
	Ort.	5,15 ±0,52	5,64 ±0,52	
Güçlenme indeksi (%)	Maks.	55,00	43,00	0,004
	Min.	15,00	15,00	
	Ort.	28,07 ±8,15	32,62 ±6,83	

SKB: sistolik kan basıncı, DKB diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç

Kadın ve erkekler kendi aralarında NKO ve kontrol gruplarının kardiyovasküler hemodinamik parametreler ve arteriyel sertlik parametreleri bağlamında karşılaştırması Tablo 9’da verilmiştir. Kadın ve erkekler kendi aralarında NKO- kontrol grupları ile karşılaştırıldığında SKB, DKB, OAB, SSKB, SDKB, kardiyak debi ve atım

hacmi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. ( $p>0,05$ ) (Tablo 9). NDH kadın ve erkeklerde NKO grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p>0,05$ )(Tablo 9). Aix erkeklerde NKO grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken ( $p <0,05$ )(Tablo 9)., kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmadı.( $p>0,05$ ) (Tablo 9 ).



**Tablo 9.** Araştırmaya dahil edilen gönüllülerin kardiyovasküler hemodinamik ve arteriyel sertlik parametrelerinin kadın-erkek ve cinsiyet spesifik tertillere göre beden yağı oranı normal ve yüksek saptanan gruplara göre karşılaştırılması

		ERKEK		P	KADIN		P
		Kontrol Grubu (n=17)	NKO (n=17)		Kontrol Grubu (n=16)	NKO (n=18)	
SKB (mmHg)	Maks.	134,00	130,00	0,972	127,00	128,00	0,523
	Min.	99,00	105,00		93,00	104,00	
	Ort.	117,17 ±12,29	116,64 ±9,00		107,18 ±11,61	114,22 ±7,68	
DKB (mmHg)	Maks.	88,00	87,00	0,605	85,00	95,00	0,060
	Min.	63,00	70,00		58,00	58,00	
	Ort.	76,82 ±7,87	78,17 ±5,01		69,62 ±7,20	74,88 ±8,56	
OAB (mmHg)	Maks.	109,00	102,00	0,691	104,00	103,00	0,176
	Min.	80,00	83,00		56,00	80,00	
	Ort.	93,41 ±10,11	91,35 ±5,86		87,18 ±10,12	91,05 ±6,03	
Santral SKB (mmHg)	Maks.	123,00	123,00	0,557	123,00	116,00	0,716
	Min.	89,00	99,00		19,00	96,00	
	Ort.	105,88 ±11,2	107,29 ±7,14		99,43 ±22,90	105,22 ±6,55	
Santral DKB (mmHg)	Maks.	90,00	83,00	0,666	86,00	87,00	0,640
	Min.	64,00	68,00		59,00	59,00	
	Ort.	74,17 ±7,16	74,41 ±4,33		71,37 ±7,05	72,55 ±6,87	
Kardiyak Debi (L/dk)	Maks.	6,50	6,70	0,201	5,60	5,60	0,141
	Min.	3,60	4,50		3,60	3,90	
	Ort.	5,15 ±0,89	5,56 ±0,64		4,49 ±0,52	4,76 ±0,53	
Atım hacmi (ml)	Maks.	95,00	88,00	0,887	89,00	80,00	0,972
	Min.	62,50	58,00		58,20	56,00	
	Ort.	74,10 ±12,31	75,51 ±11,81		67,62 ±12,65	67,66 ±10,05	
Nabız dalgı hızı (m/s)	Maks.	6,00	6,60	0,023	5,90	6,30	0,015
	Min.	4,30	4,90		4,50	4,90	
	Ort.	5,12 ±0,6	5,70 ±0,61		5,18 ±0,44	5,58 ±0,44	
Güçlenme indeksi (%)	Maks.	55,00	53,00	0,001	45,00	43,00	0,240
	Min.	16,00	25,00		15,00	15,00	
	Ort.	26,52 ±8,61	36,41 ±8,97		29,71 ±7,54	32,38 ±8,26	
n: hasta sayısı							

SKB: sistolik kan basıncı, DKB diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç

Arteryal sertlik parametreleri ile yaş, bel çevresi, bel/kalça oranı, LDL ve HDL düzeyleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile araştırıldı. Yapılan korelasyon analizleri sonucunda NDH ile yaş arasında pozitif yönde orta derecede (korelasyon katsayısı: 0,515) korelasyon saptanırken ( $p<0,001$ ), bel çevresi, bel/kalça oranı, LDL, HDL düzeyleri ile NDH ve Aix arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmedi.

**Tablo 10.** Arteryal sertlik parametreleri ve çeşitli değişkenler arasında korelasyon incelemesi

		Yaş	Bel Çevresi	Bel/Kalça Oranı	LDL	HDL
Nabız Dalga Hızı (n=68)	Korelasyon katsayısı	<b>0,515**</b>	0,09	0,137	0,185	-0,180
	P	<b>&lt;0,001</b>	0,467	0,265	0,131	0,142
Güçlenme İndeksi (n=68)	Korelasyon katsayısı	0,067	-0,068	0,084	-0,034	-0,046
	P	0,586	0,582	0,496	0,783	0,709

LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein

**Tablo 11.** Kadınlarda bel/kalça oranına göre ve arteryal sertlik parametrelerinin karşılaştırılması

		Bel/kalça oranı $\leq 0,8$ (n=23)	Bel/kalça oranı $> 0,8$ (n= 11)	P
Nabız dalga hızı (m/s)	Maks.	6,30	6,10	0,712
	Min.	4,50	4,70	
	Ort.	5,41 $\pm$ 0,50	5,37 $\pm$ 0,44	
Güçlenme indeksi (%)	Maks.	43,00	45,00	0,302
	Min.	15,00	15,00	
	Ort.	30,45 $\pm$ 7,03	32,54 $\pm$ 9,77	

Araştırma kapsamında incelenen kadınların bel çevresi/kalça çevresi oranı 0,8 den yüksek olan grup ile bel çevresi/kalça çevresi oranı 0,8 altında saptanan grup arasında arteryal sertlik parametreleri NDH ve Aix açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. ( $p>0,05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 12.** Araştırmaya dahil edilen gönüllülerin bazı biyokimyasal parametrelerinin cinsiyet spesifik tertillere göre beden yağı oranı normal ve yüksek olarak saptanan gruplara göre karşılaştırılması

		Kontrol Grubu (n= 33)	NKO (n=35)	P
Trigliserit (mg/dl)	Maks.	150,00	147,00	0,354
	Min.	64,00	55,00	
	Ort.	112,09 ±26,29	102,94 ±22,79	
Total kolesterol (mg/dl)	Maks.	218,00	202,00	0,089
	Min.	136,00	132,00	
	Ort.	169,06 ±21,02	159,94 ±19,85	
LDL (mg/dl)	Maks.	124,00	121,00	0,465
	Min.	57,00	65,00	
	Ort.	94,42 ±17,39	91,51 ±16,32	
HDL (mg/dl)	Maks.	75,00	71,00	0,091
	Min.	37,00	33,00	
	Ort.	52,66 ±10,80	47,37 ±9,55	
Kreatinin (mg/dl)	Maks.	1,10	1,10	0,754
	Min.	0,50	0,60	
	Ort.	0,82 ± 0,14	0,78 ±0,13	
AKŞ (mg/dl)	Maks.	99,00	102,00	<b>0,025</b>
	Min.	62,00	79,00	
	Ort.	86,30 ±9,39	91,65 ±7,04	

LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, AKŞ: açlık kan şekeri

Çalışmada incelenen gönüllülerin bazı biyokimyasal parametrelerinin NKO-kontrol grupları arasında karşılaştırılması Tablo 12’de verilmiştir. İki grup arasında HDL, LDL, TK, Trigliserit değerleri açısından anlamlı fark izlenmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 12). AKŞ NKO grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p <0,05$ ) (Tablo 12).

Kadın ve erkekler kendi aralarında NKO ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılması Tablo 13’de verilmiştir. Trigliserid, LDL, TK ve kreatinin düzeyleri her iki cinsiyette NKO’li bireylerde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. ( $p>0,05$ ) (Tablo 13). HDL kadın ve erkeklerde kontrol grubunda NKO grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak



anlamli yüksek izlendi( $p < 0,05$ ) (Tablo 13). AKŞ değeri erkeklerde iki grup arasında fark izlenmezken( $p > 0,05$ )(Tablo 8 ), kadınlarda NKO grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamli yükseklik belirlendi ( $p < 0,05$ )(Tablo 13).

**Tablo 13.** Araştırmaya dahil edilen gönüllülerin bazı biyokimyasal parametrelerinin kadın-erkek ve cinsiyet spesifik tertillere göre beden yağı oranı normal ve yüksek saptanan gruplara göre karşılaştırılması

		ERKEK			KADIN		
		Kontrol Grubu (n= 17)	NKO (n=17)	P	Kontrol Grubu (n=16)	NKO (n=18)	P
Trigliserit (mg/dl)	Maks.	150,00	147,00	0,234	145,00	144,00	0,931
	Min.	64,00	76,00		66,00	55,00	
	Ort.	112,50 ±28,32	106,72 ±18,87		102,55 ±24,17	100,83 ±26,77	
Total kolesterol (mg/dl)	Maks.	191,00	179,00	0,063	218,00	202,00	0,262
	Min.	136,00	132,00		149,00	134,00	
	Ort.	161,05 ± 17,47	150,47 ±14,53		177,56 ±21,62	168,88 ±20,37	
LDL (mg/dl)	Maks.	124,00	117,00	0,399	124,00	121,00	0,959
	Min.	57,00	67,00		73,00	65,00	
	Ort.	93,11 ± 18,89	88,17 ±14,17		95,81 ±16,14	94,66 ±17,95	
HDL (mg/dl)	Maks.	67,00	48,00	<b>0,032</b>	75,00	71,00	<b>0,033</b>
	Min.	37,00	33,00		48,00	47,00	
	Ort.	45,94 ± 7,68	39,64 ±4,49		60,06 ±7,56	54,66 ±6,88	
Kreatinin (mg/dl)	Maks.	1,10	1,10	0,117	1,10	1,10	0,400
	Min.	0,60	0,60		0,50	0,47	
	Ort.	0,85 ± 0,13	0,78 ±0,13		0,80 ±0,16	0,84 ±0,16	
AKŞ (mg/dl)	Maks.	97,00	102,00	0,108	99,00	102,00	<b>0,049</b>
	Min.	75,00	81,00		62,00	79,00	
	Ort.	88,82 ± 6,27	92,29 ±5,86		83,62 ±11,49	91,05 ±8,12	
n: hasta sayısı							

LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, AKŞ: açlık kan şekeri

**Tablo 14.** Araştırma kapsamında incelenen gönüllülerin TTE sonuçlarının cinsiyet spesifik tertillere göre beden yağı oranı normal ve yüksek saptanan gruplara göre karşılaştırılması

		<b>Kontr. Grubu (n=33)</b>	<b>NKO (n=35)</b>	<b>P</b>
<b>EF (%)</b>	Maks.	72,00	68,00	0,343
	Min.	60,00	60,00	
	Ort.	64,42 ±2,89	63,65 ±2,27	
<b>LVEDD (mm)</b>	Maks.	58,00	55,00	0,844
	Min.	35,00	38,00	
	Ort.	46,00 ±4,89	45,80 ±4,83	
<b>LVESD (mm)</b>	Maks.	39,00	38,00	0,503
	Min.	20,00	22,00	
	Ort.	29,39 ±3,88	28,88 ±3,62	
<b>İVS (mm)</b>	Maks.	12,00	10,00	0,164
	Min.	7,00	6,00	
	Ort.	8,87 ±1,11	8,40 ±0,65	
<b>PW (mm)</b>	Maks.	10,00	10,00	0,759
	Min.	5,00	6,00	
	Ort.	7,90 ±1,52	7,88 ±1,15	
<b>RV (mm)</b>	Maks.	29,00	31,00	0,794
	Min.	19,00	20,00	
	Ort.	25,24 ±2,91	25,51 ±2,52	
<b>LA (mm)</b>	Maks.	37,00	38,00	0,327
	Min.	21,00	24,00	
	Ort.	30,87 ±4,81	32,17 ±3,84	

EF: ejeksiyon fraksiyonu, LVEDD: sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVESD: sol ventrikül sistol sonu çapı, İVS: interventriküler septum, PW: posterior duvar, RV: sağ ventrikül, LA: sol atriyum

Araştırma kapsamında incelenen gönüllülerin TTE sonuçları Tablo 14’de verilmiştir. TTE ile değerlendirilen NKO ve kontrol grubunda EF, LVESD, LVEDD, RV, LA ve İVS değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p > 0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Normal VKİ'ne rağmen beden yağ oranı artışı ile ifade edilen normal kilolu obezite kavramı son dekatta ortaya atılmıştır. Prevelansı konusunda beden yağı ölçüm tekniklerindeki farklılıklar, yaş, cinsiyet ve etnik farklılıklar gibi değişken faktörler sebebiyle henüz net bilgiler yoktur. NKO ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi birçok çalışmada incelenmiştir.

Biz çalışmamızda NKO bireylerde arteriyel sertlik parametrelerini Mobil-O-Graph 24 h ABPM NG® marka arteriograf ile osilometrik olarak ölçerek değerlendirdik. NKO arteriyel sertlik ilişkisini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma vardır. Çalışmamızda NKO bireylerde kontrol grubuna göre kardiyak hemodinamik değerlerde anlamlı fark saptanmazken, arteriyel sertlik parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptadık.

Çalışmamızda kullandığımız Mobil-O-Graph 24 h ABPM NG® marka cihazın etkinlik ve güvenilirlik çalışmalarında, cihaz ile elde edilen periferik ve santral kan basıncı ölçüm değerleri ile NDH ve yansıyan dalga analizleri (AIx gibi), girişimsel yöntemler ve girişimsel olmayan bir yöntem olan radyal tonometri (SphygmoCor) ile alınan değerler ile kıyaslanmış ve sonuçlarda anlamlı farklılık saptanmamıştır (Weber ve ark., 2011; Weiss ve ark., 2012; Luzardo ve ark., 2012).

Endotel disfonksiyonu göstergesi olan arteriyel sertliğin kardiyovasküler sonuçlara etkisi, bu konudaki 18 yayının değerlendirildiği bir meta-analizde, yüksek aortik nabız dalga hızının, özellikle yüksek kardiyovasküler riski olan populasyonda mortalitenin ve kardiyovasküler olayların öngördürücüsü olarak saptanması ile gösterilmiştir (Vlachopoulos ve ark., 2010).

Romera Corral ve ark. (2010) kadınlarda NKO'nin ve kardiyovasküler mortalite ile bağımsız olarak ilişkisini saptamışlardır. Çalışmamızda her ne kadar kardiyovasküler hastalık riski yüksek bireyler incelenmemişse de NKO bireylerde arteriyel sertlik parametrelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek

saptanmıştır. Bu bulgu NKO li bireylerde bozulan endotel disfonksiyonuna sekonder olarak gelişebilen ve/veya şiddetlenen hipertansiyon, hiperlipidemi gibi ek komorbid hastalıkların bu hasta grubunda daha yüksek oranda kardiyovasküler mortalite/morbiditeye sebep olabileceği görüşünü öne çıkarmaktadır.

Öte yandan Kang ve ark. (2014) NKO bireylerde 18 F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (18 F-FDG-PET/BT) kullanarak subklinik vasküler inflamasyon araştırdıkları çalışmada NKO nin subklinik vasküler inflamasyon ile yüksek derece ilişkili olduğunu ve artan beden yağının vasküler inflamasyonu artıran majör faktör olduğunu saptamışlardır. NKO bireylerde kardiyovasküler risk faktörlerinin araştırıldığı başka bir çalışmada beden yağı tertileri kullanılarak hastalar sınıflandırılmış ve yüksek tertillerdeki hastalarda hipertansiyon, dislipidemi, hs-CRP ve insülin direnci daha düşük tertildeki hastalara göre yüksek saptanmıştır (Shea ve ark., 2012). Proinflamatuvar sitokin seviyelerindeki artışın endotel disfonksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir (Yudkin 1999).

Bu bağlamda çalışmamızda NKO bireylerde kontrol grubuna oranla endotel disfonksiyonu göstergesi arteriyel sertlik parametleri olan NDH ve Aix değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanması NKO li bireylerde artmış kardiyovasküler hastalık riskini göstermesi açısından da literatürle uyumludur.

Shoelson ve ark. (2007) visseral obeziteli hastalarda resistin, TNF- alfa, MCP-1, IL-6 ve leptin gibi proinflamatuvar adipokin seviyelerini yüksek saptamıştır. Ridler ve ark. (2007) yaptığı bir metaanalizde obez hastalarda yükselmiş inflamasyon seviyelerini yüksek CRP seviyelerinin gösterilmesiyle ortaya koymuşlardır. Yüksek CRP seviyeleri VKİ' nden bağımsız olarak visseral adipozite ile korelasyon içindedir (Visser ve ark., 1999). Aşırı beden yağı dislipidemi gelişimi, insülin direnci arteriyel tansiyon yüksekliğiyle ilişkili olmasının yanında düşük dereceli kronik inflamatuvar bir durum oluşturur (WHO, 2014).

Çalışmamızda beden yağ ağırlığı NKO grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Her ne kadar inflamatuvar markır analizi yapılmamışsa da

arteryal sertlik parametlerinin NKO grubunda anlamlı olarak yüksek saptanması artmış beden yağının düşük düzeyde kronik inflamasyona sebep olabileceği ve endotel disfonksiyonuna zemin hazırlayabileceği gerçeğiyle örtüşmektedir. Beden yağındaki artışla kardiyovasküler hastalık riski artışı (Mandviwala, ve ark., 2016) temelinde inflamasyonun patofizyolojik olarak rol oynayarak (Pi- Sanyer ve ark., 1998) arteryal sertliği artırıp endotel disfonksiyonu gelişiminin sonucu olabilir. Vlachopoulos ve ark. (2010) arteryal sertlik değerlerinde artışla kardiyovasküler hastalık riski ve mortalite artışı gözlemlendiği meta analizi de bu önergeyi desteklemektedir.

NKO bireylerde yapılan çalışmalarda ortalama kan basıncı ve HT prevalansı daha yüksek izlenmiştir (Marquês-Vidal ve ark., 2010; Romera Corral ve ark. 2010; Kang ve ark., 2014; Kim ve ark., 2015).

Kan basıncı yüksekliği endotel disfonksiyonu göstergesidir ve ateroskleroz gelişimi için risklidir (Leong ve ark., 2015). NKO ve HT prevalansı için yapılan çalışmalarda yaş ortalamaları 40'ın üstünde hastalar incelenmiştir.

Araştırma kapsamında NKO ve arteryal sertlik parametreleri arasındaki ilişki temel amaç olarak alınmış olup HT olan bireyler çalışmadan dışlanmıştır. NKO'li bireylerin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında SKB, DKB, OAB, SSKB ve SDKB değerleri arasında fark izlenmemesi; arteryal sertlik parametrelerinde gözlenen anlamlı yüksekliğin, artan beden yağı oranının HT gelişimine katkıda bulunduğu düşüncesiyle çelişiyor görünmektedir (WHO, 2014). Çalışma popülasyonumuz genç ve orta yaşlı bireylerden oluşmaktadır. Koroner arter hastalığı klinik belirtilerden dekafatlar önce başlar (McGill ve ark., 2002). Yüksek VKİ olanlarda normal kilolu bireylere göre daha kompleks koroner lezyonlar saptanması (McGill ve ark., 2002) ve uzun süreli obezitenin klinik olarak önemli KAH için bağımsız risk faktörü olduğu (Rabkin ve ark., 1977; Manson ve ark., 1990; Wilson ve ark., 2002) göz önünde bulundurulursa artan beden yağı oranı ve HT gelişimi için de ateroskleroz gelişiminde olduğu gibi uzun yıllar gerekebilir ve genç ve orta yaşlı bireylerde henüz HT gelişmemiş olabilir.

Ancak çalışmayı genç ve orta yaşlı hasta grubu üzerinde yapıldığı göz önünde bulundurulduğunda NKO'li bireylerde artmış arteryal sertlik parametreleri, ilerleyen yıllarda gelişebilecek HT riski açısından da öngördürücü olabilir. Ayrıca risk altındaki NKO'li bireylerde yaşam tarzı değişikliği beslenme alışkanlığı değişikliği gibi primer koruma önlemlerinin NKO'li bireylerde daha sıkı tutulması konusunda dayanak noktası oluşturabilir. Arteryal sertlik bir kişi için aynı kalp siklusu içinde bile sabit bir değer olmayabilir (Gavish ve ark., 2016).

Ambulatuvar 24h osilometrik yöntemle NDH analizinin yapıldığı bir çalışmada gün içinde aynı kişide alınan arteryal sertlik değerlerinde %90 lık değişiklik görülebildiği gösterilmiştir. Bu değişikliğe sebep olarak eşlik eden kan basıncı değişikliği öne sürülmüştür (Basta ve ark., 2014). Gerçekte arteryal sertlik her kalp siklusunda distansiyon basıncı ve kardiyak atım hacmindeki herhangi bir değişiklikten etkilenebiyorken, arter duvar yapısının özelliğini gösteren sabit bir değer gibi yanlış anlaşılmalıdır (Gavish ve Izzo, 2016). Bu veriler bizi her ne kadar gönüllüler için rahat ve uygun bir odada ölçüm yapılmışsa da hasta seçimi sürecinde beyaz önlük HT gelişen NKO'li bireyleri çalışmadan dışlanmış olabileceği kanısına vardırmaktadır. Bu kısıtlılık osilometrik olarak arteryal sertlik parametrelerini değerlendiren çoğu çalışma için geçerlidir. Çalışmamızda her gönüllüden aynı koldan 3 kez arteryal sertlik parametreleri değerleri alınarak ortalama değerlerin analizde kullanılmasıyla elde edilen verilerin güvenilirliği artırılmaya çalışılmıştır.

NKO'li bireyler ve kontrol grubunun sağlıklı gönüllüler arasından seçilmesi, arteryal sertlik parametrelerini etkileyen karıştırıcı faktörlerin dışlanmasına olanak sağlamış ve her iki grup arasında bazal antropometrik ölçümler ve hemodinamik ölçümlerin homojen dağılımı incelenen gönüllü sayısının nispeten düşük düzeyde olmasına rağmen bulguların rastlantısallıktan uzak olduğu düşüncesini doğurmaktadır.

Yaşlanma ile aortanın kardiyak pulsasyonları tamponlayan arteryal volum rezervuarı etkisi azalır. Elastikiyet kaybı arteryal sertliğin kardinal bulgularından olan SKB artışı ve DKB düşüşü görülür (Mitchell ve ark., 2003; 2008). Araştırmamızda

arteryal sertlik parametrelerinden NDH ve yaş arasında pozitif yönde orta derece korele olduğu bulgusu literatürle uyusmaktadır.

Coutinho ve ark. (2011), santral obezitedeki artışın VKİ normal olsa bile, KVH olan ve olmayan erişkinlerde artmış mortalite ile ilişkisini ortaya koymuştur. Ayrıca bel çevresi ya da bel/kalça oranına göre santral obezitesi olan normal kilolu bireylerle santral obezitesi olmayan normal kilolu bireyler karşılaştırıldığında daha yüksek mortalite riski gözlemlenmiştir. Araştırma kapsamında bel/kalça oranı 0,8 üzerinde saptanan kadın gönüllüler bel çevresi/kalça çevresi oranı 0,8 altındaki gönüllülerle kıyaslanmış arteryal sertlik parametrelerinde iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bel çevresi/kalça çevresi oranı yüksek saptanan hasta sayısının düşük olması da yanıltıcı olarak bu sonucu doğurmuş olabilir. Bununla birlikte bel çevresi ve bel çevresi/kalça çevresi oranının NDH ve A1x üzerine etkileri gözönünde bulundurularak yapılan korelasyon analizlerinde bu iki değişkenin NDH ve A1x üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı saptanmıştır. Bu sonuçlar artan beden yağ oranının arteryal sertlik parametrelerini olumsuz yönde etkilemesi ile endotel fonksiyonlarında gerilemeye sebep olduğu ve bel çevresi ve bel çevresi/kalça çevresi oranının arteryal sertlik gelişimi üzerine beden yağı oranı artışı gibi direkt etki etmediği şeklinde yorumlanabilir. TURDEP-I ve TURDEP-II çalışmalarından elde edilen verilerle hazırlanan Türk toplumuna spesifik bel çevresi eşik değerlerinde kadınlar için 90,5 cm eşik değeri önerilmiştir. SATMAN, İ., & Grubu, T. I. Ç. Türkiye Diyabet Prevalans Çalışmaları: TURDEP-I ve TURDEP-II. Çalışmada kullandığımız bel çevresi eşik değeri daha düşük olduğu için bel/kalça oranı Türk toplumuna kıyasla yüksek olabilir.

Araştırma kapsamında incelenen NKO kadınların vücut ağırlığı VKİ arasında anlamlı fark yokken, kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu duruma iki faktörün katkı yapmış olabileceği kanaatindeyiz. Birincisi NKO grubundaki hastalar kontrole göre daha uzun boylu olması. İkinci faktör ise kadınlarda NKO tanımı olabilir. İncelememizde NKO tanımı beden yağ oranının NHANES III çalışma popülasyonundan Romero - Corral ve ark. (2010) 'ın Amerikan toplumu için belirlenen cinsiyet spesifik tertillerin üst sınırından yüksek olması şeklinde alınmıştır. Ülkemizde NKO üzerine

yapılan çalışma sayısı azdır. VKİ normal olması yanında beden yağ oranı yüksekliği şeklinde kabaca tanımlanan NKO'nin toplumumuza yönelik cinsiyet ve yaş spesifik NKO eşik değerleri ya da standardize edilmiş beden yağ analizi hesaplama yöntemleri maalesef henüz geliştirilememiştir. Obezitenin görece olarak daha yüksek görüldüğü Amerikan toplumu (Flegal ve ark., 2012) için kadınlarda beden yağ oranının %33,3 üzerinde olması şeklinde tanımlanan NKO (Romero-Corral ve ark. 2010), obezite sıklığı daha az olan ülkemiz (Hatemi ve ark., 2002) için yüksek bir eşik değer olabilir. Genç ve orta yaşlı gönüllülerden oluşan çalışmamızda beden yağı yüksek saptanan grupta ortalama VKİ değeri 23,99 -DSÖ tanımına göre fazla kilolu gruba yakın olması da Türk toplumu için cinsiyet ve yaşa göre standardize edilmiş normal beden yağı oranı eşik değeri ihtiyacını gösterebilir.

NKO bireylerde kardiyovasküler risk faktörlerinin araştırıldığı iki çalışmada beden yağı tertileri kullanılarak hastalar sınıflandırılmış ve yüksek tertillerdeki hastalarda hipertansiyon, dislipidemi (Shea ve ark., 2012; 2012) daha düşük tertildeki hastalara göre yüksek saptanmıştır. Diğer yandan De Lorenzo ve ark. (2006) NKO bireylerle beden yağ oranı normal olan bireyler arasında lipid profilinde farklılık izlenmemişken. Kang ve ark. NKO bireylerde HDL-K seviyelerini düşük, Trigliserit seviyelerini yüksek saptamıştır (Kang ve ark., 2014).

Aşırı beden yağı HDL-K konsantrasyonunda düşüş, Yüksek trigiserit seviyesi ve LDL-K partiküllerinde değişikliklerle ilişkilidir. Obesitede lipoliz süreci değişir. Trigiliserit yıkımında ve kana salınan serbest yağ asiti miktarında artış izlenir. Bu durum lipoprotein lipaz aktivitesini azaltıp karaciğerde çok düşük dansiteli lipoprotein yapımında artışa ve plasmada trigliserid artışına sebep olur. Kolesterol ester transfer proteini yapımında artışa bağlı olarak trigiliseritler çok düşük dansiteli lipoproteinden HDL-K geçerler. Trigliseritten zengin HDL-K yıkılarak plasmada seviyeleri düşer. Hipertrigiliseridemi gelişir. LDL-K kolesterolden fakir trigiliseritten zengin hale gelir. Hepatik lipaz enzimi tarafından trigiliserit yıkımı sonrası LDL-K ateroskleroz gelişimini kolaylaştıracak şekilde daha küçük ve yoğun hale gelir (Klop ve ark., 2013; Jung ve Choi, 2014).



Hiperlipidemi çalışmamızda dışlama faktörlerinden biri olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte çalışmamız için minimum örneklem sayısı arteriyel sertlik parametreleri değerlendirilmek üzere tasarlanmıştır. Çalışmamızda NKO li kadınlar ve erkekler kendi aralarında değerlendirildiğinde HDL-K düzeyleri kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük izlenmesi, total hasta grubuyla aynı değerlendirme yapıldığında NKO ve kontrol grubu arasında HDL-K düzeyleri bakımından anlamlı farkın oluşmaması bu farkın düşük örneklem sayısı sebebiyle olabileceği izlenimi doğurmuştur. Öte yandan TK, LDL-K, Trigiserit değerleri gibi NKO bireylerde beden yağ oranı normal bireylerle kıyaslandığında yüksek olması beklenen değerlerin çalışmamızda anlamlı olarak farklı çıkmaması da HDL-K düzeyleri arasındaki farkın örneklem sayısı ile ilişkili olabileceğine yönelik şüphelerimizi kuvvetlendirmektedir. NKO ve dislipidemi ilişkisini temel alan topluluğumuza yönelik daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Yüksek yağ içeren yeme alışkanlığının sağlıklı insanlarda endotel fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir (Vogel ve ark, 1997). Tek kör randomize 180 metabolik sendromlu hastayı içeren bir çalışmada 2 yıllık Akdeniz tipi diyetin metabolik sendrom prevalansını azalttığı, endotel fonksiyonlarını iyiletirdiği gözlenlenmiştir (Esposito ve ark., 2004).

İşlenmiş omega-3 yağ asitleri (Egert ve Stehle, 2011) ve bitkisel kaynaklı alfa-linoleic asidin (Wang ve ark., 2012; Egert ve ark., 2014) insanlarda vasküler endotel fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmiştir. Daha fazla balık ve ciğ sebze ve daha az yüksek yağlı ürünleri tüketmek endotel fonksiyonlarını korur (Van Bussel ve ark., 2015).

Normotansif kilolu ve obezlerde günlük tuz tüketiminin azaltılmasının endotel fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (Dickinson ve ark., 2014). Öte yandan kakaodan elde edilen flavanollerin vasküloprotektif etkileri (Balzer ve ark., 2008; Rassaf ve ark., 2016) ve üzüm ve/veya kırmızı şarapta bulunan polifenol resveratrolün arteriyel sertlik parametrelerini iyileştirdiği birçok klinik çalışmada gösterilmiştir (Xia ve ark., 2016).

Fiziksel egzersizin arteriyal sertlik üzerine etkisinin araştırıldığı 51 klinik çalışma toplamda 2260 katılımcıyı içeren bir metaanaliz yayınlanmıştır. Bu metaanalizde egzersizin akım aracılı dilatasyonu önemli ölçüde iyileştirdiği doğrulanmıştır (Montero ve ark., 2014).

Çalışmamızda gönüllülerin diyet alışkanlıklarını ve fiziksel egzersiz seviyelerini irdeleyen bir sorgulama yapılmaması çalışmamızdaki kısıtlılıkların başında gelmektedir.



## 6. SONUÇ

NKO'li bireylerde arteryal sertlik parametrelerini osilometrik olarak girişimsel olmayan yöntemle değerlendirdik.

NKO'li bireylerde arteryal sertlik parametlerinden NDH ve AIX' inde beden yağ oranı normal olanlarla karşılaştırıldığında anlamlı yükseklik saptadık.

NKO'li bireylerle kontrol grubu karşılaştırıldığında kardiyovasküler hemodinamik parametreler olan SKB, DKB, OAB, SSKB, SDKB anlamlı fark saptamadık.

Yaş ile osilometrik olarak ölçülen arteryal sertlik parametlerinden NDH arasında orta düzeyde pozitif yönlü korelasyon saptadık,

NKO'li kadınlarda kontrol grubuna kıyasla HDL seviyelerinde anlamlı düşüklük izledik.

Bel çevresi ve bel/kalça oranı ile osilometrik olarak ölçülen arteryal sertlik parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon saptamadık.

VKI'nin normal olmasının kardiyovasküler hastalık riskini belirlemek açısından yeterli olmadığı, BIA ile ölçülen vücut yağ oranının kardiyovasküler hastalık riskini daha iyi yansıttığını gözlemledik.

Hasta sayısındaki kısıtlılık sebebiyle NKO ve metabolik disregülasyon arasındaki ilişkinin değerlendirilebilmesi için daha hasta sayısının olduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Alexander J, Dennis E, Smith W, Amad K, Duncan W, Austin R., 1962. Blood volume, cardiac output, and distribution of systemic blood flow in extreme obesity. *Cardiovasc Res Cent Bull*;1:39-44..
- Alpert M, Alexander J., 1998. Obesity and ventricular function in man: systolic function. In: Alpert MA, Alexander JK, editors. *The heart and lung in obesity*. Armonk, New York: Futura Publishing Company; p. 77-94.
- Alpert, M. A., Lambert, C. R., Panayiotou, H., Terry, B. E., Cohen, M. V., Massey, C. V., ... & Mukerji, V., 1995. Relation of duration of morbid obesity to left ventricular mass, systolic function, and diastolic filling, and effect of weight loss. *The American journal of cardiology*, 76(16), 1194-1197.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, ChaveyWE2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, WengerNK, Wright RS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction *Circulation*. 2007;116:148-304).
- Anfossi, G., Russo, I., & Trovati, M., 2009. Platelet dysfunction in central obesity. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 19(6), 440-449.
- Asmar R., 1999. Pulse wave velocity, principles and measurement In: Asmar R, editor. *Arterial stiffness and pulse wave velocity, clinical applications*. France: Elsevier, :25-55.).
- Ather, S., Chan, W., Bozkurt, B., Aguilar, D., Ramasubbu, K., Zachariah, A. A., ... & Deswal, A., 2012. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(11), 998-1005.
- Avolio, A., Jones, D., & Tafazzoli-Shadpour, M., 1998. Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media. *Hypertension*, 32(1), 170-175.
- Aznaouridis, K., Vlachopoulos, C., Dima, I., Ioakeimidis, N., & Stefanadis, C., 2007. Triglyceride level is associated with wave reflections and arterial stiffness in apparently healthy middle-aged men. *Heart*, 93(5), 613-614.
- Bajaj, S., Shamoan, F., Gupta, N., Parikh, R., Parikh, N., DeBari, V. A., ... & Bikkina, M., 2011. Acute ST-segment elevation myocardial infarction in young adults: who is at risk?. *Coronary artery disease*, 22(4), 238-244.

- Balzer, J., Rassaf, T., Heiss, C., Kleinbongard, P., Lauer, T., Merx, M., ... & Kelm, M. (2008). Sustained benefits in vascular function through flavanol-containing cocoa in medicated diabetic patients: a double-masked, randomized, controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 51(22), 2141-2149.
- Bassenge E. Endothelial function in different organs. *Prog Cardiovasc Dis*. 1996 Nov-Dec;39(3):209-28.
- Basta, S., Hussain, T., Osmond, P. J., & Izzo, J. L. (2014). Dependence of ambulatory oscillometric brachial pulse wave velocity (Mobil-O-Graph) on systolic blood pressure. *Journal of the American Society of Hypertension*, 8(4), e36-e37.
- Beltowski, J. (2006). Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 189(1), 47-60.
- Blacher, J., Amah, G., Girerd, X., Kheder, A., Mais, H. B., London, G. M., & Safar, M. E. (1997). Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *American journal of hypertension*, 10(12), 1326-1334.
- Boden, G. (1997). Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*, 46(1), 3-10.
- Britton, K. A., & Fox, C. S. (2011). Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation*, 124(24), e837-e841
- Brovkovich, V., Dobrucki, L. W., Brovkovich, S., Dobrucki, I., Do Nascimento, C. A., Burewicz, A., & Malinski, T. (1999). Nitric oxide release from normal and dysfunctional endothelium. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*, 50(4), 575-586.
- Brown, N. K., Zhou, Z., Zhang, J., Zeng, R., Wu, J., Eitzman, D. T., ... & Chang, L. (2014). Perivascular Adipose Tissue in Vascular Function and Disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 34(8), 1621-1630.
- Busse, R., & Fleming, I. (2006). Vascular endothelium and blood flow. In *The vascular endothelium II* (pp. 43-78). Springer Berlin Heidelberg.
- BUYSE, M., Viengchareun, S. A. Y., BADO, A., & LOMBÈS, M. (2001). Insulin and glucocorticoids differentially regulate leptin transcription and secretion in brown adipocytes. *The FASEB Journal*, 15(8), 1357-1366.
- Chae, C. U., Pfeffer, M. A., Glynn, R. J., Mitchell, G. F., Taylor, J. O., & Hennekens, C. H. (1999). Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *Jama*, 281(7), 634-643.
- Cheng, Z. J., Vapaatalo, H., & Mervaala, E. (2005). Angiotensin II and vascular inflammation. *Medical Science Monitor*, 11(6), RA194-RA205.
- Chirinos, J. A., Zambrano, J. P., Chakko, S., Veerani, A., Schob, A., Willens, H. J., ... & Mendez, A. J. (2005). Aortic pressure augmentation predicts adverse

cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension*, 45(5), 980-985.

- Chue, C. D., Edwards, N. C., Ferro, C. J., Townend, J. N., & Steeds, R. P. (2013). Effects of age and chronic kidney disease on regional aortic distensibility: a cardiovascular magnetic resonance study. *International journal of cardiology*, 168(4), 4249-4254.
- Clark, J. M., & Glagov, S. (1985). Transmural organization of the arterial media. The lamellar unit revisited. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 5(1), 19-34.
- Cornier, M. A., Després, J. P., Davis, N., Grossniklaus, D. A., Klein, S., Lamarche, B., ... & Poirier, P. (2011). Assessing adiposity. *Circulation*, 124(18), 1996-2019.
- Coutinho, T., Goel, K., de Sá, D. C., Carter, R. E., Hodge, D. O., Kragelund, C., ... & Torp-Pedersen, C. (2013). Combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease: role of “normal weight central obesity”. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(5), 553-560.
- Coutinho, T., Goel, K., de Sá, D. C., Kragelund, C., Kanaya, A. M., Zeller, M., ... & Lorgis, L. (2011). Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(19), 1877-1886.
- Cullen, P. (2000). Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. *The American journal of cardiology*, 86(9), 943-949.
- Daiber, A., Di Lisa, F., Oelze, M., Kröller-Schön, S., Steven, S., Schulz, E., & Münzel, T. (2016). Crosstalk of mitochondria with NADPH oxidase via reactive oxygen and nitrogen species signalling and its role for vascular function. *British journal of pharmacology*.
- Daiber, A., Oelze, M., Daub, S., Steven, S., Schuff, A., Kröller-Schön, S., ... & Münzel, T. (2014). Vascular redox signaling, redox switches in endothelial nitric oxide synthase (eNOS Uncoupling), and endothelial dysfunction. In *Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants* (pp. 1177-1211). Springer Berlin Heidelberg.
- Daiber, A., Steven, S., Weber, A., Shuvaev, V. V., Muzykantov, V. R., Laher, I., ... & Münzel, T. (2016). Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *British journal of pharmacology*.
- Davies, J. M., Bailey, M. A., Griffin, K. J., & Scott, D. J. A. (2012). Pulse wave velocity and the non-invasive methods used to assess it: Complior, SphygmoCor, Arteriograph and Vicorder. *Vascular*, 20(6), 342-349.

- De Lorenzo, A., Del Gobbo, V., Premrov, M. G., Bigioni, M., Galvano, F., & Di Renzo, L. (2007). Normal-weight obese syndrome: early inflammation?. *The American journal of clinical nutrition*, 85(1), 40-45.
- De Lorenzo, A., Martinoli, R., Vaia, F., & Di Renzo, L. (2006). Normal weight obese (NWO) women: an evaluation of a candidate new syndrome. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 16(8), 513-523.
- De Schutter, A., Lavie, C. J., Gonzalez, J., & Milani, R. V. (2011). Body composition in coronary heart disease: how does body mass index correlate with body fatness?. *The Ochsner Journal*, 11(3), 220-225.
- Demirci, M. S., Gungor, O., Kircelli, F., Carrero, J. J., Tatar, E., Demirci, C., ... & Ok, E. (2012). Impact of mean arterial pressure on progression of arterial stiffness in peritoneal dialysis patients under strict volume control strategy. *Clin Nephrol*, 77(2), 105-113.
- Dickinson, K. M., Clifton, P. M., & Keogh, J. B. (2014). A reduction of 3 g/day from a usual 9 g/day salt diet improves endothelial function and decreases endothelin-1 in a randomised cross-over study in normotensive overweight and obese subjects. *Atherosclerosis*, 233(1), 32-38.
- Din-Dzietham, R., Liu, Y., Bielo, M. V., & Shamsa, F. (2007). High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. *Circulation*, 116(13), 1488-1496.
- Egert, S., & Stehle, P. (2011). Impact of n-3 fatty acids on endothelial function: results from human interventions studies. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 14(2), 121-131.
- Egert, S., Baxheinrich, A., Lee-Barkey, Y. H., Tschoepe, D., Wahrburg, U., & Stratmann, B. (2014). Effects of an energy-restricted diet rich in plant-derived  $\alpha$ -linolenic acid on systemic inflammation and endothelial function in overweight-to-obese patients with metabolic syndrome traits. *British Journal of Nutrition*, 112(08), 1315-1322.
- Eren, M., Gorgulu, S., Uslu, N., Celik, S., Dagdeviren, B., & Tezel, T. (2004). Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes, or both. *Heart*, 90(1), 37-43.
- Esposito, K., Marfella, R., Ciotola, M., Di Palo, C., Giugliano, F., Giugliano, G., ... & Giugliano, D. (2004). Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *Jama*, 292(12), 1440-1446.
- Esposito, K., Pontillo, A., Di Palo, C., Giugliano, G., Masella, M., Marfella, R., & Giugliano, D. (2003). Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *Jama*, 289(14), 1799-1804.

- Everett, B. M., Kurth, T., Buring, J. E., & Ridker, P. M. (2006). The relative strength of C-reactive protein and lipid levels as determinants of ischemic stroke compared with coronary heart disease in women. *Journal of the American College of Cardiology*, 48(11), 2235-2242.
- Farand, P., Garon, A., & Plante, G. E. (2007). Structure of large arteries: orientation of elastin in rabbit aortic internal elastic lamina and in the elastic lamellae of aortic media. *Microvascular research*, 73(2), 95-99.
- Flegal, K. M., Carroll, M. D., Kit, B. K., & Ogden, C. L. (2012). Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *Jama*, 307(5), 491-497.
- Fontaine, K. R., Redden, D. T., Wang, C., Westfall, A. O., & Allison, D. B. (2003). Years of life lost due to obesity. *Jama*, 289(2), 187-193.
- Förstermann, U., & Münzel, T. (2006). Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease. *Circulation*, 113(13), 1708-1714.
- Frankel, D. S., Vasan, R. S., D'Agostino, R. B., Benjamin, E. J., Levy, D., Wang, T. J., & Meigs, J. B. (2009). Resistin, adiponectin, and risk of heart failure: the Framingham offspring study. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(9), 754-762.
- Galle, J., Quaschnig, T., Seibold, S., & Wanner, C. (2003). Endothelial dysfunction and inflammation: what is the link?. *Kidney International*, 63, S45-S49.
- GANZ, P. (2001). Endothelial regulation of vascular tone: From basic biology to clinical application. *Cardiology Rounds*, 5(9), 1-8.
- Gavish, B., & Izzo, J. L. (2016). Arterial stiffness: going a step beyond. *American journal of hypertension*, hpw061.
- Geliebter, A., Atalayer, D., Flancbaum, L., & Gibson, C. D. (2013). Comparison of body adiposity index (BAI) and BMI with estimations of% body fat in clinically severe obese women. *Obesity*, 21(3), 493-498.
- Hamilton, P. K., Lockhart, C. J., Quinn, C. E., & Mcveigh, G. E. (2007). Arterial stiffness: clinical relevance, measurement and treatment. *Clinical Science*, 113(4), 157-170.
- Han, T. S., Van Leer, E. M., Seidell, J. C., & Lean, M. E. J. (1995). Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *Bmj*, 311(7017), 1401-1405.
- Hansen, T. W., Staessen, J. A., Torp-Pedersen, C., Rasmussen, S., Thijs, L., Ibsen, H., & Jeppesen, J. (2006). Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*, 113(5), 664-670.



- Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye Obezite ve Hipertansiyon taraması sonuçları(TOHTA). *Endokrinolojide yönelişler*, 2002; 11:1-16.
- Havranek, E. P., Froshaug, D. B., Emserman, C. D., Hanratty, R., Krantz, M. J., Masoudi, F. A., ... & Steiner, J. F. (2008). Left ventricular hypertrophy and cardiovascular mortality by race and ethnicity. *The American journal of medicine*, 121(10), 870-875.
- Heitzer, T., Schlinzig, T., Krohn, K., Meinertz, T., & Münzel, T. (2001). Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 104(22), 2673-2678.
- Hoskins, P. R., & Hardman, D. (2014). Three-dimensional imaging and computational modelling for estimation of wall stresses in arteries. *The British journal of radiology*.
- Houtkooper, L. B., Lohman, T. G., Going, S. B., & Howell, W. H. (1996). Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. *The American journal of clinical nutrition*, 64(3), 436S-448S.
- Hughes, A. D., Park, C., Davies, J., Francis, D., Thom, S. A. M., Mayet, J., & Parker, K. H. (2013). Limitations of augmentation index in the assessment of wave reflection in normotensive healthy individuals. *PLoS One*, 8(3), e59371.
- Huynh, J., Nishimura, N., Rana, K., Peloquin, J. M., Califano, J. P., Montague, C. R., ... & Reinhart-King, C. A. (2011). Age-related intimal stiffening enhances endothelial permeability and leukocyte transmigration. *Science translational medicine*, 3(112), 112ra122-112ra122.
- Intengan, H. D., & Schiffrin, E. L. (2001). Vascular remodeling in hypertension. *Hypertension*, 38(3), 581-587.
- Jamil, G., Jamil, M., AlKhazraji, H., Haque, A., Chedid, F., Balasubramanian, M., ... & Qureshi, A. (2013). Risk factor assessment of young patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiovasc Dis*, 3(3), 170-4.
- Jankovic, A., Korac, A., Buzadzic, B., Stancic, A., Otasevic, V., Ferdinandy, P., ... & Korac, B. (2016). Targeting the NO/superoxide ratio in adipose tissue: relevance to obesity and diabetes management. *British journal of pharmacology*.
- Janssen, I., Katzmarzyk, P. T., & Ross, R. (2004). Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *The American journal of clinical nutrition*, 79(3), 379-384.
- Jay, M. T., Chirico, S., Siow, R. C., Bruckdorfer, K. R., Jacobs, M., Leake, D. S., ... & Mann, G. E. (1997). Modulation of vascular tone by low density lipoproteins: effects on L-arginine transport and nitric oxide synthesis. *Experimental Physiology*, 82(2), 349-360.

- Jesmin, S., Sakuma, I., Hattori, Y., & Kitabatake, A. (2003). Role of angiotensin II in altered expression of molecules responsible for coronary matrix remodeling in insulin-resistant diabetic rats. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 23(11), 2021-2026.
- Jung, U. J., & Choi, M. S. (2014). Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International journal of molecular sciences*, 15(4), 6184-6223.
- Kadokia M, Fox C, Scirica B, Murphy S, Bonaca M, Morrow D. Central obesity and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome: observations from the Li
- Kang, S., Kyung, C., Park, J. S., Kim, S., Lee, S. P., Kim, M. K., ... & Ahn, C. W. (2014). Subclinical vascular inflammation in subjects with normal weight obesity and its association with body fat: an 18 F-FDG-PET/CT study. *Cardiovascular diabetology*, 13(1), 70.
- Kapoor, J. R., & Heidenreich, P. A. (2010). Obesity and survival in patients with heart failure and preserved systolic function: a U-shaped relationship. *American heart journal*, 159(1), 75-80.
- Karbach, S., Wenzel, P., Waisman, A., Munzel, T., & Daiber, A. (2014). eNOS uncoupling in cardiovascular diseases-the role of oxidative stress and inflammation. *Current pharmaceutical design*, 20(22), 3579-3594.
- Kelly, R. P., Millasseau, S. C., Ritter, J. M., & Chowienczyk, P. J. (2001). Vasoactive drugs influence aortic augmentation index independently of pulse-wave velocity in healthy men. *Hypertension*, 37(6), 1429-1433.
- Kim, M. K., Han, K., Kwon, H. S., Song, K. H., Yim, H. W., Lee, W. C., & Park, Y. M. (2014). Normal weight obesity in Korean adults. *Clinical endocrinology*, 80(2), 214-220.
- Kim, S., Kyung, C., Park, J. S., Lee, S. P., Kim, H. K., Ahn, C. W., ... & Kang, S. (2015). Normal-weight obesity is associated with increased risk of subclinical atherosclerosis. *Cardiovascular diabetology*, 14(1), 58.
- Kiotsekoglou, A., Sutherland, G. R., Moggridge, J. C., Kapetanakis, V., Arno, G., Mullen, M. J., ... & Child, A. H. (2009). Assessment of aortic stiffness in Marfan syndrome using two-dimensional and Doppler echocardiography. *Heart*, 95(Suppl 1), 70-70.
- Kırkpantur A. ve Altun B. Endotel disfonksiyonu vehipertansiyon. *Türk J. Cardiol.* 2006;9:55-61.)
- Klein, S., Allison, D. B., Heymsfield, S. B., Kelley, D. E., Leibel, R. L., Nonas, C., & Kahn, R. (2007). Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: Association for Weight Management

- and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Obesity*, 15(5), 1061-1067.
- Klop, B., Elte, J. W. F., & Cabezas, M. C. (2013). Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*, 5(4), 1218-1240.
- Kopelman PG, Stock JM. Klinik Obezite. 1. baskı, İstanbul: And yayıncılık, 2000. .S18-49.
- Kostis, J. B., Lawrence-Nelson, J., Ranjan, R., Wilson, A. C., Kostis, W. J., & Lacy, C. R. (2001). Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. *American journal of hypertension*, 14(8), 798-803.
- Kovaite, M., Petrulioniene, Z., Ryliskyte, L., Badariene, J., Cypiene, A., Dzenkeviciute, V., & Laucevicius, A. (2006). Relationship of arterial wall parameters to cardiovascular risk factors and cardiovascular risk assessed by SCORE system. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 43(7), 529-541.
- Kragelund, C., Hassager, C., Hildebrandt, P., Torp-Pedersen, C., Køber, L., & TRACE Study Group. (2005). Impact of obesity on long-term prognosis following acute myocardial infarction. *International journal of cardiology*, 98(1), 123-131.
- Kuczmarski, R. J., Flegal, K. M., Campbell, S. M., & Johnson, C. L. (1994). Increasing prevalence of overweight among US adults: the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *Jama*, 272(3), 205-211.
- Kushner, R. F., & Bessesen, D. H. (Eds.). (2007). *Treatment of the obese patient*. New Jersey: Humana Press.
- Kuzuya, M., Asai, T., Kanda, S., Maeda, K., Cheng, X. W., & Iguchi, A. (2001). Glycation cross-links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen lattice. *Diabetologia*, 44(4), 433-436.
- Kyle, U. G., Bosaeus, I., De Lorenzo, A. D., Deurenberg, P., Elia, M., Gómez, J. M., ... & Scharfetter, H. (2004). Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. *Clinical nutrition*, 23(5), 1226-1243.
- Lacolley, P., Challande, P., Osborne-Pellegrin, M., & Regnault, V. (2009). Genetics and pathophysiology of arterial stiffness. *Cardiovascular research*, 81(4), 637-648.
- Lakatta, E. G. Cardiovascular Disease Enterprises Part III: Cellular and Molecular Clues to Heart and Arterial Aging.
- Lana P. Franco, Carla C. Morais, and Cristiane Cominetti **Nutrition Reviews Advance Access published July 29, 2016.**
- Latham, R. D., Westerhof, N., Sipkema, P., Rubal, B. J., Reuderink, P., & Murgo, J. P. (1985). Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study

- with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation*, 72(6), 1257-1269.
- Lau, D., & Baldus, S. (2006). Myeloperoxidase and its contributory role in inflammatory vascular disease. *Pharmacology & therapeutics*, 111(1), 16-26.
- Laurent, S., Boutouyrie, P., & Lacolley, P. (2005). Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension*, 45(6), 1050-1055.
- Laurent, S., Boutouyrie, P., Asmar, R., Gautier, I., Laloux, B., Guize, L., ... & Benetos, A. (2001). Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*, 37(5), 1236-1241.
- Laurent, S., Cockcroft, J., Van Bortel, L., Boutouyrie, P., Giannattasio, C., Hayoz, D., ... & Struijker-Boudier, H. (2006). Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal*, 27(21), 2588-2605.
- Lavie, C. J., Milani, R. V., Artham, S. M., Patel, D. A., & Ventura, H. O. (2009). The obesity paradox, weight loss, and coronary disease. *The American journal of medicine*, 122(12), 1106-1114.
- Le Lay, S., Simard, G., Martinez, M. C., & Andriantsitohaina, R. (2014). Oxidative stress and metabolic pathologies: from an adipocentric point of view. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014.
- Lean, M. E. J., Han, T. S., & Morrison, C. E. (1995). Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *Bmj*, 311(6998), 158-161.
- Lehmann ED, Hopkins KD, Gosling RG. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. *Hypertension*. 1996 May;27(5):1188-91.
- Lehmann, E. D., Gosling, R. G., & Sönksen, P. H. (1992). Arterial wall compliance in diabetes. *Diabetic medicine*, 9(2), 114-119.
- Leong, X. F., Ng, C. Y., & Jaarin, K. (2015). Animal models in cardiovascular research: hypertension and atherosclerosis. *BioMed research international*, 2015.
- Lerman, A., Webster, M. W., Chesebro, J. H., Edwards, W. D., Wei, C. M., Fuster, V., & Burnett, J. C. (1993). Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in hypercholesterolemic pigs. *Circulation*, 88(6), 2923-2928.
- Levy, D., DeStefano, A. L., Larson, M. G., O'donnell, C. J., Lifton, R. P., Gavras, H., ... & Myers, R. H. (2000). Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17. *Hypertension*, 36(4), 477-483.
- London, G. M., Marchais, S. J., & Guerin, A. P. (2004). Arterial stiffness and function in end-stage renal disease. *Advances in chronic kidney disease*, 11(2), 202-209.

- London, G., Guerin, A., Pannier, B., Marchais, S., Benetos, A., & Safar, M. (1992). Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension*, 20(1), 10-19.
- Lukaski, H. C. (1987). Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *The American journal of clinical nutrition*, 46(4), 537-556.
- Lukaski, H. C., Bolonchuk, W. W., Hall, C. B., & Siders, W. A. (1986). Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *Journal of Applied Physiology*, 60(4), 1327-1332..
- Luzardo, L., Lujambio, I., Sottolano, M., da Rosa, A., Thijs, L., Noboa, O., ... & Boggia, J. (2012). 24-h ambulatory recording of aortic pulse wave velocity and central systolic augmentation: a feasibility study. *Hypertension Research*, 35(10), 980-987.
- Madala, M. C., Franklin, B. A., Chen, A. Y., Berman, A. D., Roe, M. T., Peterson, E. D., ... & CRUSADE Investigators. (2008). Obesity and age of first non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(12), 979-985.
- Maenhaut, N., & Van de Voorde, J. (2011). Regulation of vascular tone by adipocytes. *BMC medicine*, 9(1), 25.
- Mahaffey K, Tonev S, Spinler S, et al. Obesity in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the SYNERGY trial. *Int J Cardiol*. 2010;139:123–33.
- Maiellaro, K., & Taylor, W. R. (2007). The role of the adventitia in vascular inflammation. *Cardiovascular research*, 75(4), 640-648.
- Majesky, M. W., Dong, X. R., Høglund, V., Mahoney, W. M., & Daum, G. (2011). The adventitia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 31(7), 1530-1539.
- Mandviwala, T., Khalid, U., & Deswal, A. (2016). Obesity and cardiovascular disease: A risk factor or a risk marker?. *Current atherosclerosis reports*, 18(5), 1-10.
- Manson, J. E., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., Willett, W. C., Rosner, B., Monson, R. R., ... & Hennekens, C. H. (1990). A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *New England journal of medicine*, 322(13), 882-889.
- Margaron, Y., Bostan, L., Exposito, J. Y., Malbouyres, M., Trunfio-Sfarghiu, A. M., Berthier, Y., & Lethias, C. (2010). Tenascin-X increases the stiffness of collagen gels without affecting fibrillogenesis. *Biophysical chemistry*, 147(1), 87-91.
- Marques-Vidal, P., Pécoud, A., Hayoz, D., Paccaud, F., Mooser, V., Waeber, G., & Vollenweider, P. (2010). Normal weight obesity: relationship with lipids,

glycaemic status, liver enzymes and inflammation. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 20(9), 669-675.

- Mattace-Raso, F. U., Hofman, A., Verwoert, G. C., Witteman, J., Wilkinson, I., Cockcroft, J., ... & Hansen, T. W. (2010). Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: Establishing normal and reference values. *European Heart Journal*, 31(19), 2338-2350.
- Mattace-Raso, F. U., van der Cammen, T. J., Hofman, A., van Popele, N. M., Bos, M. L., Schalekamp, M. A., ... & Witteman, J. C. (2006). Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke. *Circulation*, 113(5), 657-663.
- McGill, H. C., McMahan, C. A., Herderick, E. E., Zieske, A. W., Malcom, G. T., Tracy, R. E., & Strong, J. P. (2002). Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation*, 105(23), 2712-2718.
- McLaughlin, J., McNeill, M., Braun, B., & McCormack, P. D. (2003). Piezoelectric sensor determination of arterial pulse wave velocity. *Physiological measurement*, 24(3), 693.
- Mirea, O., Donoiu, I., & Plesea, I. E. (2012). Arterial aging: a brief review. *Rom J Morphol Embryol*, 53(3), 473-477.
- Mitchell, G. F., Gudnason, V., Launer, L. J., Aspelund, T., & Harris, T. B. (2008). Hemodynamics of increased pulse pressure in older women in the community-based Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *Hypertension*, 51(4), 1123-1128.
- Mitchell, G. F., Lacourcière, Y., Ouellet, J. P., Izzo, J. L., Neutel, J., Kerwin, L. J., ... & Pfeffer, M. A. (2003). Determinants of elevated pulse pressure in middle-aged and older subjects with uncomplicated systolic hypertension. *Circulation*, 108(13), 1592-1598.
- Molarius, A., Seidell, J. C., Sans, S., Tuomilehto, J., Kuulasmaa, K., & WHO MONICA Project. (1999). Varying sensitivity of waist action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of the WHO MONICA Project. *Journal of clinical epidemiology*, 52(12), 1213-1224.
- Mombouli, J. V., & Vanhoutte, P. M. (1999). Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 31(1), 61-74.
- Moncada, S., & Higgs, E. A. (2006). Nitric oxide and the vascular endothelium. In *The vascular endothelium I* (pp. 213-254). Springer Berlin Heidelberg.
- Montero, D., Padilla, J., Diaz-Cañestro, C., Muris, D. M., Pyke, K. E., Obert, P., & Walther, G. (2014). Flow-mediated dilation in athletes: influence of aging.

- Münzel, T., Hink, U., Heitzer, T., & Meinertz, T. (1999). Role for NADPH/NADH Oxidase in the Modulation of Vascular Tone. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 874(1), 386-400.
- Nagata, K. (2008). Mineralocorticoid antagonism and cardiac hypertrophy. *Current hypertension reports*, 10(3), 216-221.
- Nakajima, T. A. D. A. H. I. S. A., Fujioka, S. H. I. G. E. N. O. R. I., Tokunaga, K. A. T. S. U. T. O., Hirobe, K., Matsuzawa, Y., & Tarui, S. (1985). Noninvasive study of left ventricular performance in obese patients: influence of duration of obesity. *Circulation*, 71(3), 481-486.
- Nichols WW, O'Rourke MF: Properties of the arterial wall. McDonald's blood flow in arteries. Vol. 77. Philadelphia: Lea&Ferbiger; 1988, pp.947-954).
- Nichols, W. W. (2005). Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms.
- Nichols, W., O'Rourke, M., & Vlachopoulos, C. (Eds.). (2011). *McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles*. CRC press.
- Nickenig, G., Röling, J., Strehlow, K., Schnabel, P., & Böhm, M. (1998). Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation*, 98(22), 2453-2460.
- Nicklas, B. J., Rogus, E. M., Colman, E. G., & Goldberg, A. P. (1996). Visceral adiposity, increased adipocyte lipolysis, and metabolic dysfunction in obese postmenopausal women. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 270(1), E72-E78.
- O'Rourke, M. F., & Nichols, W. W. (2005). Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. *Hypertension*, 45(4), 652-658.
- O'Rourke, M. F., Staessen, J. A., Vlachopoulos, C., & Duprez, D. (2002). Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *American journal of hypertension*, 15(5), 426-444.
- Oemar, B. S., Tschudi, M. R., Godoy, N., Brovkovich, V., Malinski, T., & Lüscher, T. F. (1998). Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis. *Circulation*, 97(25), 2494-2498.
- Ohara, Y., Peterson, T. E., & Harrison, D. G. (1993). Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *Journal of Clinical Investigation*, 91(6), 2546.
- Oliveros, E., Somers, V. K., Sochor, O., Goel, K., & Lopez-Jimenez, F. (2014). The concept of normal weight obesity. *Progress in cardiovascular diseases*, 56(4), 426-433.

- Onat A, Yıldırım B, Çatinkaya A, et al. Erişkinlerimizde Obezite ve santral obezite göstergeleri ve ilişkileri: 1990: 1990- 98'de düşündürücü obezite artışı erkeklerde daha belirgin. *Türk Kardiyoloji Arşivi* 1999; 27: 209- 217.
- Önder MR, Barutçuoğlu B: Endotel. İyi işler Matbaası 2005 İstanbul.)
- Pannier, B., Guérin, A. P., Marchais, S. J., Safar, M. E., & London, G. M. (2005). Stiffness of capacitive and conduit arteries. *Hypertension*, 45(4), 592-596.
- Pascual, M., Pascual, D. A., Soria, F., Vicente, T., Hernandez, A. M., Tebar, F. J., & Valdes, M. (2003). Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. *Heart*, 89(10), 1152-1156.
- Pearson, T. A., Mensah, G. A., Alexander, R. W., Anderson, J. L., Cannon, R. O., Criqui, M., ... & Rifai, N. (2003). Markers of inflammation and cardiovascular disease. *Circulation*, 107(3), 499-511.
- Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Ž., Verschuren, M., ... & Deaton, C. (2012). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *European heart journal*, 33(13), 1635-1701.
- Pi-Sunyer, F. X. (2002). The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obesity research*, 10(S12), 97S-104S.
- Pi-Sunyer, F. X., Becker, D. M., Bouchard, C., Carleton, R. A., Colditz, G. A., Dietz, W. H., ... & Higgins, M. (1998). Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *American Journal of Clinical Nutrition*, 68(4), 899-917.
- Pober, J. S., & Cotran, R. S. (1990). The role of endothelial cells in inflammation. *Transplantation*, 50(4), 537-544.
- Poirier, P., Giles, T. D., Bray, G. A., Hong, Y., Stern, J. S., Pi-Sunyer, F. X., & Eckel, R. H. (2006). Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Circulation*, 113(6), 898-918.
- Pradhan, A. D., Manson, J. E., Rifai, N., Buring, J. E., & Ridker, P. M. (2001). C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama*, 286(3), 327-334.
- Pries, A. R., & Kuebler, W. M. (2006). Normal endothelium. In *The Vascular Endothelium I* (pp. 1-40). Springer Berlin Heidelberg.
- Rabkin, S. W., Mathewson, F. A., & Hsu, P. H. (1977). Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after a 26 year observation period: the Manitoba Study. *The American journal of cardiology*, 39(3), 452-458.
- Rahmouni, K., & Haynes, W. G. (2005). Endothelial effects of leptin: implications in health and diseases. *Current diabetes reports*, 5(4), 260-266.



- Rassaf, T., Rammos, C., Hendgen-Cotta, U. B., Heiss, C., Kleophas, W., Dellanna, F., ... & Kelm, M. (2015). Vasculoprotective Effects of Dietary Cocoa Flavanols in Patients on Hemodialysis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, CJN-05560515.
- Rider, O. J., Nethononda, R., Petersen, S. E., Francis, J. M., Byrne, J. P., Leeson, P., ... & Neubauer, S. (2013). Concentric left ventricular remodeling and aortic stiffness: a comparison of obesity and hypertension. *International journal of cardiology*, 167(6), 2989-2994.
- Ridker, P. M. (2007). C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(21), 2129-2138.
- Ridker, P. M., Danielson, E., Fonseca, F. A., Genest, J., Gotto Jr, A. M., Kastelein, J. J., ... & Nordestgaard, B. G. (2008). Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *New England Journal of Medicine*, 359(21), 2195.
- Ridker, P. M., Rifai, N., Pfeffer, M. A., Sacks, F. M., Moye, L. A., Goldman, S., ... & Braunwald, E. (1998). Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation*, 98(9), 839-844.
- Ridker, P. M., Stampfer, M. J., & Rifai, N. (2001). Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *Jama*, 285(19), 2481-2485.
- Riley, W. A., Freedman, D. S., Higgs, N. A., Barnes, R. W., Zinkgraf, S. A., & Berenson, G. S. (1986). Decreased arterial elasticity associated with cardiovascular disease risk factors in the young. Bogalusa Heart Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 6(4), 378-386.
- Ritchie, R. H., Irvine, J. C., Rosenkranz, A. C., Patel, R., Wendt, I. R., Horowitz, J. D., & Kemp-Harper, B. K. (2009). Exploiting cGMP-based therapies for the prevention of left ventricular hypertrophy: NO• and beyond. *Pharmacology & therapeutics*, 124(3), 279-300.
- Roach, M. R., & Burton, A. C. (1957). The reason for the shape of the distensibility curves of arteries. *Canadian journal of biochemistry and physiology*, 35(8), 681-690.
- Rocha et al. review in detail the interplay between obesity and inflammation leading to the development of atherosclerosis.
- Rocha, V. Z., & Libby, P. (2009). Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*, 6(6), 399-409.

- Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J*. 2010;31:737–746.
- Romero-Corral, A., Somers, V. K., Sierra-Johnson, J., Jensen, M. D., Thomas, R. J., Squires, R. W., ... & Lopez-Jimenez, F. (2007). Diagnostic performance of body mass index to detect obesity in patients with coronary artery disease. *European heart journal*, 28(17), 2087-2093..
- Romero-Corral, A., Somers, V. K., Sierra-Johnson, J., Korenfeld, Y., Boarin, S., Korinek, J., ... & Lopez-Jimenez, F. (2009). Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *European heart journal*, ehp487.
- Romero-Corral, A., Somers, V. K., Sierra-Johnson, J., Thomas, R. J., Collazo-Clavell, M. L., Korinek, J., ... & Lopez-Jimenez, F. (2008). Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *International journal of obesity*, 32(6), 959-966.
- Ross, R. (1999). Atherosclerosis—an inflammatory disease. *New England journal of medicine*, 340(2), 115-126.
- Rubanyi GM, The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases, *J Cardiovasc Pharmacol*, 1993, 22(Suppl 4):S1–S14.
- Safar ME, O'Rourke MF. Handbook of hypertension. Volume 23: Arterial stiffness in hypertension. Edinburg: Elsevier; 2006;598
- Safar, M. E., Czernichow, S., & Blacher, J. (2006). Obesity, arterial stiffness, and cardiovascular risk. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(4 suppl 2), S109-S111.
- Safar, M. E., Levy, B. I., & Struijker-Boudier, H. (2003). Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*, 107(22), 2864-2869.
- Salama, M. M., Mohamed Morad, A. R., Saleh, M. A., Sabri, N. A., Zaki, M. M., & ElSafady, L. A. (2012). Resistance to low-dose aspirin therapy among patients with acute coronary syndrome in relation to associated risk factors. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 37(6), 630-636.
- Salvi, P., Lio, G., Labat, C., Ricci, E., Pannier, B., & Benetos, A. (2004). Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device. *Journal of hypertension*, 22(12), 2285-2293.
- Satman, I., Yilmaz, T., Sengül, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., ... & Karsidag, K. (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. *Diabetes care*, 25(9), 1551-1556.

- Schut, A. F. C., Janssen, J. A. M. J. L., Deinum, J., Vergeer, J. M., Hofman, A., Lamberts, S. W. J., ... & Van Duijn, C. M. (2003). Polymorphism in the promoter region of the insulin-like growth factor I gene is related to carotid intima-media thickness and aortic pulse wave velocity in subjects with hypertension. *Stroke*, *34*(7), 1623-1627.
- Scully, T. (2012). Diabetes in numbers. *Nature*, *485*(7398), S2-S3.
- Sell, D. R., & Monnier, V. M. (2012). Molecular basis of arterial stiffening: role of glycation—a mini-review. *Gerontology*, *58*(3), 227-237.
- Shankar, A., & Xiao, J. (2010). Positive relationship between plasma leptin level and hypertension. *Hypertension*, *56*(4), 623-628.
- Shea, J. L., King, M. T. C., Yi, Y., Gulliver, W., & Sun, G. (2012). Body fat percentage is associated with cardiometabolic dysregulation in BMI-defined normal weight subjects. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *22*(9), 741-747.
- Shoelson, S. E., Herrero, L., & Naaz, A. (2007). Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*, *132*(6), 2169-2180.
- Slaughter, M. H., Lohman, T. G., Boileau, R., Horswill, C. A., Stillman, R. J., Van Loan, M. D., & Bembien, D. A. (1988). Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Human biology*, 709-723.
- Spieker, L. E., Sudano, I., Hürlimann, D., Lerch, P. G., Lang, M. G., Binggeli, C., ... & Noll, G. (2002). High-density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic men. *Circulation*, *105*(12), 1399-1402.
- Stasch, J. P., Schmidt, P. M., Nedvetsky, P. I., Nedvetskaya, T. Y., HS, A. K., Meurer, S., ... & Müller, H. (2006). Targeting the heme-oxidized nitric oxide receptor for selective vasodilatation of diseased blood vessels. *The Journal of clinical investigation*, *116*(9), 2552-2561.
- Stefanadis, C., Dernellis, J., Tsiamis, E., Stratos, C., Diamantopoulos, L., Michaelides, A., & Toutouzas, P. (2000). Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischaemic heart disease. *European Heart Journal*, *21*(5), 390-396.
- Stefanadis, C., Stratos, C., Boudoulas, H., Kourouklis, C., & Toutouzas, P. (1990). Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *European Heart Journal*, *11*(11), 990-996.
- Stenmark, K. R., Yeager, M. E., El Kasmi, K. C., Nozik-Grayck, E., Gerasimovskaya, E. V., Li, M., ... & Frid, M. G. (2013). The adventitia: essential regulator of vascular wall structure and function. *Annual review of physiology*, *75*, 23-47.

- Steven, S., Münzel, T., & Daiber, A. (2015). Exploiting the pleiotropic antioxidant effects of established drugs in cardiovascular disease. *International journal of molecular sciences*, 16(8), 18185-18223.
- Susic, D., Varagic, J., Ahn, J., & Frohlich, E. D. (2004). Collagen cross-link breakers: a beginning of a new era in the treatment of cardiovascular changes associated with aging, diabetes, and hypertension. *Current Drug Targets-Cardiovascular & Hematological Disorders*, 4(1), 97-101.
- Tomiyama, H., & Yamashina, A. (2010). Non-invasive vascular function tests. *Circulation Journal*, 74(1), 24-33.
- Tomiyama, H., Hirayama, Y., Hashimoto, H., Yambe, M., Yamada, J., Koji, Y., ... & Yamashina, A. (2006). The effects of changes in the metabolic syndrome detection status on arterial stiffening: a prospective study. *Hypertension research*, 29(9), 673-678.
- Vaccarino, V., Berger, A. K., Abramson, J., Black, H. R., Setaro, J. F., Davey, J. A., & Krumholz, H. M. (2001). Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *The American journal of cardiology*, 88(9), 980-986.
- van Bortel, L. M., Duprez, D., Starmans-Kool, M. J., Safar, M. E., Giannattasio, C., Cockcroft, J., ... & Thuillez, C. (2002). Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *American journal of hypertension*, 15(5), 445-452.
- van Bussel, B. C., Henry, R. M., Ferreira, I., van Greevenbroek, M. M., van der Kallen, C. J., Twisk, J. W., ... & Stehouwer, C. D. (2015). A healthy diet is associated with less endothelial dysfunction and less low-grade inflammation over a 7-year period in adults at risk of cardiovascular disease. *The Journal of nutrition*, 145(3), 532-540.
- van Leeuwen-Segarceanu, E. M., Tromp, W. F., Bos, W. J. W., Vogels, O. J., Groothoff, J. W., & van der Lee, J. H. (2010). Comparison of two instruments measuring carotid-femoral pulse wave velocity: Vicorder versus SphygmoCor. *Journal of hypertension*, 28(8), 1687-1691.
- Visser, M., Bouter, L. M., McQuillan, G. M., Wener, M. H., & Harris, T. B. (1999). Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *Jama*, 282(22), 2131-2135.
- Vlachopoulos, C., Aznaouridis, K., & Stefanadis, C. (2010). Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(13), 1318-1327.

- Vogel, R. A., Corretti, M. C., & Plotnick, G. D. (1997). Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. *The American journal of cardiology*, 79(3), 350-354.
- Wang, Q., Liang, X., Wang, L., Lu, X., Huang, J., Cao, J., ... & Gu, D. (2012). Effect of omega-3 fatty acids supplementation on endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*, 221(2), 536-543.
- Wang, T. J., Parise, H., Levy, D., D'Agostino, R. B., Wolf, P. A., Vasan, R. S., & Benjamin, E. J. (2004). Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *Jama*, 292(20), 2471-2477.
- Wassertheurer, S., Kropf, J., Weber, T., Van der Giet, M., Baulmann, J., Ammer, M., ... & Magometchnigg, D. (2010). A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *Journal of human hypertension*, 24(8), 498-504.
- Weber, T., Wassertheurer, S., Rammer, M., Maurer, E., Hametner, B., Mayer, C. C., ... & Eber, B. (2011). Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. *Hypertension*, 58(5), 825-832.
- Weiss, W., Gohlisch, C., Harsch-Gladisch, C., Tölle, M., Zidek, W., & van der Giet, M. (2012). Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device. *Blood pressure monitoring*, 17(3), 128-131.
- Wilkinson, I. B., MacCallum, H., Cockcroft, J. R., & Webb, D. J. (2002). Inhibition of basal nitric oxide synthesis increases aortic augmentation index and pulse wave velocity in vivo. *British journal of clinical pharmacology*, 53(2), 189-192.
- Wilkinson, I. B., MacCallum, H., Flint, L., Cockcroft, J. R., Newby, D. E., & Webb, D. J. (2000). The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *The Journal of physiology*, 525(1), 263-270.
- Willerson, J. T., Golino, P., Eidt, J., Campbell, W. B., & Buja, L. M. (1989). Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions. Experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation*, 80(1), 198-205.
- Wilson, P. W., D'agostino, R. B., Sullivan, L., Parise, H., & Kannel, W. B. (2002). Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Archives of internal medicine*, 162(16), 1867-1872.
- Wolffenbittel, B. H., Boulanger, C. M., Crijns, F. R., Huijberts, M. S., Poitevin, P., Swennen, G. N., ... & Lévy, B. I. (1998). Breakers of advanced glycation end products restore large artery properties in experimental diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(8), 4630-4634.
- Wolinsky, H., & Glagov, S. (1964). Structural basis for the static mechanical properties of the aortic media. *Circulation research*, 14(5), 400-413.

- Wolk, R., Berger, P., Lennon, R. J., Brilakis, E. S., & Somers, V. K. (2003). Body mass index. *Circulation*, 108(18), 2206-2211.
- World Health Organization Expert Committee: Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. WHO Technical Report Series no. 854. Geneva, World Health Organization, 1995.
- World Health Organization. (2000). *Obesity: preventing and managing the global epidemic* (No. 894). World Health Organization.
- World Health Organization. (2014). *Global status report on noncommunicable diseases 2014*. World Health Organization.
- World Health Organization. Physical Status: the Use and Interpretation of Anthropometry. Geneva: World Health Organization; 1995:1–452. WHO Technical Report Series no. 854
- World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, World Health Organ Tech Rep Ser. 2000; 894: 1-253.
- Wu, C. F., Liu, P. Y., Wu, T. J., Hung, Y., Yang, S. P., & Lin, G. M. (2015). Therapeutic modification of arterial stiffness: An update and comprehensive review. *World journal of cardiology*, 7(11), 742.
- Xia, N., Daiber, A., Förstermann, U., & Li, H. (2016). Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. *British journal of pharmacology*.
- Y, Lin G, Lin C, Wang J, Han C. Relation of body mass index to mortality among patients with percutaneous coronary intervention longer than 5 years follow-up: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;168:4315–8.
- Y. Orhan ve A. Bozbora, Obezite, pp. 57-58: İstanbul Tıp Kitabevi, 2008
- Yudkin, J. S., Stehouwer, C., Emeis, J., & Coppack, S. (1999). C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 19(4), 972-978.
- Yudkin, J. S., Stehouwer, C., Emeis, J., & Coppack, S. (1999). C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 19(4), 972-978.
- Zieman, S. J., Melenovsky, V., & Kass, D. A. (2005). Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 25(5), 932-943.
- <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.

Ekler:

## **EK-1. GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

### **HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

---

#### **ARAŞTIRMANIN ADI :**

#### **Normal Kilolu Obeziteli Bireylerde Osilometrik Olarak Ölçülen Arteriyel Sertlik Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

---

#### **Gönüllünün Baş Harfleri << >>**

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız.

#### **BU ÇALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDA MIYIM?**

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Katılmaya karar verirsiniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığımız tedavinin standardını etkilemeyecektir. Eğer isterseniz, bu klinik çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir.

#### **ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI NEDİR?**

Kilosu normal ancak vücut yağ oranı yüksek olan bireylerde artmış kardiyovasküler hastalık riski mevcuttur. Bu bireylerin tanımlanması ve ilerde gelişebilecek kalp hastalığı önüne geçilmesi önemlidir. Biz bu çalışmada Kalp hastalığı gelişim riskini değerlendireceğiz.

#### **ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:**

Çalışmada vücut yağ analizi yapan bir cihaz ile kilo ölçülecek ve tansiyon aleti gibi işlev gören bir cihazla kalp hastalığı risk faktörleri ve arteriyel tansiyon ölçülecek.

#### **BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?**

Çalışma doktorunuzun talimatlarına uymaya, randevu ve vizitelere katılmaya ve yukarıda anlatılan çalışmayla ilgili tüm işlemlere uymaya istekli olmalısınız. Kan örnekleri için açlık durumunda (aç karnına) olmanız gerekmektedir (su dışında başka hiçbir yiyecek ve içeceğin tüketilmemesi gerekmektedir). Çalışma doktorunuzu ziyarete belirlenen günlerde gelmelisiniz ve bir sonraki ziyaretiniz de, ziyaretten ayrılmadan önce planlanmalıdır. Yine çalışmadan önce veya çalışma sırasında aldığınız başka herhangi bir tıbbi tedaviyi de çalışma doktoruna söylemeniz önemlidir.

### **ÇALIŞMAYA KATILMAMIN NE GİBİ OLASI YAN ETKİLERİ, RİSKLERİ VE RAHATSIZLIKLARI VARDIR?**

Araştırmada bir baskül gibi kullanılan cihazla vucut yağ oranı ölçülecek ve bir tansiyon ölçer alet kullanılacaktır. Rahatsızlık duyacağınız bir girişim yoktur.

### **GEBELİK VE DOĞUM KONTROLÜ**

Gebe kişiler çalışmamıza alınmayacaktır.

### **ÇALIŞMAYA KATILMANIN OLASI YARARLARI NELERDİR?**

Çalışma kalp hastalığı gelişme riskine yönelik olduğundan kişisel olarak kalp hastalığı riskiniz saptanacaktır ve olası riskler için önlem alma şansı verecektir.

### **GÖNÜLLÜ KATILIM**

Bu araştırmaya katılma kararımı tamamen gönüllü olarak veriyorum. Bu çalışmaya katılmayı reddedebileceğim veya katıldıktan sonra istediğim zaman, bu tedavi kurumunda göreceğim bakım ve tedaviler etkilenmeksizin ve hiçbir sorumluluk almadan ayrılabilirim bilincindeyim. Çalışmadan her hangi bir zamanda ayrılırsam, ayrılma nedenlerimi, ayrılışımın sonuçlarını ve izleyen dönemde alacağım tedavileri doktorumla tartışacağım.

Herhangi bir yan etki veya fiziksel zarar gelişirse hemen çalışma doktorunuzu gereken tıbbi tedavinin uygulanabilmesi için bilgilendiriniz.

### **KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?**

Bu formu imzalayarak doktorunuzun ve onun kadrosunun çalışma için sizin kişisel bilgilerinizi ( “Çalışma Verileri”) toplamalarına ve kullanmalarına onay vermiş olacaksınız. Bu durum doğum tarihiniz, cinsiyetiniz, etnik kökeniniz ayrıca Çalışma verilerinizin kullanımı ile ilgili verdiğiniz onayın herhangi bir belirlenmiş birim tarihi yoktur, ancak doktorunuzu haberdar ederek bu onayınızdan herhangi bir zamanda vazgeçebilirsiniz.



Çalışma destekleyicisi firma ile paylaşılan çalışma verileri size özel bir numara olan bir kod ("Kod") numarası kullanımıyla korunacaktır. Sizin çalışma verilerinize ulaşmak için gerekli olan kod anahtarı çalışma doktorunuzun denetimindedir.

Doktorunuz çalışma verilerinizi çalışma için kullanacaktır.. Doktorunuzun çalıştığı kurum ve çalışma destekleyicisi firmanın her ikisi de yürürlükte olan veri koruma kanunları ile uyumlu olarak çalışma verilerinizin yönetiminden sorumludurlar.

Çalışmanın sonuçları tıbbi yayınlarda yayınlanabilir, ancak sizin kimlik bilgileriniz bu yayınlarda açıklanmayacaktır.

Doktorunuzdan, toplanan çalışma verileriniz hakkında bilgi isteme hakkında sahipsiniz. Aynı zamanda bu verilerdeki herhangi bir hatanın düzeltilmesini isteme hakkında da sahipsiniz. Eğer bu konuda bir isteğiniz olursa lütfen gerekirse doktorunuzla görüşünüz.

Eğer onayınızda vazgeçerseniz, doktorunuz çalışma verilerinizi artık kullanamayacak ya da diğer kişilerle paylaşamayacaktır.

Bu formu imzalayarak, çalışma verilerinizin bu formda tanımlandığı şekilde kullanımına onay vermekteyim.

**ARAŞTIRMA SÜRESİNCE 24 SAAT ULAŞILABİLECEK KİŞİLER:**

Ad, Soyadı ve telefon numaraları: Kenan Çakmak 05425185052

**ÇALIŞMADAN AYRILMAMI GEREKTİRECEK DURUMLAR:**

Çalışmadan ayrılmanızı gerektirecek bir durum söz konusu değildir

**YENİ BİLGİLER ÇALIŞMADAKİ ROLÜMÜ NASIL ETKİLEYEBİLİR**

Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler bana derhal iletilecektir.

**Çalışmaya Katılma Onayı**

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllünün

Adı

Soyadı

İmzası

Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı

Soyadı

İmzası

Tarih



**EK -2 HASTA KAYIT FORMU**

**NORMAL KİLOLU OBEZİTELİ BİREYLERDE OSİLOMETRİK OLARAK ÖLÇÜLEN ARTERYEL SERTLİK PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

AD-SOYAD:

YAŞ, CİNSİYET:

Boy/Kilo: BMI (18-25 kg/m<sup>2</sup>):

Bel / Kalça Çevresi:

BEL/KALÇA ORANI:

**TANITA:**

Vücut yağ oranı %: GRUP 1 N (E<%23,1, K<%33,3) GRUP 2  
NKO (E>%23,1, K>%33,3)

Vücut yağ ağırlığı (kg):

Yağsız kilo (kg):

**Mobil-o- Graph 24h PWA:**

SKB/DKB:

OAB:

SSKB:

SDKB:

CO:

STROKE VOLÜM:

BRAKHİAL ARTER PWV:

AUGMENTATION İNDEX:

**RİSK FAKTÖRLERİ:**

DM; , HT; , SİGARA; , DİSLİPİDEMİ; , AİLE ÖYKÜSÜ;

Kullandığı ilaç:

LDL:

HDL:

TRİ:

T: KOL:

Glu:

KR:

EKG:

EKO: EF:  
LA:

RV:

LVEDD/LVESD:

IVS/PW:

