

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

**OBEZ ÇOCUKLARDA**  
**OTONOM SİNİR SİSTEMİ FONKSİYONLARININ**  
**KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ ANALİZİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**PEDİATRİK KARDİYOLOJİ**  
**YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sancar EMİNOĞLU**

**Ankara-2010**

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

**OBEZ ÇOCUKLARDA**  
**OTONOM SİNİR SİSTEMİ FONKSİYONLARININ**  
**KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ ANALİZİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**PEDİATRİK KARDİYOLOJİ**  
**YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sancar EMİNOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Sadi TÜRKAY**

**Ankara-2010**

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
KISALTMALAR .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLOLAR DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Çocukluk Çağı Obezitesi.....	2
2.1.1. Tanımlama .....	2
2.1.2. Prevelansı .....	2
2.1.3. Etiyolojisi.....	2
2.1.4. Sınıflandırma ve klinik özellikleri.....	4
2.1.5. Tanısı.....	5
2.1.6. Komplikasyonları.....	8
2.1.7. Tedavisi ve önlenmesi .....	10
2.2. Otonom Sinir Sistemi .....	11
2.2.1. Yapısı ve fizyolojisi .....	11
2.2.2. Kontrolü .....	15
2.2.3. Genel fonksiyonları .....	15
2.2.4. Değerlendirilmesi .....	16
2.2.5. Değerlendirmede kullanılan testler .....	17
2.3 Kalp Hızı Değişkenliği .....	18
2.3.1. Tanımı.....	18
2.3.2. Ölçülmesi.....	19

	<b>Sayfa</b>
2.3.3. Holter kaydının özellikleri.....	23
2.3.4. Parametrelerin yorumlanması.....	24
2.3.5. KDH ve Obezite.....	25
2.4. Otonom Sinir Sistemi ve Obezite .....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirilmesi.....	27
3.2. Antropometrik Ölçümler .....	28
3.3. Holter Analizi ve KHD .....	29
3.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. Genel Veriler .....	31
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇLAR.....	47
7. KAYNAKLAR .....	48

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım başta değerli hocam Prof. Dr. Sadi Türkay olmak üzere tüm öğretim üyelerine ve birlikte çalışmaktan zevk ve onur duyduğum arkadaşlarım ve klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatımın her evresinde sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme ve sevgili eşime teşekkür ederim.

## ÖZET

### OBEZ ÇOCUKLARDA OTONOM SİNİR SİSTEMİ FONKSİYONLARININ KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ ANALİZİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Çocukluk çağı obezitesi günümüzde halk sağlığını tehdit eden hastalıklar arasında üst sıralarda yer almaya başlamıştır. Obezite; koroner kalp hastalıkları (KKH), hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci, metabolik sendrom ve diyabet gibi hayatı tehdit eden durumların ortaya çıkmasında temel unsurlardan biridir. Daha çok erişkin dönemde klinik bulgu veren bu tür hastalıkların temellerinin aslında çocukluk döneminde atıldığı uzun dönemli ve geniş tabanlı çalışmalarda ortaya konulmuştur. Obez çocuklarda otonom sinir sisteminde kardiyovasküler sistemle ilişkili çeşitli bozuklukların olduğu, bu durumun KKH ve hipertansiyon gelişiminin altında yatan başlatıcı nedenlerden biri olduğu, aynı zamanda insülin direnci ile de ilişkisinin olabileceği yakın zamanda yapılan çalışmalarda dile getirilmeye başlanmıştır. Kardiyovasküler otonom sinir sisteminin invaziv olmayan yöntemlerden biri olan kalp hızı değişkenliği analizi ile değerlendirilmesi koroner arter hastalığı ve hipertansiyon gelişimi ve riski hakkında bilgi verebilir. Çeşitli parametrelerden oluşan bu yöntemde düşük frekans (LF) sempatovagal aktiviteyi, yüksek frekans (HF) vagal aktiviteyi ve LF/HF oranı da sempatovagal dengeyi yansıtmaktadır.

Bu çalışmada 40 obez çocuk ve 46 sağlıklı kontrolde kalp hızı değişkenliği araştırıldı. Obezlerde, kontrol grubuna göre LF değerleri yüksek iken ( $p<0.05$ ), LF/HF oranı değişmedi. Ayrıca SDNN değerleri obezlerde kontrol grubundan yüksek bulundu. Çalışmamız da obezitede sempatik aktivitenin kısmen arttığı ve otonom sinir sistemi dengesinin değişmediği sonucuna ulaşıldı. Kalp hızı değişkenliği analizinin hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı riski altında olan obez çocukların erken dönemde tanınmasında kullanılabileceği saptandı.

**Anahtar kelimeler:** Kalp hızı değişkenliği, Otonom Sinir Sistemi, Çocuklar, Obezite

## ABSTRACT

### THE EVALUATION OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM FUNCTIONS WITH HEART RATE VARIABILITY ANALYSIS IN OBESE CHILDREN

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

In our study 40 obese children and 46 healthy controls were investigated about heart rate variability. In obese children LF values were higher in obese children than controls ( $p < 0.05$ ). But LF/HF rate was stayed unchanged. Also SDNN values were higher than control group. As a consequence; our findings suggest that the sympathetic activity in obese children was partially increased and the autonomic nervous system balance was unchanged. Heart rate variability technique may be used in early detection of riskiness obese children about hypertension and coronary heart disease.

**Keywords:** Heart rate variability, Obesity, Autonomic Nervous System, Children

## KISALTMALAR

<b>DM</b>	: Diyabetes mellitus
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>HF</b>	: Yüksek frekans
<b>HOMA-IR</b>	: Homeostasis model assesment of insülin resistance
<b>Hz</b>	: Hertz
<b>KHD</b>	:Kalp hızı değişkenliği
<b>KKH</b>	:koroner kalp hastalığı
<b>LF</b>	:Düşük frekans
<b>LDL</b>	:Düşük dansiteli lipoprotein
<b>NE</b>	: Norepinefrin
<b>NHANES</b>	: National Health of American Nation Examination Survey
<b>NCEP ATP-III</b>	:National Education Program's Adult Treatment Panel III
<b>NN50 sayısı</b>	:Tüm kayıt boyunca aralarında 50 ms den fazla fark olan komşu NN aralığı sayısı
<b>NTS</b>	:Nucleus traktus solitarius
<b>OKH</b>	:Ortalama kalp hızı
<b>OSS</b>	:Otonom sinir sistemi
<b>PSS</b>	: Parasempatik Sinir Sistemi
<b>PNN50</b>	:NN 50 sayısının toplam tüm NN sayısına oranı
<b>RMSSD</b>	:24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklarının karelerinin toplamının Karekökü
<b>SDANN</b>	:Kayıt boyunca 5 dakikalık kayıt bölümlerinin ortalama NN aralıklarının SS'sı
<b>SDNN</b>	:Kayıt boyunca bütün NN aralıklarının SS'sı
<b>SS</b>	: Standart sapma
<b>SSS</b>	:Sempatik Sinir Sistemi
<b>TG</b>	:Trigliserit
<b>TP</b>	:Toplam güç
<b>ULF</b>	: Çok çok düşük frekans
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>VLF</b>	: Çok düşük frekans



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 2-1:</b> 2-18 yaş arası erkek ve kız çocuklarında VKİ persentil eğrileri.....	7
<b>Şekil 2-2:</b> OSS anatomik yapısı ve organların otonom innervasyonu .....	13

## TABLULAR DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 2-1:</b> Zaman-bağımlı KHD parametreleri .....	21
<b>Tablo 2-2:</b> Frekans bağımlı KHD parametreleri.....	22
<b>Tablo 2-3:</b> Zaman ve Frekans Bazlı Yöntemlerin Tahmini Karşılıkları .....	23
<b>Tablo 2-4:</b> Bazı KHD Parametrelerinin Normal Değerleri .....	23
<b>Tablo 4-1:</b> Çalışma ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve antropometrik parametrelerine ait verileri ve karşılaştırılması .....	31
<b>Tablo 4-2:</b> Obez ve kontrol grubunun 24saatlik gün boyu KHD parametreleri .....	33
<b>Tablo 4-3:</b> Gündüz ve gece saatlerinde KHD parametreleri .....	34
<b>Tablo 4-4:</b> Obezite sürelerine göre KHD parametreleri.....	35

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vücut yağ dokusunun aşırı artışı olarak tanımlanan obezite çocukluk çağında sık görülen bir metabolik bozukluktur. Alınan ve harcanan enerji arasındaki pozitif denge sonucu oluşur. Genetik, çevresel, psikososyal, metabolik, hormonal nedenlerle ortaya çıkan multifaktöriyel bir temeli vardır ve bu temellerin çocukluk çağlarında atıldığı ortaya konulmuştur (1). Ülkemizde prevalans oranları gelişmiş ülkelere yakınına bulunmuştur (4). Obezite sıklığı günümüzde erişkinlerde ve çocuklarda giderek artmaktadır. Çocukluk çağındaki obezitenin çoğunlukla erişkin dönemde de devam ettiği görülmüştür (5).

Obezite çeşitli mekanizmalarla kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini artırır. Bunların başında insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon, metabolik sendrom, diyabet, kardiyak hipertrofi, protrombotik eğilim ve kardiyak elektriksel anormallikler gelir (26). Obezite ve hipertansiyon arasındaki bağlantı iyi bilinmesine rağmen obez çocuklarda hipertansiyon gelişiminin altındaki mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalarda obez çocuklarda kardiyovasküler otonom sinir sisteminde çeşitli bozuklukların olduğu kalp hızı değişkenliği parametreleri incelenerek gösterilmiştir (77,78,98,99). Özellikle sempatovagal dengenin sempatik aktivite lehine bozulduğu ortaya konulmuştur. Bu noktada kardiyovasküler otonomik disfonksiyonu ve sempatik hiperaktivitenin, obezite ile ilişkili ve koroner kalp hastalıkları (KKH) için önemli risk faktörleri olan insülin direnci ve hipertansiyon gelişimine etkisi olabilir.

Bu çalışmada kalp hızı değişkenliği analizi ile kardiyovasküler otonom sinir sistemini çocuklarda obezite ve süresiyle olan ilişkisini inceledik. Bu sayede otonom sinir sistemindeki olası değişikliklerin etkilerini ve obez çocuklarda KKH riskinin erken dönemde ortaya konulmasında kalp hızı değişkenliği analizinin etkinliğini araştırdık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Çocukluk Çağı Obezitesi

#### 2.1.1. Tanımlama

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

#### 2.1.2. Prevalansı

Obezite dünyada ve ülkemizde çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalığıdır. Çocuklarda obezitenin prevalansı oldukça değişkendir (1,2). ABD de tahminler %18-30 arasında değişmektedir. Ülkemizde ise büyük kentlerde okul çağındaki çocuk ve adolesanlarda obezite prevalansının %10-15 oranında olduğu belirtilmektedir (3,4) .

Obez çocukların büyük kısmı yetişkinlik döneminde de obez olmaktadır. Bogalusa Kalp Çalışması verilerine göre 8 yaş altında aşırı kilolu çocukların %87' si, yetişkin dönemlerinde de obez olmaktadır (5).

#### 2.1.3. Etiyolojisi

##### 2.1.3.1. Demografik faktörler

*Yaş:* Çocuklarda obezite açısından üç riskli yaş döneminin olduğu gösterilmiştir. İlk önemli risk dönemi, 6-12 aylık dönem olup ileri yaşlardaki obezite riski ve yatkınlığı açısından önemlidir. İkinci risk dönemi 4-6 yaşları arası ve üçüncü risk dönemi ise pubertal dönemdir.

*Cinsiyet:* Kız çocuklarında sıklık, erkeklere göre daha fazla olarak bildirilmiştir (6).

*Etnik Köken:* Çeşitli etnik gruplar arasında daha yaygın görülmektedir (1,6).

##### 2.1.3.2. Fiziksel faktörler

*Bölge:* Çocukluk çağı obezitesinde de çevresel faktörlerin rolü son derece önemlidir.

Örneğin ABD'nin *National Health Examination Survey* (NHANES) çalışmalarına göre en sık obezite kuzeydoğu bölgesinde görülür (7).

*Mevsim:* Sonbahar ve kış aylarında obezite prevalansında artış saptanmıştır. (7).

*Yerleşim yeri:* Kırsal bölgelere göre kentlerde prevalans daha yüksek saptanmıştır (8).

### **2.1.3.3. Sosyokültürel faktörler**

*Ailenin sosyoekonomik durumu:* NHANES çalışmasına göre arada bağlantı gösterilemezken, yapılan bölgesel çalışmalarda ters orantı varlığı saptanmıştır (7).

*Anne-baba eğitim düzeyi:* Bir kısım çalışmada arada ters ilişki saptanmış, diğer bir grupta ise anlamlı bağlantı varlığı gösterilememiştir (9,10).

### **2.1.3.4. Biyolojik faktörler**

*Aile öyküsü:* 500 çocuğun yaklaşık 40 yıl süre ile takip edildiği çalışmada ailede obezite öyküsü ve puberte yıllarındaki kilo fazlalığı erişkin vücut ağırlığının temel belirleyicileridir (11). Başka bir çalışmaya göre obez çocukların %80 kadarında anne ve babadan biri, %30 kadarında da her ikisinin obez olduğu bulunmuştur (12).

*Doğum kilosunu:* Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde obezite daha sık görülmektedir (12).

*Genetik:* Çalışmalarda adipoz dokudaki değişikliklerden %30-50 oranında kalıtsal faktörlerin sorumlu olduğu gösterilmiştir (13). Obeziteye genetik yatkınlık olmasına rağmen, moleküler mekanizmalarla bu durum henüz açıklanmış değildir. Obezite ile ilişkili spesifik sendromlar ve tek gen defektleri tanımlanmıştır (14).

Evlat edinilmiş kız çocuklarında vücut kitle indeksinin (VKİ) biyolojik anneleri ile uyum sağladığı bildirilmiştir (15). Ebeveynlerinden biri obez olan çocuklarda obezite riski 3 kat, her iki ebeveyni obez olan çocuklarda ise 10 kat artmıştır (16).

### **2.1.3.5. Alışkanlıklar**

*Beslenme:* Mama ile beslenen bebeklerde obezite sıklığı anne sütü ile beslenenlere göre daha yüksektir (7).

Obezitenin hızla artışında önemli etkenlerden biri, beslenme alışkanlıklarında modern yaşamın getirdiği "*fast food*" tarzı beslenmedir. Bu grup yiyecekler; yüksek kalori değeri, yüksek yağ ve karbonhidrat oranı yanında, düşük posa ve lif içeriği ile obezite oluşumunu kolaylaştırır.

*Fiziksel aktivite:* Kentte oyun alanlarının yetersizliği, sınavlara hazırlanma, televizyon seyretme ve bilgisayar oyunlarının çocukların hareketliliğini azalttığı gösterilmiştir (17).

#### **2.1.4. Obezitenin sınıflandırılması ve klinik özellikleri**

Obezite, özelliklerine göre birkaç farklı şekilde sınıflandırılabilir. Bunlar;

- 1) Yağ dokusunun dağılımı ve anatomik özelliklerine göre
- 2) Etiyolojide rol oynayan faktörlere göre
- 3) Obezitenin başlama yaşına göre

##### **2.1.4.1. Yağ dokusunun dağılımına ve anatomik özelliklerine göre sınıflandırılması**

Hayatın ilk yılı boyunca yağ hücrelerinin sayısı ve içerdiği lipit miktarı artar. Bu artış geç çocukluk dönemi ve pubertede de devam eder. Sağlıklı bir yenidoğan bebekte vücut ağırlığının %14'ü kadar olan yağ dokusu 10 yaşında erkek çocuklarda %23'e kızlarda ise %28'e ulaşır (18).

*Hipersellüler obezite;* yağ hücresinin sayısal artışı ile seyreden obezitedir. Çocuklardaki obezite bu tiptedir.

*Hipertrofik obezite;* yağ hücrelerinin büyüklüğü ve lipit içeriğinde artış ile karakterizedir. Erişkin dönemde ve gebelikte başlayan obezite genellikle bu tiptedir.

Erkeklerde daha çok karın bölgesinde yağ toplanmaktadır ve bu görünüm erkek tipi veya android tip yağ dağılımı olarak adlandırılır. Ayrıca vücutta yağ depolanmasının ana bölgesi omentum ve karın duvarı olduğu durumlarda üst vücut obezitesi veya elma tipi obezite olarak da adlandırılır (18).

Kadınlarda ise yağ dağılımı daha çok gluteal bölgede toplanma eğilimindedir ve yağın kalça ve karın bölgesinde toplanması jinekoid obezite, alt vücut obezitesi veya armut tipi obezite olarak adlandırılır.

Çocuk ve adolesan yaş grubunda da santral yağ birikimi ile giden tipte (abdominal obezite) obeziteyle anormal glikoz, insulin homeostazı arasındaki ilişki gösterilmiştir (19).

#### **2.1.4.2. Etiyolojiye göre obezite sınıflandırılması**

*I) Basit obezite (ekzojen obezite);* Bu grup obezitede altta yatan tıbbi bir problem yoktur. Obezite hem sedanter yaşam tarzı hem de ihtiyacından daha fazla kalori alımı gibi çevresel faktörlerden kaynaklanır.

*II) Metabolik ve hormonal bozukluklara sekonder obezite;* Altta yatan metabolik veya hormonal bozukluğu bağlı olarak gelişen obezite olup neden ortadan kaldırılırsa tedavisinde basittir.

#### **2.1.4.3. Obezitenin başlama yaşına göre sınıflandırılması**

- a) Hayatın ilk 6-12 ayında başlayan obezite
- b) 4-11 yaşları arası başlayan obezite
- c) Pubertal dönemde başlayan obezite
- d) Erişkin döneminde başlayan obezite (19).

#### **2.1.5. Obezite tanısı**

Toplam yağ kitlesini miktarının belirlenmesi ile obezite tanısı konur. Ancak uygun metotların eksikliği söz konusudur. Ayrıca kardiyovasküler hastalık riskini gösterecek yağ kitlesi için belirlenmiş eşik değer yoktur. Vücuttaki yağın ölçümü için kullanılan direkt ve dolaylı yöntemler vardır.

##### **2.1.5.1. Direkt yöntemler**

Sualtı tartımı ile vücut yoğunluğunun hesaplanması, toplam vücut suyunun izotop dilüsyonu ile saptanması, toplam vücut potasyumu ölçülmesi, nötron aktivasyonu, vücudun

biyoelektriksel iletkenliğinin saptanması, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme, çift enerji X-ışını emiliminin değerlendirilmesi vücuttaki yağ miktarının direkt olarak ölçülmesine olanak veren yöntemlerdir. Ancak bu yöntemler pahalı, uygulaması zor ve zaman alıcıdır (20).

#### 2.1.5.2. Dolaylı ölçüm teknikleri

Obezite yaygın bir sorun olduğu için değerlendirmede kullanılan metodun ucuz, emin, kolay tekrarlanabilen olmalıdır. Bu amaçla vücut yağı hakkında fikir veren dolaylı yöntemler geliştirilmiştir. Rölatif ağırlık, vücut kitle indeksi (VKİ) ve deri kıvrım kalınlığı, bel kalça çevresi, bel kalça çevresi oranı vücut yağının endirekt ölçümünü sağlayan, en çok kullanılan, kolay, ucuz ve pratik antropometrik ölçümlerdir.

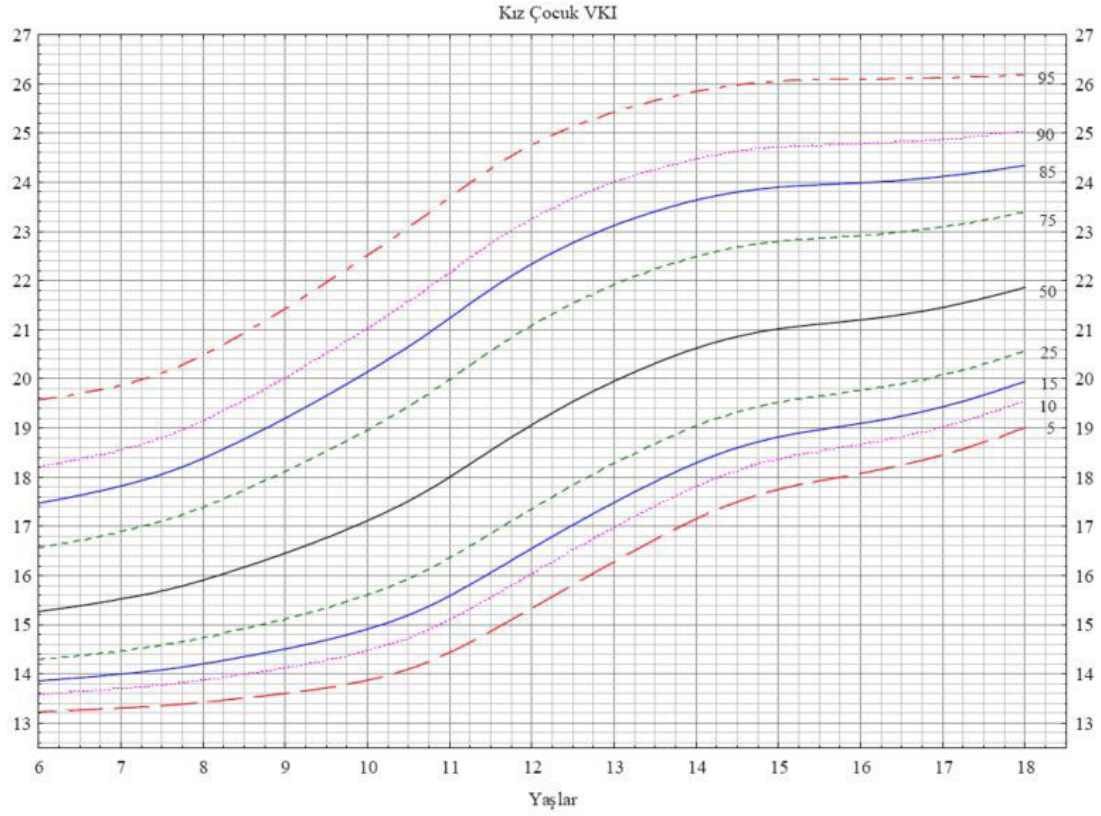
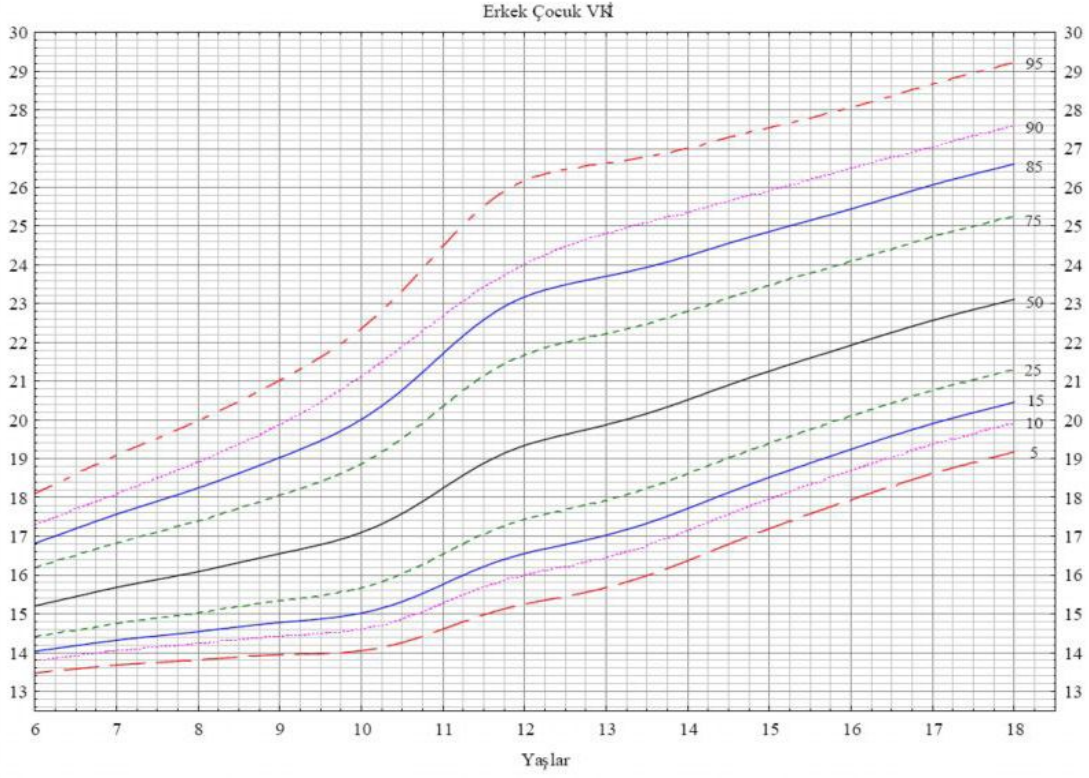
a) *Rölatif ağırlık (Boya göre ağırlık) ölçümü*: Yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve vücut ağırlığını içeren tablolardan yararlanılarak çocuğun boy yaşına uygun ağırlığı bulunur. Boy uzunluğunun 50 persentil olduğu yaşın 50 persentildeki ağırlığı o çocuğun ideal ağırlığıdır. İdeal ağırlığın çocuğun ölçülen ağırlığına oranlanması ile boya göre ağırlık hesaplanır. Boya göre ağırlığın %120'nin üstünde olması obezite olarak kabul edilmektedir (20).

b) *Vücut kitle indeksi (VKİ)*: Vücut kitle indeksinin belirlenmesi obezitenin araştırılmasında kullanılan en kullanışlı yöntemdir (21). Vücut kitle indeksi (VKİ) = Ağırlık (kg) / Boy<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) formülü ile hesaplanır. Son yıllarda iki ayrı çalışma ile ülkemiz çocukları için VKİ standartları belirlenmiştir (22,23). (Şekil 2-1) Çocuklarda vücut kitle indeksinin yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş standartların %85-94 arasında olması fazla kiloluluk, %95'in üzerinde olması ise obezite olarak tanımlanır.

c) *Deri kıvrım kalınlığı*: Obezitede yağın bir kısmı deri altında toplanır. Deri altı yağ dokusunu belirlemek için deri kıvrım kalınlığı ölçümü yapılır. Yaygın olarak kullanılan triceps deri kıvrım kalınlığının ölçümüdür (19).



Şekil 2-1: 2-18 yaş arası erkek ve kız çocuklarında VKİ persentil eğrileri



d) Bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça çevresi oranı: Obezitenin komplikasyonları en çok abdominal obezite ile ilişkilidir. Bel çevresi, ayakta durur pozisyonda kostalar ve iliak kanat arasındaki en uzun horizontal ölçüm olarak alınır. Kalça çevresi ise ayakta durur pozisyonda trokanter majörler üzerindeki en geniş çap olarak alınır. Obeziteye eşlik eden hastalıkların belirlenmesinde vücuttaki toplam yağ kitlesinden çok yağın vücuttaki dağılımı önemlidir.

Yağ kitlesinin abdominal bölgede toplanması insülin direncinde artışa neden olmakta ve diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi yaygın morbidite ve mortalite sebebi olan hastalıklara yol açmaktadır (20).

### **2.1.6. Obezitenin komplikasyonları**

Çocukluk çağı obezitesinin yetişkin döneme kadar devam etmesi ve beraberinde gözlenen komplikasyonlar en ciddi problemdir (3). Amerikan Kalp Cemiyeti, tüm dünyada oldukça yaygın hale gelen obeziteyi, koroner kalp hastalığı (KKH), ventriküler disfonksiyon, konjestif kalp yetersizliği ve kardiyak aritmiler için düzeltilabilir bağımsız bir risk faktörü olarak bildirmiştir (24).

#### **2.1.6.1. Kardiyovasküler komplikasyonlar**

Obez yetişkinlerde görülen kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin temeli çocukluk çağına uzanmaktadır (25). Çocuk ve adolesan dönemdeki en önemli risk faktörlerinden biri kabul edilen obeziteye ek olarak dislipidemi, artmış kan basıncı, sigara kullanımı ve azalmış fiziksel aktivite vb. durumlar kardiyovasküler hastalıklar için zemin hazırlamaktadır (24). Fiziopatolojide obezitenin neden olduğu metabolik değişikliklerin ve insülin direncinin kardiyovasküler hastalıklara öncülük ettiği düşünülmektedir (26).

a) Kalp hastalığı: Obez bireylerde total kan hacmi ve kardiyak output artar. Buna bağlı olarak sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikülün diyastolik disfonksiyonu gelişebilir. Artmış insülin düzeyi gibi birtakım hormonal faktörlerin, sol ventrikül hipertrofisine neden olduğu gösterilmiştir (27).

*b) Hipertansiyon:* Çocuklarda hipertansiyon sistolik ve/veya diyastolik kan basıncının yaşa ve cinsiyete göre 95. persentile eşit ya da üzerinde olması olarak tanımlanır. Obez bireylerde her yaşta hipertansiyon sıklığı artmıştır. 5-11 yaş arasındaki obez çocukların yaklaşık %20-30'unda artmış sistolik ve diyastolik kan basıncı saptanmıştır (28). Artmış kan basıncı kardiyovasküler hastalıklar için çok önemli bir risk faktörüdür ve kardiyovasküler morbidite ile yakın ilişkilidir. Bel çevresi ölçümünün çocukluk çağı hipertansiyonunun en güçlü belirleyicisi olduğu saptanmıştır. Bu nedenle hipertansiyon sıklığı en fazla abdominal obezitede artmıştır (28).

*c) Lipit profili bozuklukları:* Koroner aterosklerozun çocukluk döneminde başladığı ve bu durumun yüksek serum total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein ve azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Çocukluk döneminde büyük musküler arterlerin duvarlarında kolesterol ve kolesterol esterleri depolanması ile ateroskleroz başlamaktadır (29).

#### **2.1.6.2 Endokrin ve metabolik komplikasyonlar**

Obezite ve erken başlangıçlı tip 2 diyabetes mellitus (DM) arasında güçlü epidemiyolojik ilişki vardır. Kilo artışı beraberinde hepatik ve periferik insülin duyarlılığında, periferik glikoz kullanımında belirgin azalma ortaya çıkar. Obezlerde insülin salınımı, reseptör sayısında, fonksiyonunda ve reseptör sonrası düzeyde bozukluklar da saptanmıştır (30). Obezite, metabolik sendromun ortaya çıkmasındaki en önemli etken olarak kabul edilir. Weiss ve arkadaşları (26) ileri derecede obez çocuklarda metabolik sendrom riskinin yaklaşık olarak %50 düzeyinde olduğunu ve bu riskin VKİ ile doğru orantılı olduğunu göstermişlerdir.

Obezite ve insülin direnci, oligomenore veya amenore, hirsütizm, akne, akantozis nigrikans ve polikistik over sendrom oluşumunda önemlidir (30). Obez erkeklerde, obezitenin derecesi ile ilişkili olarak total serum testosteron düzeylerinde azalma, estradiol ve estron

düzeylerinde artma görülmektedir. Büyümede hızlanma ve kemik yaşında ilerleme, obezite ile birlikte görülen diğer endokrinolojik anormalliklerdir (30).

#### **2.1.6.3. Solunum sistemi ile ilgili komplikasyonlar**

Obez bireylerde hışıltılı solunum ve nefes darlığı oluşur (14).

#### **2.1.6.4. Gastrointestinal komplikasyonlar**

Obezlerde safra taşı oluşumu sıktır. İleri derecede obez olan çocuklarda steatohepatit, karaciğer fibrozisi ve sirozla sonuçlanabilir (14).

#### **2.1.6.5. Ortopedik komplikasyonlar**

Obez çocuklarda ileri dönemde kemik deformiteleri ve birtakım ortopedik problemler görülebilir. Aşırı kilo, büyüme plağının zedelenmesine neden olabilir (1,14).

#### **2.1.6.6. Dermatolojik komplikasyonlar**

Ekstansör yüzeylerde hiperpigmente ve hipertrofik deri bölgeleri şeklinde görülen akantozis nigrikans obez bireylerde hiperinsülinizmin klinik bir göstergesidir (1,14).

#### **2.1.6.7. Nörolojik komplikasyonlar**

İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon sıklığı artmıştır (1).

#### **2.1.6.8 Psikososyal komplikasyonlar**

Pediyatrik obezitenin en sık komplikasyonudur. Psikososyal sorunlar ve sosyal uyumsuzluk problemleri, olumsuz alışkanlıklara yönelim artmıştır (23).

#### **2.1.7. Obezitenin tedavisi ve önlenmesi**

Çoğu kez hem aileler ve hem de hekimler tarafından tedavi edilmesi gereken bir hastalık olarak görülmemesi nedeniyle obezite önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sekonder obezite altta yatan nedenlerin tedavisi ile mümkündür. Primer obezitede ise şişmanlatıcı yiyeceklerin alımının engellenmesi veya kısıtlanması, hızlı yemek yemenin, sık veya seyrek yemenin terk edilmesi ile dengeli beslenmenin sağlanması temel kuraldır. Bunun yanında eğitim, aktivite, egzersiz, yaşam şekli değişimi ve ailenin tam katılımının sağlandığı

çok yönlü tedavi programları uygulanmalıdır. Tedavi çocuğun normal fizyolojik büyümesini duraksatmayacak nitelikte, uzun vadeli ve kalıcı olmalıdır (1).

## **2.2. Otonom Sinir Sistemi**

### **2.2.1. Otonom sinir sisteminin yapısı ve fizyolojisi**

Otonom sinir sistemi (OSS) vejetatif fonksiyonlarından sorumlu çok sayıda ganglionlar ve pleksuslarla bir seri serebrospinal çekirdek ve sinirlerden oluşmuştur. OSS, iç ve dış çevreye karşı, iç organlarımızı düzenler ve yaşama uyumumuzu sağlar. OSS bunu kalp, kan damarları, iç organları, salgı bezleri, gastrointestinal sistem, akciğer ve ter bezlerini düzenleyerek sağlar (31,32).

Otonomik aktivitenin santral kontrolünde yer alan yapılar frontal korteks, limbik sistem ve hipotalamustur. Frontal korteks mesane ve barsak fonksiyonlarının istemli kontrolünde rol oynarken limbik sistem duygusal ve dürtüsel davranışlardan sorumludur. Hipotalamus ise duygusal davranışlar, beden ısısı, beslenme ve salgı fonksiyonlarından sorumludur (32).

OSS; santral sinir sisteminden çıkış yerine, periferik ganglionların dağılımına, iç organlar üzerindeki fizyolojik etkileri arasındaki farklara ve farmakolojik ajanlara verdikleri yanıtlara göre, sempatik ya da torakolomber ve parasempatik ya da kraniosakral olmak üzere iki bölüme ayrılır. Her iki bölümde de genel visseral afferent ve visseral efferent lifler vardır. Bir de bunlarla bağlantılı olarak enterik sinir sistemi bulunur ve gastrointestinal sisteme ait organların duvarlarında yer alır (32).

#### **2.2.1.1. Sempatik sinir sistemi (SSS)**

Anatomik olarak sempatik lifler omurilikte, kranial 8. ve lomber 2. segmentler arasından kaynaklanır ve buradan ilk önce hepatic zincire ve daha sonra sempatik sinirler tarafından stimüle edilen doku ve organlara geçerler (32). Sempatik sinir sisteminin genel organizasyonu; vertebral kolonun her iki tarafında uzanan paravertebral sempatik ganglion

zinciri, çöliak ve hipogastrik ganglionlar ile bu ganglionlardan çıkıp, farklı iç organlara giden sinirlerden oluşur. (Şelil 2-2)

### *Sempatik sinir sistemi fizyolojisi*

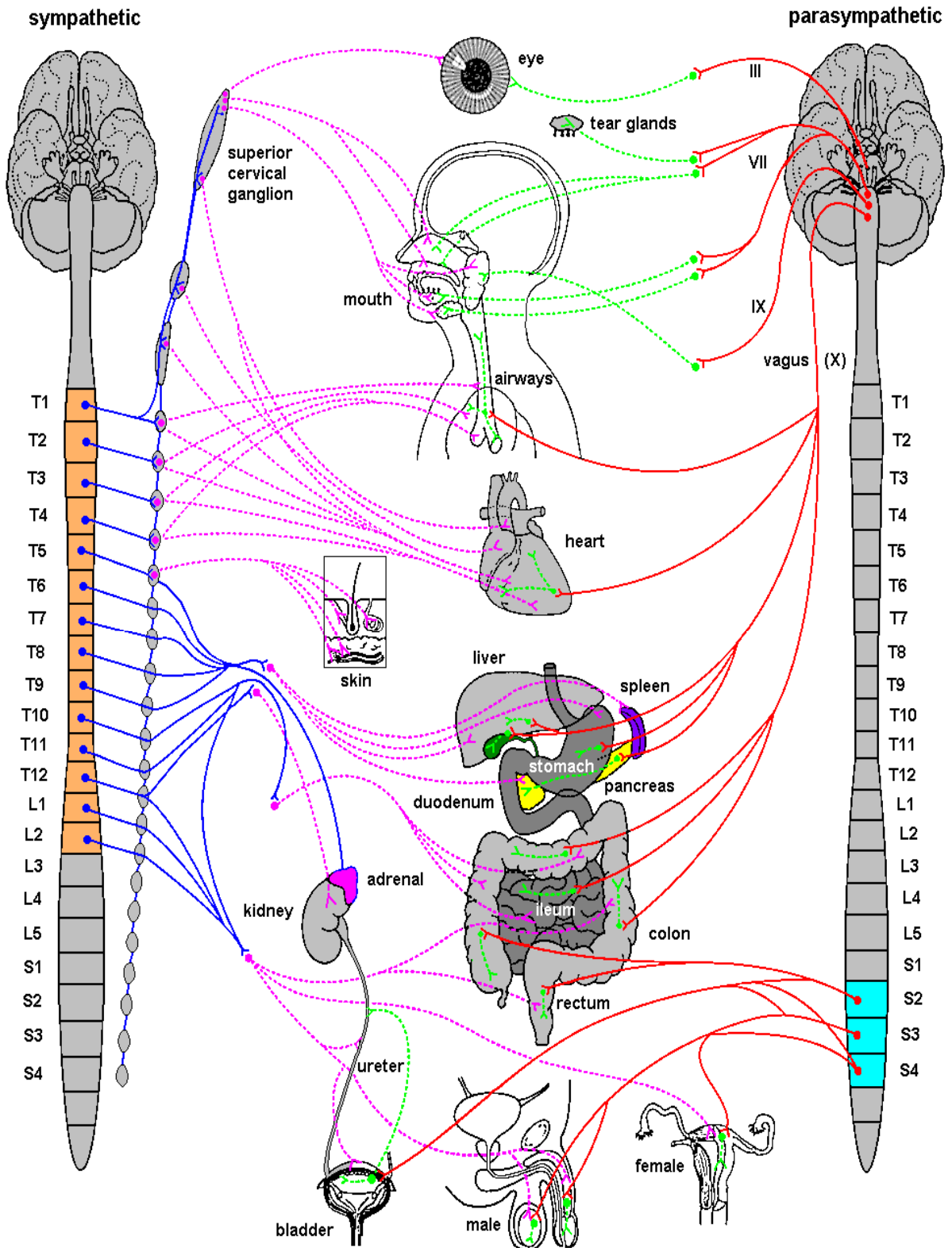
Sempatik sinir sisteminin vücut fizyolojisi üzerine etkilerini özetleyecek olursak;

- 1- Bronkodilatasyon yaparak ventilasyonu arttırırlar.
- 2- Pozitif inotropi ve kronotropi ile kardiyak outputu arttırırlar.
- 3- Gastrointestinal ve genitoüriner sistemlerin sfinkterlerini kasarak düz kaslarını gevşeterek, bu organların fonksiyonlarını azaltırlar.
- 4- Adrenal medullar aktivite artar.
- 5- Vücuda daha fazla yakıt sağlamak için metabolizma artar.
- 6- Stres hormonlarının salınımı artar.

Bütün bu fonksiyonların ana kimyasal mediatörü sempatik sinir uçlarından salınan norepinefrindir (NE). NE etkisini hedef organlar üzerinde bulunan alfa ve beta reseptörlerini uyararak gerçekleştirir.  $\beta$  reseptörlerinin uyarılması kalbin sempatik aktivasyonu, vasküler ve solunum sistemdeki düz kasların gevşemesi, böbreklerden renin salınımı ve lipoliz, glikojenoliz gibi çeşitli metabolik sonuçlardan sorumludur.  $\beta_1$  reseptörler kardiyak etkiler ve yağ asitlerinin salınımından sorumlu iken,  $\beta_2$  reseptörler daha çok düz kasların gevşemesinden, hiperglisemiden sorumludur.

Alfa reseptörlerinin uyarılması ile vasküler düz kaslar, bronşial, üretral düz kaslarda kasılmaya neden olur. Gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem sfinkterleri de alfa reseptörleri tarafından uyarılır. Ayrıca pankreastan insülin salınımını azaltır. Alfa reseptörleri 1 ve 2 olarak 2 tipi tanımlanmıştır (32).

Şekil 2-2: Otonom sinir sisteminin anatomik yapısı ve organların otonom innervasyonu



### 2.2.1.2. Parasempatik sinir sistemi (PSS)

PSS, kranial ve sakral olmak üzere iki kısma ayrılır. Kranial kısım orta beyin, pons ve medülladaki visseral çekirdeklerden köken alır. Visseral kranial çekirdeklerin aksonları 3, 7, 9 ve 10'uncu kranial sinirlerden çıkar. Kranial lifler gözde iris ve silier kaslara, gözyaşı ve tükürük bezlerine, farinks, özofagus, gastrointestinal traktusun düz kaslarına ve bezlerine, kalbe, karaciğere ve safra kesesine giderler. PSS'nin sakral bölümü 2., 3. ve 4. segmentlerin lateral boynuz hücrelerinden köken alır. Sakral lifler kolonun distal kısmına ve rektuma, mesaneye ve cinsel organlara giderler (31,32).

#### *Parasempatik Sistem Fizyolojisi*

PSS'nin preganglionik nöronları S2., S3., S4. ve dört kranial sinirden çıkar. En önemli parasempatik nukleus ise kalbi, trakeobronşiyal ağacı, karaciğeri, dalağı, böbreği, distal kolon hariç bütün gastrointestinal sistemi innerve eden Nervus Vagus'tur. (Şekil 2-2)

PSS hedef organlarda asetilkolin denilen nörotransmitterin reseptörlerine bağlanması ile etki eder. PSS' de asetilkolin muskarinik ve nikotinik denilen iki farklı reseptöre bağlanır. Muskarinik reseptörleri de M1 ve M2 olmak üzere ikiye ayrılır. Muskarinik reseptörlerin her ikisi de santral sinir sisteminde bulunur. Bunun yanı sıra M1 reseptörler de otonom ganglionlarda bulunurlarken M2 reseptörler de son organ efektör hücrelerinde bulunurlar. Nikotinik reseptörler ise santral sinir sistemi, otonom ganglionlar ve çizgili kaslarda bulunurlar. Parasempatik sinir sistemi hemen hemen bütün organlarda sempatik sinir sisteminin yaptığı etkinin tam tersini yapar. Kalpte kardiyak kontraksiyonu azaltırken iletim hızını ve kalp hızını azaltır. Bazı düz kaslarda örneğin bronşiyal kaslarda kasılmaya neden olur. Gastrointestinal ve genitoüriner sistemde ise düz kasları kasarken, sfinkterleri gevşetir. Genellikle kolinerjik uyarı glandular sekresyonu arttırır (32,33).



### **2.2.2. Otonom sinir sisteminin kontrolü**

Otonomik fonksiyonların düzenlenmesi beyin sapı ve serebrumda olmak üzere iki aşamada gerçekleşir. Beyin sapında ana visseral afferent çekirdek, nukleus traktus solitarius (NTS). Kardiyovasküler, solunum ve gastrointestinal afferentler 9. ve 10. kranial sinirlerde taşınarak NTS'un spesifik çekirdeğinde sonlanır. NTS'un hem dolaşım hem de solunum fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli rolü vardır (32).

Hipotalamus ve hatta serebrumdan gelen sinyaller hemen hemen bütün alt beyin otonomik kontrol merkezlerini etkileyebilir. Bu nedenle alt beyin sapında bulunan otonomik merkezler büyük ölçüde beyin üst düzeyinde başlatılan aktivitenin kontrolü için ara duraklardır (32,33). Otonom sinir sisteminin supranükleer regülatör araçları 3 ana grup yapıdan oluşur. Bunlar; frontal lob korteksi, limbik lob amigdaloid nukleuslar ve hipotalamustur (33). Hipotalamus, otonom sinir sistemi ve limbik sistemin integrasyon merkezi olarak görev yapar. Bunu hipofizer ve diğer endokrin bezler ve direkt spinal korda inen yollar olmak üzere iki yolla gerçekleştirir. Hipotalamus otonom sinir sistemi fonksiyonu ile ilgili ısı, vücuttaki su miktarı, mide suyu ve salgısı, alınan besin miktarı ve dolaşım regülasyonunu sağlar (33).

### **2.2.3 Otonom sinir sisteminin genel fonksiyonları**

Otonomik sinir sisteminin visseral organların düzenlenmesindeki fonksiyonu belirgin şekilde bağımsızdır. Otonomik sinirler hasarlandığında bu organların fonksiyonları devam eder, fakat homeostazis ve dış etkenlere karşı adaptasyon uzun süre etkili olmaz. Uzun zamandır organların çoğunun hem sempatik hem de parasempatik innervasyonu olduğu bilinmekte ve genellikle otonom sinir sisteminin bu iki parçası zıt etki göstermektedir (32). Genel olarak sempatik sistem stres ve acil durumlarda çok önemlidir. Parasempatik sistemde ise beden enerjilerini depolama ve korumaya yönelik bir çaba vardır. SSS etkileri genel ve

uzun sürelidir. PSS ise lokal olan spesifik organlara etki yapar ve etki kısa sürelidir. Bu nedenle PSS genel olarak istirahat ve sindirim sistemi fonksiyonları ile ilgilidir (32).

#### **2.2.4 Otonom sinir sisteminin değerlendirilmesi**

OSS değerlendirilmesi öncelikle anamnezden başlayarak araştırılmalıdır. Anamnezde sorgulanması gereken belirtileri aşağıdaki şekilde sıralayabiliriz (34).

*Ortostatik hipotansiyon:* Baş dönmesi, fenalık hissi ve bazen baygınlık hali şeklinde kendini gösterir. Tipik olarak semptomlar sabahın erken saatlerinde, yemek sonrası dönemde, uzun süre ayakta durma, ağır fiziksel egzersiz veya sıcak bir banyo sonrası artar.

*Vasomotor değişiklikler:* Periferik nöropatinin ilk bulgusu sadece üşüme hissi ile karşımıza çıkar. Deri rengi ve trofik değişiklikler sonra ortaya çıkar. Normal deri birkaç dakika suda kalınca buruşur, adrenerjik bozukluk olduğunda ise buruşma olmaz. Hastanın gün boyunca terleyip terlemediği, terliyorsa ter dağılımının nasıl olduğu sorulmalıdır. Hastada sıcak intoleransı olup olmadığı sorgulanmalıdır.

*Gastroparezi:* Bu durum kendini iştahsızlık, çabuk doyma, bulantı, şişkinlik hissi veya sindirilmemiş besinleri kusma şeklinde gösterebilir.

*Diyare:* Genellikle geceleri görülür, aniden olur ve tamamen geçer.

*Nörojenik mesane:.*

*Cinsel disfonksiyon:* Genellikle ereksiyon disfonksiyonları ile karşımıza çıkar.

*Pupillomotor fonksiyonlar:* Hastalar geceleri görme kaybı, görme bulanıklığı veya parlak ışıkta göz kamaşmasından yakınırırlar.

Fizik muayenede; kan basıncı, kalp hızı ve vücut ısısı, kan basıncı ve kalp hızı sırt üstü yatarken ve bir dakika ayakta durduktan sonra kontrol edilmelidir. Deri ve mukozalarda; akrosiyanoz, solgunluk, kızarıklık varsa belirtilir. Sempatik kaynaklı bir ağrı olduğunda ekstremiteler ısı, renk, terleme, şişlik ve trofik değişiklikler yönünden karşılaştırılır. Terleme; derinin kuru olması veya muayene sırasında deride direnç olmaması sudomotor bozukluk

lehinedir. Distrofik değişiklikler; tırnak değişiklikleri, kıllarda dökülme, deride pullanma, alopesi veya hiperkeratoz şeklinde karşımıza çıkar. Charcot eklemi varlığı, ciddi bir otonomik bozukluğu gösterir. Pupilleri şekil, çap, ışığa ve akomodasyona yanıtları yönünden değerlendirmek gerekir (34).

### **2.2.5 Otonom sinir sistemini değerlendirmede kullanılan testler**

İnsanda OSS periferik aktivitesini direkt olarak ölçmek çok zordur. Bu konuda geliştirilen en güvenilir yöntem Mikronörografi denilen; post-ganglionik sempatik sinir liflerinden kayıtların alındığı çok özel bir testtir. Rutin araştırmalarda yapılma zorlukları nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Bunun dışındaki testlerde nörofizyolojik yöntemler ya da farmakolojik testler kullanılarak OSS' nin hedef organlardaki etkilerinin yazdırımlarından elde edilen veriler kullanılır (35).

Son yıllarda, otonomik bozuklukları kolay, invaziv olamayan, hızlı ve tekrarlanabilir bir şekilde değerlendirebileceğimiz geçerli testler geliştirilmiş ve yapılan çalışmalarda bu testlerin güvenilirlikleri arttırılmış ve standardize edilmiştir (36). Bu testlerden bazıları;

- *Sempatik Deri Cevabı*

- *Terleme Testleri (sudomotor fonksiyon testleri)*

- *Mesane, gastrointestinal, penil erektil fonksiyon testleri*

-*Pupillografi;*

- *Plazmada katekolamin konsantrasyonları*

-*Kardiovasküler otonomik testler:* Kalp sempatik ve parasempatik inervasyonun yoğun olarak bulunduğu bir organdır. Bu nedenle, kalp ritmindeki değişmelerin analizi, bize kardiyak otonomik sinir sistemi konusunda araştırma fırsatı verecektir.

## 2.3. Kalp Hızı Değişkenliği

### 2.3.1. Tanım

Kalp hızı değişkenliği (KHD) sinüs hızında zaman içinde meydana gelen anlık değişiklikler ya da ortalama kalp hızı çevresindeki kalp hızı dalgalanmaları olarak tanımlanabilir (37). Sağlıklı kişilerde sinüs ritminde kalp atım aralıklarının sürekli olarak değişmesi fizyolojiktir ve temel olarak kalp hızındaki bu periyodik dalgalanma solunum, termoregülasyon ve barorefleks mekanizmalar ile oluşur. Kalp hızı üzerindeki parasempatik etki vagus siniri aracılığıyla kalp atım hızını baskılar. İstirahat halinde PSS egemenliği vardır ve kalp hızındaki değişiklikler büyük oranda vagal tonusa bağlıdır. Kalp hızı üzerindeki sempatik etki ise atım hızında artışla sonuçlanır (38).

Sinoatriyal düğüme yönelmiş parasempatik ve sempatik aktivite karşılıklı etkileşim ve denge içindedir. Bu etkileşimler vazomotor ve solunum merkezleri ile periferik sinyal düzenleyiciler (arteriyel basınç değişiklikleri ve solunum hareketleri) tarafından ayarlanır. Periferik sinyal düzenleyiciler kalp hızında uzun ve kısa süreli ritmik değişikliklere neden olur. Bu ritimlerin analizi santral ossilatörler, sempatik ve vagal efferent aktivite, humoral faktörler ve sinüs nodu hakkında bilgi verir (37-39).

Birçok hastalıkta sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki bu denge etkilenmekte ve kardiyak otonomik fonksiyon bozuklukları ortaya çıkmaktadır. İlk kez 1970'lerde Ewing ve ark diyabetik hastalarda otonomik nöropatiyi tespit edebilmek için KHD'ni kullanmışlardır (40). Kalp hızı değişkenliği, 1980'lerden itibaren özellikle akut miyokard enfarktüsü sonrası mortalitenin güçlü bir göstergesi oluşu ile dikkat çekmiştir (41,42). Yapılan çalışmalarda otonomik sinir sistemi ve kardiyovasküler mortalite arasında özellikle ani kardiyak ölüm vakalarında belirgin bir ilişkinin olduğunun gösterilmesi ile kardiyovasküler sistem hastalıkları başta olmak üzere, konjestif kalp yetersizliği, diyabetik nöropati, koroner arter hastalığı, inme, multipl skleroz, son dönem böbrek yetersizliği, hipertansiyon,

kardiyomiyopati ve kapak hastalıkları gibi bazı hastalıklarda kardiyak otonomik tonusun bir ölçütü olarak KHD analizi kullanılmaya başlanmıştır (37,39).

### **2.3.2. Kalp hızı değişkenliğinin ölçülmesi**

Kalp hızındaki değişimler kalp atımlarının bir zaman süresince seri olarak kaydedilmesinden sonra her bir kalp atımının, kendisinden önceki atıma göre ne kadar süre sonra ortaya çıktığı hesaplanarak ortaya konmaktadır. Normalde sinoatriyal uyarıyı yansıtan P dalgaları olmasına rağmen KHD ölçümünde uzun süreli EKG Holter cihazları tarafından kayıt esnasında daha kolay tanınabilen yüksek voltajlı ve hızlı yükselen bir pike sahip R dalgaları kullanılmaktadır. Modern Holter cihazları R dalgalarını belirleyerek aralarındaki zaman farkını saptamaktadır. Böylece elde edilen R-R dizileri çeşitli artefakt giderme işlemlerinden geçirildikten sonra analiz edilmektedir (39).

Kalp hızı değişkenliği ölçümü, 5 dakikalık kısa ya da 24 saatlik uzun süreli EKG kayıtları üzerinden, zaman-bağımlı ve frekans- bağımlı yöntemler ile değerlendirilebilir.

#### **2.3.2.1. Zaman- bağımlı (Time-domain=spektral olmayan) ölçümler:**

Yirmi dört saatlik EKG kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki intervallerin analizi esasına dayanır. Zaman- bağımlı yöntemde istatistiksel ve geometrik ölçümler yapılmaktadır. İstatistiksel ölçümlerde sinüs ritmindeki kesintisiz EKG kaydında; Sinoatrial düğümünden çıkan ardışık iki normal vuru arasındaki süre (NN veya RR aralığı) değerlendirilir. Bunlardan NN intervallerinden direkt olarak hesaplananlar (SDNN, SDANN, SDNN indeks) ve NN intervallerinin farklarından hesaplananlar (RMSSD, pNN50) günümüzde en sık kullanıma girmiş parametrelerdir. Genelde zaman bağımlı metotlar kısa dönemli kayıtların analizi için idealdir (39,43).

NN intervallerinden direkt olarak hesaplanan indeksler solunum, tilt ve valsalva manevrasına bağlı olarak değiştiğinden, bunlara bağlı olarak oluşan kalp hızı varyasyonları bu indeksler kullanılarak değerlendirilebilir. NN intervallerinin farkından hesaplanan indeksler

ise vagal yoldan düzenlenen otonom tonusdeki değişiklikleri yansıtırlar (39). Bu parametrelerin kısaltmalarının açıklaması aşığıda gösterilmiştir. Bu amaçla geliştirilen ve en sık kullanılan indeksler tabloda özetlenmiştir (Tablo 2-1).

Değişkenler ve tanımları;

**SDNN:** Ardışık normal QRS kompleksleri arasındaki sürenin (NN aralığı) standart sapmasıdır. SDNN kayıt süresinden etkilenmekte olup kayıt süresi azaldıkça değerler azalırken, kayıt süresi arttıkça artış gösterir. Dolayısıyla farklı sürelerde alınan EKG kayıtlarındaki SDNN değerlerinin karşılaştırılması doğru değildir (39,43).

**SDANN:** 24 saat süresince 5 dakikalık kayıtların ortalama NN aralıklarının standart sapmasıdır. Kalp hızındaki uzun süreli (5 dakikanın üzerinde) değişiklikleri belirler (39).

**SDNN indeksi:** 24 saat süresince 5 dakikalık kayıtların NN aralıklarının standart sapmalarının aritmetik ortalamasıdır. Kalp hızında 5 dakikadan daha kısa süreli olan değişiklikleri belirler.

**RMSSD:** Ardışık NN aralıkları arasındaki farkın karekökünün aritmetik ortalamasıdır (39).

**NN50:** Ardışık NN aralıkları arasındaki farkın 50 ms'nin üzerinde olduğu aralık sayısıdır.

**pNN50:** NN50 sayısının toplam NN aralığı sayısına oranıdır (39).

Sonuç olarak zaman bağımlı parametrelerden SDNN (tüm KHD), SDANN (uzun süreli değişiklikleri), RMSSD (kısa süreli değişiklikler), NN50 ve pNN50 (kısa süreli değişiklikleri) hakkında bilgi verir. RMSSD, NN50, pNN50 parametreleri kalp hızında oluşan yüksek frekanslı değişiklikleri gösterir. Kalp hızındaki diurnal ve diğer etkenlerden kaynaklanan değişikliklerden tamamen bağımsızdırlar. Zaman bağımlı ölçümlerde sağlıklı sonuç alabilmek için 24 saatlik uzun kesitlerin alınması, standart koşulların sağlanması gerekmektedir. Bu durum tetkik süresinin uzamasına ve hasta uyumunun zorlaşmasına neden olmaktadır (43).

**Tablo 2-1:** Zaman-bağımlı KHD parametreleri

DEĞİŞKEN	TANIM
Ortalama NN (ms)	İki normal kalp vurusu arasındaki ortalama çevirim uzunluğu
SDNN (ms)	Kayıt boyunca bütün NN aralıklarının SS'sı
SDNN indeksi (ms)	Her 5 dakikalık kayıt bölümlerinin NN aralıklarının SS'nin ortalaması
SDANN (ms)	Kayıt boyunca 5 dakikalık kayıt bölümlerinin ortalama NN aralıklarının SS'sı
RMSSD (ms)	24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklarının karelerinin toplamının karekökü
NN50 sayısı	Tüm kayıt boyunca aralarında 50 ms den fazla fark olan komşu NN aralığı sayısı
pNN50 (%)	NN 50 sayısının toplam tüm NN sayısına oranı

SS: Standart sapma, NN: Normal- normal aralıklar, ms: milisaniye

Avrupa Kardiyoloji Topluluğu tarafından yayınlanan KHD Kılavuzunda zaman bağımlı ölçümlerden üç tanesinin kullanımı önerilmiştir. Bu parametreler KHD'nin tüm bileşenleri hakkında bilgi veren SDNN ve triangular indeks, KHD'nin uzun süreli bileşenleri hakkında bilgi veren SDANN ve KHD'nin kısa süreli bileşenleri hakkında bilgi veren RMSSD'dir. RMSSD ve pNN50 özellikle parasempatik sistem hakkında bilgi verir (39,44).

### 2.3.2.2 Frekans bağımlı (frekans-domain= spektral) ölçümler:

Frekans- bağımlı ölçümler gücün hangi frekanslarda dağıldığı ile ilgili bilgiler verir. Analiz için non-parametrik veya parametrik uygun matematiksel yöntemler kullanılmalıdır. Non-parametrik yöntemler algoritmin basit, işlemin hızlı olması nedeni ile tercih edilebilir. Bunun yanında parametrik yöntemlerin avantajları, spektral bileşenlerin daha düzenli olması, tetkik süresinin kısa olması, işlem sonrası yüksek ve düşük frekans bileşenlerinin kolay hesaplanması, standart koşulların daha kolay sağlanması, hasta uyumunun kolaylaşması ve az sayıdaki örnekle bile daha doğru bir sonuç vermesi olarak özetlenebilir (39).

Spektral analizler, 2 ile 5 dakika arasında değişen kısa dönem veya 24 saatlik uzun dönem, KHD kayıtları için yapılmaktadır. Bu yöntemle kalp hızı sinyalleri, frekans ve yoğunluklarına göre ayrılır. Burada değişik frekanslardaki periyodik kalp hızı

dalgalanmalarından faydalanılarak kalp hızındaki tüm değişme miktarları hakkında bilgi edinilir (39). (Tablo 2-2)

**Tablo 2-2:** Frekans bağımlı KHD parametreleri

Parametre	Frekans ( Hz)	Özellikleri
HF (ms <sup>2</sup> )	0,15-0,40	Parasempatik aktivasyon Solunumdan etkilenir
LF (ms <sup>2</sup> )	0,04-0,15	Sempatik ve parasempatik tonumu yansıtır Termoregulasyon ve periferik vasomotor aktivite ile ilgili
VLF (ms <sup>2</sup> )	0,0003-0,04	Net bir bilgi yok
ULF (ms <sup>2</sup> )	<0,003	Net bir bilgi yok

**Kısa kayıt frekans-bağımlı ölçümler:** 2-5 dakikalık kayıtlardan elde edilen üç parametre vardır. Bunlar; çok düşük frekans (VLF; 0.003-0.04 Hz), düşük frekans (LF; 0.04-0.15 Hz) ve yüksek frekans (HF; 0.15-0.4 Hz) parametreleridir. Kısa dönem analizler sempatik ve parasempatik sistemler hakkında müdahalesiz bir gösterge olarak kabul edilmektedir. Ancak VLF bileşkeninin fizyolojik etkileşimleri tam bilinmemektedir (39).

**Uzun kayıt frekans-alanlı ölçümler:** 24 saatlik kayıtlardan da ULF (çok çok düşük frekans), VLF, LF ve HF parametreleri elde edilebilir. 24 saatlik spektrumun eğimi spektral değerlerin doğrusal uygunluğuna göre logaritmik bir gösterge çizelgesi üzerinde değerlendirilebilir (39). Kalbi etkileyen tüm çevresel etkenlerin belirli bir frekansta değişmeden kalması halinde frekans alanlı KHD parametreleri değerlendirmeye alınabilir ki buda uzun süreli kayıtlarda pek mümkün değildir. Bu nedenle Frekans- bağımlı ölçümler için kısa süreli kayıtlar tercih edilmektedir (39).

Zaman bağımlı parametreler ile frekans bağımlı parametrelerin birbirleriyle güçlü bir şekilde korele olduğu gösterilmiştir. SDNN total güç ile, SDNN indeksi VLF ile, SDANN ULF ile, RMSSD ve pNN50 HF ile korele olan KHD parametreleridir (41,44). (Tablo 2-3) Tablo 2-4' de zaman ve frekans bazlı ölçümlerin normal değerleri gösterilmektedir.



**Tablo 2-3:** Zaman ve Frekans Bağımlı Yöntemlerin Tahmini Karşılıkları

Zaman Bağımlı Değişken	Frekans Bağımlı Tahmini Karşılığı
SDNN	Total Güç
HRV Triangüler indeksi	Total Güç
SDANN	Ultra LF
SDNN İndeksi	5 dakikalık ortalama total güç
RMSSD	HF
PNN50	HF

**Tablo 2-4:** Bazı KHD Parametrelerinin Normal Değerleri

Değişken	Birim	Normal değerler
<b>Zaman Bağımlı Analizler</b>		Ortalama±SD
SDNN	ms	141±39
SDANN	ms	127± 35
RMSSD	ms	27 ±12
PNN50	%	>%3
<b>Frekans Bağımlı Analizler</b>		Ortalama±SD
Total güç	ms <sup>2</sup>	3466 ±1018
LF	ms <sup>2</sup>	1170±416
HF	ms <sup>2</sup>	975 ±203
LF/HF		1,5-2,0

### 2.3.3. Holter kaydının özellikleri

Cihazın yeterli sinyal/gürültü oranı, bant genişliği ve örnekleme hızı olmalı, kayıt süresi standardize edilmelidir. Kısa süreli kayıtların incelenmesinde frekans-bağımlı parametreler zaman alanlı parametrelere tercih edilmelidir. HF gücü için bir dakikalık kayıt yetebilirken, LF gücü için iki dakikalık kayıt gerekmektedir. Günümüzde standardizasyon amacıyla daha çok beş dakikalık Holter kaydı kullanılmaktadır. SDNN ve RMSSD gibi parametreler kısa süreli kayıtlardan da çalışılabilen ancak bu tür kayıtlardan elde edilen

sonuçların sağlıklı yorumlanması oldukça güç olmaktadır. Bu nedenle kısa süreli çekimlerde frekans-alanlı parametrelerin yorumu daha kolay olmaktadır (39).

Uzun süreli kayıtlardan elde edilen KHD parametrelerinde gece ve gündüz farklılıkları nedeniyle gece kaydının tamamını kapsayabilen en az 18 saatlik kayıt gerekmektedir. 24 saatlik kayıt sırasında çevresel faktörlerin KHD üzerine olan etkileri tam olarak bilinmediği için kayıtların benzer çevrede alınması önerilmektedir. Standart sonuçlar elde edebilmek için NN aralıkları incelenmeli ve bütün QRS'lerin doğru olarak sınıflandırdığından emin olunmalıdır. Kayıttaki ektopik vuruların tüm atımların %20'sini geçmemesi gereklidir.

#### **2.3.4. KHD parametrelerinin yorumlanması**

Genel olarak zaman-bağımlı parametrelerin analizi için uzun süreli kayıtlar, frekans-bağımlı parametrelerin analizi için ise kısa süreli kayıtlar alınmalıdır. Parasempatik aktivitenin ana belirleyicilerinden biri HF bileşenidir. LF bileşeni daha çok sempatik aktivitenin belirleyicisi olarak kabul edilmekte, ancak bazı yazarlar tarafından sempatik ve parasempatik aktivitenin ortak belirleyicisi olarak tanımlanmaktadır. Diğer araştırmacılar ise LF/HF oranının sempatik/parasempatik dengenin göstergesi olduğunu iddia etmişler ve bu orandaki artışın sempatik aktivite egemenliğini gösterdiğini vurgulamışlardır. Sempatik aktivasyon ile ortaya çıkan taşikardi sırasında kalp hızı değişkenliğinin toplam gücünde belirgin bir azalma gözlenirken parasempatik aktivasyon sırasında bunun tersi olmaktadır. Uzun süreli kayıtlarda LF ve HF bileşenleri total gücün sadece yaklaşık %5'ini oluşturur. Çok çok düşük frekans (ULF) ve çok düşük frekans (VLF) bileşenleri ise total gücün yaklaşık %95'ini oluşturmasına karşın bunların fizyolojik ilişkileri net olarak bilinmediğinden kullanımları kısıtlıdır. Zaman-bağımlı parametrelerden ortalama RR, SDNN toplam KHD'ni, SDSS ve RMSSD ise vagal tonusu göstermektedir (39,42,44).

### 2.3.5. KHD ve obezite

Obez çocuklarda otonomik tonustaki değişikliklere kardiyovasküler yanıtları araştırmada kalp hızı değişkenliğinin analizi oldukça umut verici olarak görünmektedir (45). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda çocukluk ağı obezitesi ve beraberinde bulunan insülin direnci, hipertansiyon gibi klinik durumlarda kalp hızı değişkenliğinde ciddi oynamaların olduğu ve sempatik-parasempatik otonom dengede bozulmaların meydana geldiği saptanmıştır (46). Özellikle ocukluk ağı obezitesinde kardiyovasküler risk profilinin belirlenmesi, otonomik bozuklukların ortaya konulması ve hastalığın seyri ile ilgili parametrelerin belirlenmesinde KHD ocuklarda invaziv olmayan ve güvenli bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (47,48).

### 2.4. Otonom Sinir Sistemi ve Obezite

OSS'nin enerji dengesi ve lipit metabolizması üzerinde anahtar bir rolü vardır. Obezite zemininde gelişebilen artmış kardiyovasküler hastalıklar, metabolik ve psikolojik bozukluklar OSS fonksiyonlarını etkileyerek bu bireylerde artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilir (1). Obezite ve otonom sinir sistemi fonksiyonları açıklamak için çok sayıda araştırmalar yapılmıştır. İlk çalışmalarda insan obezitesinde başlıca otonomik bozukluğun düşük sempatik sinir sistemi aktivitesi olduğu öne sürülen hipotez, İngilizce baş harflerinden oluşan “*Most Obesities kNown Are Low In Sympathic Activity*” MONA LİSA hipotezi olarak adlandırılmıştır (49). Bu teori başlıca hayvan deneylerinde ventromedial nukleusun hasara uğratıldığı lezyonlardan sonra gelişen düşük SSS aktivitesi ve morbid obezite gelişmesi ile ilgili gözlemlere dayanmaktaydı. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda obez bireylerde kardiyak sempatik aktivitenin azaldığı (50) ve sistemik sempatik aktivitenin (51,52) arttığı bazılarında ise hem sempatik hem de parasempatik aktivitenin azaldığı bildirilmiştir (53).

Young ve Mc Donald 1980 ve 1992 yılları arasında serum ve idrar NE düzeylerinin kullanıldığı 32 çalışmayı özetlediklerinde yarısında SSS aktivitesinin azaldığını, 9'unda farklılık olmadığını ve 11'inde artmış olduğunu bildirmişlerdir (54). Direkt olarak SSS aktivitesinin ölçülebildiği nispeten daha güvenilir kabul edilen mikronörografik incelemelerde yaşdan bağımsız olarak kas sempatik sinir aktivitesinin vücut yağı ve VKİ ile orantılı olarak artığı bulunmuştur (55-57). KHD tüm OSS nin presinaptik ve son organ cevabının belirlenmesinde kullanılabilecek bir yöntemdir. KHD invaziv olmadan kalitatif ve kantitatif olarak SSS ve PSS hakkında bilgi veren bir metot olması nedeniyle çok sayıda araştırmada obez bireylerde kullanılmıştır. Bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar oldukça heterojen olup basal sempatik tonus üzerinde etkili olabilecek diğer etmenler (yaş, fiziksel aktivite, hipertansiyon, uyku apnesi, insülin direnci, diet) ve kullanılan yöntemlerin kısıtlılıkları ve zorlukları ile ilişkili olabilir. Halen günümüzde tam anlamıyla güvenilir bir metot bulunabilmiş değildir. Ancak genel olarak çalışmalarda birçok dokuda normal veya artmış sempatik sinir sistemi aktivitesinin olduğu ve çeşitli fizyolojik sempatik sistemin cevap vermesinde göreceli bir azalmanın olabileceği vurgulanmıştır (58,59).

### 3. GEREÇ YÖNTEM

Bu çalışma, Kasım 2008- Şubat 2010 tarihleri arasında Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine kilo fazlalığı yada başka bir yakınma ile getirildiğinde fizik muayene esnasında obez olduğu belirlenen yaşları 9-16 arasında değişen 40 obez çocukta yapıldı.

Aynı tarihler arasında masum üfürüm, göğüs ağrısı gibi nedenlerle Pediatrik Kardiyoloji Polikliniğine yönlendirilen ve fizik muayenelerinde patolojik bulgu saptanmayan ve yapılan ekokardiyografik değerlendirmelerinde kardiyak patoloji bulunmayan, çalışma grubu ile benzer yaş ve cinsiyetlerdeki sağlıklı 46 çocuk ise kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma için Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Aileler yapılacak işlemler hakkında bilgilendirildi ve yazılı onam alındı.

#### 3.1.Hasta Seçimi ve Değerlendirilmesi

Çalışmaya yaşları 9-16 yıl (ort  $14,3\pm 3,2$ ) arasında değişen, 40 obez (18'i kız, 22'si erkek) çocuk ve kontrol grubu olarak 46 sağlıklı çocuk (19 kız, 27 erkek) alındı. Obezite kriteri olarak VKİ 'nin yaşa ve cinse göre 95. persentilin üzerinde olması alındı. Obez hastalar obezite sürelerine göre, 5 yıldan fazla ve 5 yıldan az obez olanlar olmak üzere kendi içinde 2 gruba ayrıldı.

##### 3.1.1. Çalışmaya alınma kriterleri

- 1- VKİ kendi yaş grubuna göre 95 persentilden büyük olanlar
- 2- 9-16 yaş arasındaki çocuklar

##### 3.1.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

- 1- Bilinen sistemik veya metabolik hastalığı olanlar
- 2- Hipertansif olanlar
- 3- Çalışmayı kabul etmeyenler

- 4- Mental durumu yetersiz veya bozuk olanlar
- 5- İlaç ve sigara kullananlar
- 6- Uyku apnesi olanlar
- 7- Senkop atağı geçirenler
- 8- Profesyonel olarak spor ile uğraşanlar

İlk değerlendirmede ayrıntılı öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Anamnez alınırken tüm olgular obezite süreleri ve otonom fonksiyon bozukluğu açısından sorgulandılar. Yaş ve cinsiyete göre sistolik veya diyastolik kan basıncı 95 persentilin üstünde olanlar hipertansif olarak kabul edildi. Kan basıncı ölçümleri, 10 dakikalık istirahat sonrası oturur pozisyonda, sol kolun üçte ikisini kaplayan yaşa uygun manşon ile ölçüldü. Hipertansif olan olgular çalışmaya alınmadı.

### **3.2. Antropometrik Ölçümler**

#### **3.2.1. Vücut ağırlığı ve boy uzunluğu**

Her çocuğun vücut ağırlığı sadece iç çamaşırlarının kalmasına müsaade edilerek elektronik tartı (Seca dijital tartı, *Hamburg, Germany*) ile 0,1 kg hata payıyla ölçüldü. Her çocuğun boyu duvara tespit edilmiş standart boy ölçme cetveli kullanılarak ölçüldü. Boy ölçümü öncesinde ayakkabılar çıkartılıp, saç tokaları gibi başındaki aksesuarları alındı. Düz bir duvara baş arkası, sırt, kalça ve ayak topuklarının arkasının değmesi sağlanarak ölçüm yapıldı.

#### **3.2.2. Vücut kitle indeksi (VKİ)**

Olguların tartı ve boy ölçerle ölçümleri yapıldıktan sonra “Vücut Kitle İndeksi=Vücut Ağırlığı(kg)/Boy<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)” formülü ile hesaplandı. Yaş ve cinsiyete göre VKİ 95 persentilin üstünde bulunanlar obez olarak sınıflandırıldı. Türk çocukları için belirlenmiş olan persentil eğrileri kullanıldı (22) (Şekil 2-1).

### 3.3. Holter analizi ve KHD:

Bütün obez çocuklardan ve kontrol grubundan kalp hızı değişkenliğini ölçmek ve otonomik sinir sistemindeki değişiklikleri saptamak amacıyla 24 saat boyunca Holter cihazıyla (*Rozinn Electronics, USA*) EKG kayıtları alındı. Bu süre içerisinde hastaların ve kontrol grubunun normal günlük aktivitelerine devam etmeleri istendi. Aşırı kafeinli gıdalardan uzak durmaları, günlük aktivitelerine devam etmeleri ancak ağır egzersiz yapmamaları önerildi. Uyku saatlerine dikkat etmeleri gece saat 22.00' den önce uyumaları önerildi. Kalp hızı değişkenliği 24 saatlik holter kayıtlarında Avrupa Kardiyoloji Birliği'nin yayınladığı kurallara göre belirlendi. Kayıtlarda aritmik vurular ve elektriksel gürültü temizlikten sonra cihazın içinde yüklü bulunan yazılım ile otomatik olarak zaman ve frekans bağımlı ölçümler yapıldı.

Zaman ve frekans esaslı kalp hızı değişkenliği analizini sempatik ve parasempatik otonomik sinir sistemi aktivitelerinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini çalışmamızda göstermek amacıyla kullandık. Çalışmada zaman bağımlı analizlerinden ardışık normal R-R aralıklarının standart sapması (SDNN), 5 dakikalık R-R aralığının ortalamalarının standart sapması (SDANN), ardışık R-R aralıklarının 50 ms'n'den farklı olanların yüzdesi (pNN50), komşu NN aralıklarının arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonraki ortalamanın kare kökü (RMSSD) değerlendirildi. Frekans bağımlı parametrelerden toplam güç (TP), LF [düşük frekans aralığındaki(0,04-0,15) güç], HF [yüksek frekans aralığındaki (0,15-0,4) güç] ve LF/HF parametreleri kullanıldı.

KHD parametreleri için 24 saatlik, gündüz saatleri (06.00-22.00) ve gece saatleri (22.00-06.00) olacak şekilde tekrar hesaplandı.

SDNN, RMSSD ve HF sinus nodunun parasempatik aktivitesini ve LF ise parasempatik ve sempatik aktivasyonun karışık modülasyonunu yansıtır. LF/HF oranının ise sempatik sinir sistemi aktivasyonunu gösterdiği düşünülmektedir.

### 3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel analizi *SPSS The Statistical Package for the Social Sciences 11.0* (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) (Microsoft, USA) programı ile kullanılarak yapıldı. Bütün veriler ortalama±standart sapma şeklinde gösterildi. Verilerin karşılaştırmasında standart dağılıma uyanlarda Student t-Testi, standart dağılıma uymayanlarda ise non-parametrik test kullanıldı. Non-parametrik test olarak, grup içinde bazal ölçümlere göre değişimleri değerlendirmek için Wilcoxon testi, gruplar arası değişimlerdeki anlamlılığı değerlendirmek için de Mann Whitney U testi uygulandı. Gruplar arası verilerin karşılaştırmasında T- test, grup içi verilerin karşılaştırmasında Pair-Sample test kullanıldı.  $p<0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Kontrol grubu, obez hasta grupları arasında KHD parametrelerine ilişkin değerler BMI ile KHD parametreleri değerleri arasında herhangi bir ilişkinin olup olmadığının incelenmesinde ANOVA analizi kullanıldı.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Genel Veriler

Çalışmaya yaşları 9-16 yıl arasında, 40 obez çocuk ile 46 normal kilolu toplam 86 çocuk alındı. Obez grubunda hastaların % 45'i kız, % 55'i erkek iken (18 Kız, 22 erkek), kontrol grubunda %58'si kız, %42'i erkek (27 Kız, 19 erkek) idi. Obezlerin yaş ortalaması  $13,4 \pm 2,4$  yıl, kontrol grubunun ise  $12,7 \pm 2,2$  yıl idi. Çalışma ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4-1).

Antropometrik ölçümler değerlendirildiğinde; obez grupta vücut ağırlığı ortalaması  $84 \pm 18$  kg, boy ortalaması  $153,7 \pm 14$  cm, vücut kitle indeksi ortalaması  $28,0 \pm 2,8$  kg/m<sup>2</sup> olarak bulundu. Kontrol grubunda ise; vücut ağırlığı ortalaması  $66,5 \pm 15,9$  kg, boy ortalaması  $152,9 \pm 14$  cm, vücut kitle indeksi ortalaması  $19,3 \pm 2,8$  kg/m<sup>2</sup> idi. Vücut ağırlığı ve VKİ obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p < 0,001$ , Tablo 4-1).

**Tablo 4-1:** Çalışma ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve antropometrik verileri ve karşılaştırılması (Ort  $\pm$  SD).

	<b>Obez Çocuklar</b> (n: 40) (Ort $\pm$ SD)	<b>Sağlıklı Kontroller</b> (n:46) (Ort $\pm$ SD)	<b>P</b>
<b>Yaş (Yıl)</b>	$13,4 \pm 2,4$	$12,7 \pm 2,2$	$p > 0,05$
<b>Cinsiyet</b>	Kız	18	$p > 0,05$
	Erkek	22	
<b>Vücut Ağırlığı (kg)</b>	$84 \pm 18$	$66,5 \pm 15,9$	<b>&lt;0.001</b>
<b>Boy (cm)</b>	$153,7 \pm 14$	$152,9 \pm 14$	$= 0,05$
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	$28,0 \pm 2,8$	$19,3 \pm 2,8$	<b>&lt;0.001</b>

Obezlerde ortalama kalp hızı (OKH)  $86 \pm 11$  atım/dk iken kontrol grubunda  $72 \pm 9$  atım/dk bulundu ve istatistiksel olarak farklılık bulundu. Az sayıda çocukta klinik önemi olmayan nadir ekstrasistoller haricinde her iki grupta herhangi bir aritmi saptanmadı.

Zaman bağımlı kalp hızı değişkenlerinden gün boyu SDNN değeri ortalaması obezlerde  $158,3 \pm 45,7$  ms kontrol grubunda ise  $136,6 \pm 37$  ms bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p=0,01$ ). Bu farklılık gündüz saatleri için hesaplanan SDNN değerleri ortalamasında da devam etti. Diğer zaman alanlı parametrelerden SDANN, RMSSD, PNN50 ölçümleri ortalamaları iki grup arasında farklılık göstermedi.

Frekans bağımlı KHD parametrelerinden VLF değeri ortalaması obezlerde  $3713,4 \pm 2404,9$  ms<sup>2</sup> kontrol grubunda ise  $2763,8 \pm 1405,0$  ms<sup>2</sup> bulundu ve anlamlı farklılık vardı ( $p=0,02$ ). Obezlerde LF ortalaması  $1147,45 \pm 468,5$  ms<sup>2</sup> kontrol grubunda ise  $938,9 \pm 405,4$  ms<sup>2</sup> olarak bulundu ve anlamlı farklılık vardı ( $p=0,03$ ). Obezlerde Toplam Güç (TP) ortalaması  $5563,4 \pm 3100,4$  ms<sup>2</sup> kontrol grubunda ise  $4341,5 \pm 490,2$  ms<sup>2</sup> olarak bulundu ve anlamlı farklılık vardı ( $p=0,03$ ). Frekans bağımlı KHD parametrelerden HF ve LF/HF arasında anlamlı farklılık yoktu. Çalışma grubunun ve kontrol grubunun gün boyu KHD parametreleri Tablo 4-2'de verilmiştir.

Gündüz ve gece saatlerinde kalp hızı değişkenliğini incelemek amacıyla, Holter EKG kayıtları saat 06.00-22.00 saatleri arası gündüz, 22.00-06.00 arası gece olacak şekilde bölünerek parametreler tekrar hesaplandı. Gündüz saatlerinde yapılan ölçümlerde obez grupta gün boyu KHD parametreleriyle benzer şekilde SDNN, TP, LF ortalamalarında anlamlı farklılık bulundu. Ayrıca VLF ortalaması obez grupta  $3562,4 \pm 2280,5$  ms<sup>2</sup> kontrol grubunda  $2566,9 \pm 1295,9$  ms<sup>2</sup> idi ve istatistiksel olarak anlamlı idi ( $P=0,01$ ). Gece saatlerinden yapılan zaman ve frekans bağımlı ölçümlerden hiçbirisinde anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4-3).

Obez çocuklar kendi aralarında obezite sürelerine göre 5 yıldan uzun ( $n=22$ ) ve 5 yıldan kısa obez olanlar ( $n=18$ ) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Obezite süresine göre karşılaştırma yapıldığında daha uzun yıllar obez olan çocukların vücut ağırlıkları ve boyları 5 yıldan az obez olan çocuklardan istatistiksel olarak anlamlı daha fazla bulundu. Obezite

süresine göre kalp hızı değişkenliği incelendiğinde gün boyu, gündüz ve gece KHD ölçümlerinde iki grup arasında herhangi bir farklılık göstermedi. (Tablo 4-4)

VKİ tekli değişken olarak alınarak Pearson korelasyon testiyle değerlendirildiğinde VKİ artışı ile KHD parametrelerinde istatistiksel bir fark saptanmadı.

**Tablo 4-2:** Obez ve kontrol grubunun 24 saatlik gün boyu KHD parametreleri

	<b>Obez Çocuklar</b>	<b>Sağlıklı Kontroller</b>	<b>P</b>
<b>Minimum KH</b>	49±7	50±6	0,43
<b>Maksimum KH</b>	161±29	161±21	0,17
<b>Ortalama KH</b>	86 ±11	72 ± 9	<b>0,03</b>
<b>Zaman bağımlı KHD parametreleri</b>			
<b>SDNN</b>	158,3±45,7	136,6±37	<b>0,01</b>
<b>SDANN</b>	161,4±175,7	141±166,1	0,58
<b>SDNN indeksi</b>	74,3±21,5	72±16,2	0,05
<b>RMSSD</b>	48,7±19,4	45,2±17,4	0,39
<b>pNN50</b>	22,4± 12,8	20,1±11,8	0,40
<b>Frekans bağımlı KHD parametreler</b>			
<b>TP</b>	5563,4±3100,4	4341,5±490,2	<b>0,03</b>
<b>VLF</b>	3713,4± 2404,9	2763,8±1405	<b>0,02</b>
<b>LF</b>	1147,4±468,5	938,9±405,4	<b>0,03</b>
<b>HF</b>	647,3±305,5	584,8±328,3	0,36
<b>LF/HF</b>	1,89±0,5	1,84±0,7	0,71

**TP:** Toplam güç, **VLF:** Çok düşük frekans, **LF:** Düşük frekans, **HF:** Yüksek frekans, **KH:** kalp hızı (kalp atımı/dk), **ms<sup>2</sup>** : milisaniyekare, **p<0,05**

**Tablo 4-3:** Gündüz ve gece saatlerinde KHD parametreleri

<b>GÜNDÜZ (06.00-22.00)</b>	<b>Obez Çocuklar</b>	<b>Sağlıklı Kontroller</b>	<b>P</b>
<b>Zaman bağımlı KHD parametreleri</b>			
<b>SDNN</b>	134,4±39,5	115,2± 29,8	<b><u>0,01</u></b>
<b>RMSS</b>	43,3±18,3	39,1±13,9	0,23
<b>pNN50</b>	18,0±13,1	15,6±9,7	0,34
<b>Frekans bağımlı KHD parametreler</b>			
<b>TP</b>	5249,9±2999,7	3921,8±1822,9	<b><u>0,01</u></b>
<b>VLF</b>	3562,4±2280,5	2566,9±1295,9	<b><u>0,01</u></b>
<b>LF</b>	1134,5±488,4	882,6±378,4	<b><u>0,009</u></b>
<b>HF</b>	505,5±277,3	422,8±230,5	0,13

<b>GECE (22.00-06.00)</b>	<b>Obez Çocuklar</b>	<b>Sağlıklı Kontroller</b>	<b>P</b>
<b>Zaman bağımlı KHD parametreleri</b>			
<b>SDNN</b>	118,2 ±42,5	107,1±31,3	0,16
<b>RMSSS</b>	57,9 ±26,2	57,1±27,1	0,90
<b>pNN50</b>	34,1±16,5	28,0 ±18,4	0,11
<b>Frekans bağımlı KHD parametreler</b>			
<b>TP</b>	6089±3607,9	4942,3±3057,3	0,11
<b>VLF</b>	4003,6±2954,1	3097,5±1977,4	0,09
<b>LF</b>	1146,6±519,4	1037,0± 573,0	0,35
<b>HF</b>	1168,1±1945,3	863,0±558,0	0,31

**TP:** Toplam güç, **VLF:** Çok düşük frekans, **LF:** Düşük frekans, **HF:** Yüksek frekans, **OKH:** Ortalama kalp hızı (kalp atımı/dk), **ms<sup>2</sup>** : milisaniyekare, **p<0,05**

**Tablo 4-4:** Obezite sürelerine göre KHD parametreleri

OBEZİTE SÜRESİ		5 YILDAN AZ	5 YILDAN FAZLA	p
		(n=18) Ort ± SD	(n=22) Ort± SD	
Yaş		11,9 ±2,3	13,4 ±1,8	<b>0,01</b>
Boy		146,8±16,4	157,6 ±11,5	<b>0,01</b>
VA		60,2 ±16,5	71,4±13,8	<b>0,01</b>
VKİ		27 ± 2,7	28,4 ±2,9	0,22
Minimum KH		52±7	49±5	0,07
Maksimum KH		162 ±25	161,1±18	0,89
Ortalama KH		87±10	85,0±8	0,36
Gün Boyu (24 saat)	SDNN24	138,4 ±44,4	135,2±31,0	0,77
	SDANN	115,2±51,1	160,8±21,2	0,36
	SDNNind	64,1±16,8	67,4±15,9	0,50
	RMSSD	40,9±17,1	48,6±17,3	0,14
	PNN50	17,0±11,5	22,5±11,6	0,11
	Toplam Güç	4206,8±2121,8	4445,2±2077,1	0,70
	VLF	2723,3 ±1450,1	2795,0±1397,4	0,86
	LF	908,8± 429,2	962,1±393,1	0,66
	HF	528,4± 299,9	628,2 ±348,1	0,30
	LF/HF	1,96± 0,83	1,7 ±0,7	0,37
Gündüz (06.00-22.00)	Toplam Güç	3890,0±1705,2	3946,3±1941,6	0,91
	VLF	2601,4 ±1243,3	2538,8± 1358,8	0,87
	LF	854,1± 359,2	904,6± 398,2	0,65
	HF	389,2±213,8	448,7± 243,4	0,38
	SDNN	118,7± 31,5	112,5± 28,7	0,49
	RMSS	35,4±13,3	42,1± 14,0	0,10
	PNN50	12,7±8,7	18,0± 9,9	0,06
Gece (22.00-06.00)	Toplam güç	4701,7±3137,7	5127,4± 3043,1	0,64
	VLF	2914,6±2101,8	3238,3± 1906,2	0,59
	LF	995,9±641,5	1068,6±525,2	0,68
	HF	742,3±512,0	956,0±583,5	0,19
	SDNN	103,5±31,4	109,9 ±31,5	0,49
	RMSSS	51,0±27,6	61,8 ±26,3	0,18
	PNN50	27,8±19,1	28,1±18,3	0,95

## 5. TARTIŞMA

Çocuklardaki obezitenin erişkin dönemde de devam ettiğinin gösterilmesi ile erişkin dönemde gelişebilecek KKH'larının erken dönemde önlenmesinde ve risk faktörlerinin belirlenmesinde çocukluk çağı obezitesinin iyi bir şekilde anlaşılmasını, önleyici tedbirlerin alınmasını, tanı, tedavi yöntemlerinin saptanmasını ve aile ile iletişimi önemli hale getirmiştir.

Obez çocuklardaki hipertansiyon, insülin direnci, dislipidemi gibi klinik bulguların ve bunların KKH'larının ortaya çıkmasındaki rolleri göz önüne alındığında hipertansiyon açısından riskli obez çocukların erken tanınabilmesi giderek önem kazanmaktadır. Obez çocuklarda sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış olduğu ve bunun hipertansiyonun altında yatan nedenlerden biri olabileceği düşünülmüştür (60). Bunu destekler şekilde obez çocuklar yaşlıları olan normal veya zayıf çocuklarla karşılaştırıldığında artmış plazma katekolamin düzeyleri ve artmış sempatik sinir terminalleri olduğu gösterilmiştir (61,62). Yine metabolik sendromlu çocuklarda yapılan çalışmalarda artmış kalp hızı oranları, artmış sempatik sistem aktivasyonu ve buna karşın parasempatik aktivite indekslerinde düşüşler gösterilmiştir (63).

Obezite gelişiminde birçok çevresel ve genetik faktörler suçlansa da temel neden sonuçta enerji dengesindeki değişiklikler olup metabolizmanın ihtiyacından daha fazla enerji alımıdır. İnsan iç çevresinin dengesinin düzenlenmesi birincil olarak otonom sinir sisteminin kontrolü ile düzenlenir. OSS' nin sempatik sinir sistemi kısmı başlıca enerji dengesinin düzenlemesinden sorumlu olmasından dolayı obezite başlangıcı ve gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Erişkinlerde yapılan çalışmalar da halen bu konu kesinlik kazanmasada çocukluk dönemini içeren daha az çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmalardaki kesin olmayan sonuçların nedeni bir çok değişkenin kontrolündeki OSS' ni (yaş, cinsiyet, obezite süresi, diğer sağlık sorunları, diyet, alışkanlıklar, fiziksel aktivite düzeyi, duygusal stres vb.) etkileyebileceğinden kaynaklanmaktadır.

Kalp hızı değişkenliğinin spektral analizi OSS aktivitesinin değerlendirilmesinde güvenilir ve invaziv olmayan bir metot olarak bir çok araştırmacı tarafından diyabet ve obeziteninde de yer aldığı bir çok fizyolojik alanda hem çocuklarda (63-67) hem de erişkinlerde yaygın olarak kullanılmıştır. KHD' nin fizyolojik önemi son zamanlarda tartişılmaya ve olumsuz noktaları üzerinde durulmaya başlansa da şu ana kadar ki çalışmaların büyük bir çoğunluğu KHD nin kullanılabilirliğini desteklemektedir. HRV analizinin deneysel olarak OSS aktivitesini ölçmedeki etkinliğini değerlendirmek için yapılan bir deneyde PSS etkileri bloke eden Atropin'in damar içi verilmesi ile R-R değişkenliği anlamlı olarak azalmış ve başlıca HF bileşeninin etkilendiği görölmüştür (68). LF bileşeni ise kısmen azalmıştır. Sempatik sistemi bloke eden propranolol 'un damar içi verilmesi ile kalp hızı dalgalanması büyük ölçüde bozulmuş dinlenim enerji tüketiminin azaldığı gösterilmiştir (69). Literatürde kabul gören ve büyük ilgi çeken miyokard enfarktüsü sonrası ani ölüm riskinin belirlemedeki kullanılirlığı KHD önemini artırmıştır (41,42). OSS disfonksiyonunun olabileceği bir çok fizyolojik ve patolojik durumlar için kullanımını arttırmıştır. Erişkinlerde ve çocuklarda yapılan çalışmalarda PSS aktivitesindeki azalmanın kötü metabolik kontrollü diabetes mellituslu hastalarda kardiyak otonomik nöropati, ve artmış kan basıncı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (70). KHD bir çok klinik durum için kardiyak fonksiyonların otonomik düzenlenmesi hakkında bilgi verebilir. Araştırmamızda daha invaziv olan metotlar yerinde daha kolay, ucuz, kolay yorumlanabilir ve invaziv olmayan HRV metodu seçilmiştir.

Literatürde, ocukluk ağı obezitesinde OSS' nin değişikliklerinin KHD ile incelendiği çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmında kısa süreli EKG kayıtları bir kısmında ise 24 saatlik EKG kayıtlarından hesaplanan KHD parametreleri kullanılmıştır. Riva ve arkadaşları (ark) obez çocuklarda kardiyovasküler otonomik disfonksiyonun erken saptanabilmesi ve buna eşlik eden risk faktörlerinin ortaya konabilmesi amacıyla yaşları 13,9±1,7 değişen 33 adolasanı 14 sağlıklı kontrolle

karşılaştırıldıklarında tüm zaman periyotlarında (gün boyu, gündüz ve gece) frekans bağımlı KHD değişkenlerinin obez grupta düşük olduğunu buldular (64). Obez bireylerde gündüz ve gün boyu sadece LF değerinin anlamlı yüksek olduğu gördüler. Bu veri bizim çalışmamızda da benzer bulundu. PSS aktiviteyi gösteren zaman bağımlı parametreler (SDNN, SDANN, PNN50, RMSSD) ise bizden farklı olarak obezlerde anlamlı olarak düşük bulmuşlardı. Çalışmamızda fark bulunamayan LF/HF ise 24 saat, gece ve gündüz zamanlarında obezlerde daha yüksek izlenmişti. Sonuç olarak, pediatrik obez vakalarda LF de artma, HF de azalma ile karakterize artmış bir sempatik aktivitenin olabileceği otonomik bir düzensizliğin varlığını öne sürmüşlerdi. Bunu yağ dokusunun dağılımının otonomik değişkenliklerdeki rolü (71) ve farklı kardiyovasküler alanlarda farklı düzeylerde adrenerjik tonusun (72,73) olabileceği ile açıklamaya çalışmışlardır. Ayrıca bu çelişkili sonuçlar kısmen de olsa obezitenin gelişim süreci ve bu süreçte OSS aktivitesinin olabilecek bifazik değişikliklerin bir sonucu olabilir.

Martini ve ark, Riva ve ark 'a benzer bir çalışmada 3 yıldan uzun süredir aynı kiloda olan aynı hasta sayısında ve yaştaki adolansı 14 sağlıklı kontrole karşılaştırdı (63). Kalp hızı obez grupta anlamlı olarak yüksek bulunurken zaman ve frekans bağımlı KHD bileşenleri arasında obez ve kontrol grubu arasında bir farklılık göstermedi. Obezlerde sadece 24 saatlik ve gece HF değerleri daha düşük bulundu. Benzer şekilde RMSSD ve PNN50 değerleri de anlamlı düşük idi. LF değerleri ise iki grup arasında Riva' dan farklı olarak benzer idi. 24 saat ve gece LF/HF oranı obezlerde daha yüksek idi. Sonuç olarak HF, PNN50 ve RMSSD' nin vagal tonusun ölçümü hakkında bilgi veren belirteçler olmasından yola çıkarak (39) azalmış PSS aktivitesi ile birlikte göreceli yaygın SSS aktivitesi olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu da olgulardaki kilo alım periyodunun ilk döneminin özelliği olabileceğini düşünmüşlerdir. LF için şu an net bir görüş birliği olmasa da bazı çalışmalarda sempatik aktiviteyi bazılarında ise hem sempatik hem PSS gösterdiği öne



sürülmüştür. LF/HF oranı ise bu iki sistem hakkında daha dengeli bir sonuç verebilir (39). Bu çalışmada ki LF/HF oranının artışı HF' deki azalmadan kaynaklanmış gözükmektedir. Çalışmamızda obezlerde toplam güç, VLF ve LF değerlerinde artış varken LF/HF oranında bir değişiklik görülmedi. VLF değerleri için şu an için herhangi bir somut yorum yapılmış değildir.

Hızlı kilo alımının artmış kardiyak sempatik tonus ile ilişkisinin insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmesine dayanarak Martini ve Riva obezite süresinin bunda etkili olabileceğini varsaymışlardı (74,75).

Obezite süresinin etkisini incelemek amacıyla Rabbia ve ark. 24 saatlik Holter kayıtlarında KHD parametrelerini yaşları 11-15 arasında değişen 50 obez (23 erkek, 27 kız) çocuğu obezite sürelerine göre 3 gruba ayırarak incelediler (75). (4 yıldan az obez olanlar, 4-7 yıldır obez olanlar ve 7 yıldan uzun obez olanlar) Parasempatik aktiviteyi gösteren tüm parametreler (HF, RMSSD, PNN50) obezlerde anlamlı derecede azalmıştı. Artmış sempatik aktivasyonu gösteren LF ve LF/HF oranı kısa süredir obez olanlarda artmış bulundu. LF değerinin obez ve zayıflar arasında bir farklılık göstermemesi sempatik sistemin bifazik davranışın bir göstergesi olarak düşünülmüş. Ayrıca obezite süresine göre bakıldığında obezite süresi arttıkça sempatovagal düzensizliğin azaldığı gösterilmiştir. Kardiyak sempatik hiperaktivite daha yeni obez olan grupta belirgin olup obezite süresi artıkça normalleşme eğiliminde idi. Aynı zamanda parasempatik modülasyon bunun aksi yönünde kısa süreli obezlerde azalmışken uzun süredir obez olanlarda artmaktaydı. Bu veriler gece saatleri için daha aşıkardı. Uyku periyodunda genellikle daha düşük sempatik aktivite düzeyleri görülür. Gece kalp üzerinde PSS aktivitenin baskınlığının artması ile birlikte kalp hızı daha da düşer. Bu yüzden sempatik hiperaktivite en iyi gece döneminde en iyi görülebilir.

Obezite süresinin incelendiği başka bir çalışmada Nagai ve ark. obesitenin süresinin artmasıyla LF ve HF değerlerinin azalmakta olduğunu gösterdiler (76). 3 yıldan daha uzun obez olanlarda LF, HF, LF/HF ve toplam güç değerlerinde azalma görüldü. Yorum olarak obezlerde hem SSS hemde PSS aktivitenin baskılanmış olabileceğini öne sürmüşlerdir. Wawrykn ve ark. diabetli ve aşırı kilolu çocuklarda benzer sonuçlar bulmuştur (77). Bizim alışmamızda obezlerde artmış bulunan LF ve TP değerleri obezite süresiyle değişmemekteydi.

Landsberg tarafından öne sürülen bir başka teoride; sempatik aşırı aktivitenin, aşırı kilo alımı ile ortaya çıkan yağı yakmak ve kilo alımını azaltmak için kompensatuar bir mekanizma olabileceğini öne sürmüşlerdir. Fakat bu artış kalp, böbrekler ve periferik vasküler yapıda artmış sempatik etki oluşturma pahasına gelişeceğini ve bu organlardaki patofizyolojik süreçten sorumlu olabileceğini varsayılmıştır (78,79). Benzer şekilde artmış bölgesel sempatik aktivite böbrek ve kan damarlarında gösterilirken kalpte bu etki bulunamamıştır (72).

Guizar ve ark. yaşları 12-17 arasında değişen 34 erkek obez çocuk ve ergenin KHD' ni 60 dk boyunca dinlenim durumunda elde edilen EKG kayıtlarında inceledikleri çalışmalarında obez çocuklarda azalmış parasempatik aktiviteyi gösteren düşük HF değerleri ve bozulmuş otonomik dengeyi yansıtan artmış LF/HF oranları bulmuşlardır (80). SDNN ve TP değerlerinde azalma bulmuşlardı. Bizim alışmamızda ise aksi şekilde obez grupta TP ve SDNN yüksek bulunmuştu. Ancak bizim kayıtlarımız 24 saatlik sürede alınmıştı. Obez grupta yine yüksek serum insülin, serum trigliserit, HOMA-IR ve kan basıncı, değerleri saptanırken, HDL düşük bulunmuştu. Bu çalışmada sadece erkek olguların alınması bir eksiklik olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda erkekler de kızlara göre HRV değişkenlerinde hafif bir artma eğiliminin olduğu gösterilmiştir (81). Bu çalışmadaki diğer önemli nokta; yağ dokusu miktarının dolaylı göstergeleri olan bel kalça oranı, VKİ, leptin

düzeylerinin LF/HF oranı ile tekli değişken analizindeki anlamlı ilişkinin çoklu regresyon analizi sonrasında sadece leptin ve sistolik kan basıncı ile ilişkili bulunması idi. Bu veri diğer çalışmalarda gösterilen leptin, sempatik aktivite ve hipertansiyon ilişkisini desteklemiştir (82,83). Başka bir çalışmada leptin düzeylerinin artması ile ters ilişkili SDNN' nin azaldığı gösterilmiştir. SDNN' deki azalma ise ve büyük epidemiyolojik çalışmalarda gösterilen ve iyi tanımlanmış ciddi kardiyolojik olaylar ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkisi bulunmuştur. Leptin bu etkisini hipotalamusa etki ederek termogenesisi sempatik sinir sistemi yolu ile uyarak gerçekleştiriyor olabilir (82,83).

Obezitenin derecesini ile KHD arasındaki ilişkisini incelemek için Kaufman ve ark. kısa süreli dinlenme durumunda aldıkları KHD kayıtlarını kullandılar. Obez çocuklarda normal kilolu çocuklardan anlamlı olarak artmış sempatik aktiviteyi düşündüren artmış LF, azalmış HF ve artmış LF/HF oranlarına rağmen aşırı kilolu ve obezler arasında anlamlı bir fark gösterememişlerdi. Bu çalışmada da LF/HF oranının ile insülin direnci ve leptin arasındaki ilişkinin vücut yağına göre ayarlama yapıldığında kaybolduğu görülmüştür. İnsülin direncinin ve buna bağlı olarak artan insülin düzeylerinin birçok metabolik ve kardiyovasküler patoloji ile olan ilişkisi bilinmektedir. Hiperinsülinizm sempatik sinir sistemini aktive ederek aşırı gıda alımından kaynaklanan pozitif yöndeki enerji alınımı metabolizmayı hızlandırarak dengeleyebilir (84). Yağ dokusunun OSS ve insülin direnci üzerindeki rolünü bir kez daha düşündürmüştür. Ayrıca bu çalışmada normal ve aşırı kilolu çocuklar arasında fark bulunmaması ve en anlamlı farklılıkların aşırı obez ve normal kilolu çocuklar arasında görülmesi ilginç idi. Gerçektende yapılan çoğu çalışmada obez ile zayıf çocuklar karşılaştırılmaktadır. Bu çalışmalarda Kaufman ile benzer düşük RMSSD (64,66, 76), SDNN (64,76), HF (81) ve artmış LF/HF (63,64) oranları bulunmuştur. Artmış LF/HF oranının artmış sempatik aktivite ile ilişkisi gösterilmiştir.

Obezitenin derecesinin araştırıldığı bir diğer çalışmada Kaufman ile tamamen farklı olarak Piccirillo ve ark. 10 dk. lık kısa süreli KHD kayıtlarında obez grupta TP, VLF, LF değerlerini kontrolden düşük bulmuşlar, ayrıca ileri derece obezlerde de daha düşük değerler bulmuşlardı (85). Masif obezlerde LF/HF anlamlı olarak kontrolden düşük bulunmuş. Buna göre sempatik aktivasyonun daha düşük olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Obezlerde SSS aktivitesinin artışının olduğu ancak bu artışa dokuların verdiği cevapta bir duyarsızlık olduğu öne sürülmektedir. Bununda metabolizmada obezite sürecinin tamamlandığı zaman diliminde ortaya çıkabileceği öne sürülmektedir (54,59,63). Obez ve aşırı kilolular arasında farkın olmaması SSS artışına verilen yanıtızlığın obezitenin belli bir değere çıkana kadar tam olarak gözlenmemesinin bir sonucu veya yağ dokusu dağılımındaki farklılıklardan kaynaklanabilir. Çalışmamızda obezite süresiyle KHD parametrelerin benzer bulunması bunlarla ilişkili olabilir.

Yapılan diğer çalışmalarda Paschoal ve ark. 15 obez çocukta yaptıkları çalışmada dinlenim ve yatarak ve ayakta aldıkları kısa süreli EKG kayıtlarını eksersiz sonrası tekrar aldılar (86). Obez çocuklarda kardiyak sempatik aktivitenin artışı ile uyumlu LF ve LF /HF oranının obezlerde yüksek olduğunu buldular. Altuncu ve ark. (87) obez çocukları 20 dk. kayıtlarla karşılaştırdıkları çalışmalarında benzer değişiklikleri buldular. Sonuçta obezlerde parasempatik aktivitede azalma, artmış LF/HF oranı ile artmış kardiyovasküler otonom sistemdeki dengenin sempatik aktivite lehine bozulduğunu bildiren yayınlar ağırlık taşımaktaydı. (63,64,76,86,87). Bizim çalışmamız bu veriler ile kısmen örtüşmekteydi. Artmış LF değerleri bulunsa da, SDNN değerlerindeki artış ve LF/HF oranında değişiklik olmaması ile kısmen de olsa artmış sempatik aktivitenin ve otonom disfonksiyonun olabileceğini düşündürdü. KHD ile kalpteki otonomik uyarıların ortalamasından ziyade otonomik uyarılardaki dalgalanmaların ölçüldüğü unutulmamalıdır. Böylece yüksek düzeyde sempatik uyarıdaki artış KHD de azalma ile sonuçlanır (39). Kalp hızı değişkenliğinin

tamamı hakkında bilgi veren bir parametre olarak SDNN değerinin obezlerde yüksek bulunması sempatik etkinin artmadığının bir göstergesi olarak yorumlanabilir. Bu durumda LF değerindeki artış LF/HF oranlarının değişmemesi nedeniyle tek başında yeterli olmasa da diğer çalışmalar ile birleştirildiğinde kısmi bir SS artışından söz edilebilir.

Gerçekten genel literatür bilgilerinden farklı olarak literatürde gerek insanlarda gerekse hayvan deneylerinde obezitede sempatik aktivitenin değişmediği ve hatta azaldığını gösteren çalışmalarda vardır (53,85,88). Yakıncı ve ark. sempatik aktivitede fark olmadığını aksine obez bireylerde azalmış PSS aktivitenin varlığını öne sürmüşlerdir (88). Peterson ve ark. (53), Piccirillo ve ark. (85) obez insanlarda sempatik aktivitenin azaldığını iddia etmişlerdir. Piccirillo ve ark aynı zamanda obezitenin şiddetini de değerlendirmişler ileri derece obezlerde daha düşük sempatik aktivite ile uyumlu değerler bulmuşlardı.

Bu türden çelişkili bulguların gözlenmesi obezitenin süresiyle ilişki olabilir. Bu noktada bize oldukça önemli bilgiler veren Verwaerde ve ark. (73) yaptıkları bir hayvan modelinde yüksek yağlı diyetle beslenen köpeklerde dinamik kilo artışı safhasında KHD'nin LF bandında artış, HF bandında ise düşüş gözlemlenmiş olup, bunlar eş zamanlı plazma katekolamin düzeyleriyle doğrulanmıştır. Ancak dinamik fazın sonunda sempatik aktivite değerleri normale dönerken HF bandındaki düşüklük devam etmiş ve benzer bulgular Masno ve ark. (74) hızlı kilo alan insanlar üzerinde yaptığı çalışma ile ortaya konulmuştur. Bizim olgularımızda obez çocukların yaklaşık yarısından fazlasını 5 yıldan fazladır obez olan olgular oluşturmakta idi. Ancak bu iki grup arasında sadece vücut ağırlıklarında anlamlı fark mevcuttu. Obezite süresinin incelendiği iki çalışmada da ortak bir veri elde edilememiştir. Bu konuda daha iyi bir yorum yapılabilmesi için obez olguların daha uzun süreler boyunca takip edileceği ve yaşın etkisinin daha iyi ortaya konulacağı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda obez grupta OKH anlamlı derecede yüksek bulundu, bu da genel literatür bilgileri ile uyumluydu. Bu orta düzeyde kalp hızı artışı diğer obez popülasyonlarda

yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (64,81). Obez bireylerde otonomik refleks kontrolünde bozukluk bildirilmiştir. Kalp hızındaki göreceli artış, sempatik tonustaki artış veya kardiyak parasempatik baskınlıktaki bozukluktan kaynaklanabilir. Kalp hızındaki artışın nedeni hayvan deneylerindedeki gösterilen azalmış barorefleks sensitivitesi ve bozulmuş kardiyak PSS fonksiyonlardan olabilir (64). Obezlerde artmış sempatik aktivitenin böbrekler ve kan damarları üzerine etkili olduğunu, kalp üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını iddia edildiği sempatik aktivitenin bölgesel farklılığını öne süren hipotez düşünüldüğünde gerek bizim çalışmamızda gerekse Rabbia (75), Flanagan (89) ve Lindmark'ın (90) çalışmalarında gösterilen yüksek OKH değerleriyle bu iddia ile çelişmekteydi.

Bizim çalışmamızda hastaların obezite süresi ve dereceleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmedi. Obezite dereceleri VKİ'in bağımsız değişken olarak hesaplandığında VKİ artışı ile KHD parametrelerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadı. Bu veri erişkinlerde ve çocuklarda yapılan çok sayıda olgunun alındığı çalışmalarla ile benzerlik göstermekteydi (81,91). 24 saatlik kayıtlar özellikle gece saatleri sempatik sistemin aktivasyonunu görmede daha iyi fikir verebilir. Uzun süreli kayıtların kullanıldığı ve tüm yaş gruplarından 653 vakanın (32 olgu adolasan ) alındığı çalışmalarda VKİ ile KHD arasında ilişki bulunmamıştır (91). Faulknier ise 75 sağlıklı adolanda benzer şekilde VKİ ile bir değişkenlik izlemedi (81). Tüm bu çalışmalarda kısa süreli kayıtların alınması sırasında dengeli ve sabit ortamının sağlanmasında yaşanan zorluklar nedeniyle 24 saatlik kayıtlar kullanılmıştı.

Obezite, hipertansiyon ve KKH birlikteliği 1900'lü yıllardan beri bilinmesine karşın aradaki mekanizmalar net olarak halen ortaya konabilmiş değildir. Ancak son dönemlerde yapılan çalışmalarda obezlerdeki hipertansiyon ve KKH oluşumunda etkili olan başlıca etmenler sıralanmaya başlamıştır (92). Bunların önde gelenleri; insülin direnci, otonomik sempatik sinir sistemi aktivasyonu, böbrekteki yapısal değişiklikler, renin-anjiyotensin

sistem aktivasyonu ve hipotalamo-hipofizer-adrenal aksdaki değişikliklerdir. Bizim alışmamızda da obez çocukların hiçbirisi hipertansif değildi. Ancak hipertansif obezleri ve insülin direncini de içeren bir çalışma ile OSS disfonksiyonunun hipertansiyon gelişimi ile olan ilişkisi daha iyi ortaya çıkarılabilir.

Obez grupta KHD nin geneli hakkında fikir veren zaman alanlı değişkenlerden; SDNN, frekans bağımlı değişkenlerden; LF ve toplam güç değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu veriler ışığında sempatik aktivitenin bir göstergesi olan LF artışı, LF/HF oranında bir değişiklik olmadan tek başına anlamlı kabul edilmese de kısmı olarak artmış bir sempatik aktivitenin olabileceğini düşündürdü. LF/HF oranının OSS dengesini daha iyi yansıttığı düşünölmektedir. Ayrıca LF değeri bazı çalışmalarda hem SS hem PSS bir göstergesi kabul edilmiştir. LF ve toplam güç açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir. Martini ise bizden farklı olarak toplam güç ve SDNN değerlerini düşük bulmuştu. Riva ve ark 24 saatlik kayıtlarda bizden tamamen farklı olarak gün boyu ve gündüz SDNN' sini düşük bulmuşlardı. Bizim alışmamızda hipertansif hastaların olmaması ve KHD parametrelerinde obez grupta ortalama kalp hızının yüksek, LF değerlerinde artma ile karakterize olan sempatik aktivite artışı, obezitede OSS dengesinin bozulduğu şekilde yorumlanabilir. Bu konuda yapılmış çok fazla çalışma olmadığı göz önüne alındığında çalışmamızın bu konuda önemli veriler sunduğu ortadadır.

Çalışmamızda aritmi açısından iki grup arasında anlamlı olacak bir farklılık görülmedi. Kontrol ve obez olguların bir kaçında görölen ekstrasistoller haricinde bir ritim düzensizliği izlenmedi. Obezite ve aritmi birlikteliğinin daha çok morbid obezitesi olan, sol ventriköl hipertrofisi olan olgular ile eşlik eden uyku apnesi sendromu olanlarda aritmi sıklığının arttığı bildirilmiştir (93).

Literatürdeki çalışmalarda elde edilen farklı sonuçlar obez olguların obezite süresi ve dereceleri, vücut yağ oranlarının dağılımı, beslenme faktörleri, sosyal-ekonomik farklılıklar,

fiziksel aktivite düzeyleri, emosyonel durumu, eşlik eden medikal sorunlar ve kullanılan tanı yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklanabilir.

Çocukluk çağı obezitesinde invaziv olmayan ve göreceli ucuz bir tetkik olan kalp hızı değişkenliği ölçümünün kardiyovasküler hastalıkların erken tanısında kullanılacak uygun bir yöntem olabileceğini düşündürmüştür. Ancak sağlıklı ve değerli bilgilere ulaşılabilmesi için normal çocuklarda yapılan geniş vaka sayılı çalışmalardan elde edilen veriler yardımıyla daha geniş hasta serilerinin ve uzun takip sürelerine sahip hastaların incelenmesi ile obezite ve metabolik bozukluklar ile kardiyovasküler otonomik denge arasındaki ilişkiyi daha net şekilde ortaya koyacak ve belki de yeni tedavi yöntemlerinin erken dönemlerde uygulanabilmesine olanak sağlayacaktır.



## 6. SONUÇLAR

1. Obezlerde ortalama kalp hızı kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. ( $p<0.05$ )
2. Obez ve kontrol grubundan hiçbir olguda klinik olarak önemli bir aritmi saptanmadı.
3. Zaman bağımlı kalp hızı değişkenlerinden gün boyu SDNN değeri ortalaması obez grupta anlamlı olarak farklı bulundu. ( $p=0,01$ ) Bu farklılık gündüz ortalamasında da devam etti. ( $p=0,01$ )
4. SDNN indeksi, SDANN, RMSSD, PNN50 ölçümleri ortalamaları iki grup arasında farklılık göstermedi. ( $p>0.05$ )
5. Frekans bağımlı KHD parametrelerinden obezlerde VLF ( $p=0.02$ ), LF ( $p=0.03$ ), ve Toplam güç ( $p=0.03$ ) değerleri ortalamaları kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu farklılık gündüz ortalamasında da devam etti. ( $p=0,01$ )
6. Frekans bağımlı KHD parametrelerinden HF ve LF/HF arasında anlamlı farklılık yoktu. ( $p>0.05$ )
7. Obezite süresine göre karşılaştırma yapıldığında daha uzun süre obez olanlar çocukların vücut ağırlıkları ve boyları 5 yıldan az obez olan çocuklardan daha fazla bulundu.
8. Obezite süresine göre kalp hızı değişkenliği incelendiğinde gün boyu, gündüz ve gece KHD ölçümlerinde iki grup arasında herhangi bir farklılık bulunmadı. ( $p>0.05$ )
9. VKİ artışı ile KHD parametrelerinde istatistiksel bir farklılık saptanmadı.

## 7. KAYNAKLAR

1. Cuuran JS, Barness LA, Obesity. In: Kliegman R.M., Behrman R.E., Jenson H.B., Stanson B.F. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th Edition, pp. 172-176, W.B. Saunders, USA, 2000.
2. Tarım Ö. Pediatrik obeziteye genel bakış. Güncel Pediatri Dergisi, 2006;4:1-4.
3. Schonfeld-Warden N, Warden CH. Pediatric obesity. An overview of etiology and treatment. *Pediatr Clin North Am*, 1997; 44(2):339-361.
4. Aydın A, Koca F, Fıçıcıoğlu C, Çam H. Çocukluk çağı obezitesi. *İstanbul Çocuk Kliniği Dergisi*, 1995; 30: 66-72.
5. Freedman D, Dietz W, Srinivasan S, Berenson G. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents. The Bogalusa heart study, *Pediatrics*, 1999; 103: 1175-1182.
6. Harsha DW, Bray GA. Body Composition and childhood obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 1996; 871-885.
7. Maffeis C. Distribution of food intake as a risk factor for childhood obesity. *International Journal of Obesity*, 2000; 24: 75-80.
8. Dorosty RA, Emmet PM, Cown IS, Reffly JJ, ALSPAC Study Team. Factors associated with early adiposity rebound. *Pediatrics*, 2000; 105: 1115-8.
9. Gibson LY, Byrne SM, Davis EA. The role of family and maternal factors in childhood obesity. *MJA*, 2007;186:591-595.
10. Huerta M, Bibi H, Haviv J. Paranteral smoking and education as determinants of overweight in Israeli children. *Preventing Chronic Disease*, 2006; 3(2):1-5.
11. Mossberg HO. 40-year follow-up of overweigh children. *The Lancet*, 26: 491-3.
12. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*, 2005;115(3):290-296.
13. Bouchard C. Genetic determinants of regional fat distribution. *Hum Reprod*, 1997;12 Suppl 1:1-5.
14. Speiser PW, Rudolf MC. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90(3): 1871-1887.
15. Garn SM, Sullivan TV, Hawthorne VM. Fatness and obesity of the parents of obese individuals. *Am J Clin Nutr*, 1989;50(6):1308-1313.

16. Perusse L, Bouchard C. Gene-diet interactions in obesity. *Am J Clin Nutr*, 2000;72 (Suppl 5):1285-1290.
17. Dietz WH. Childhood obesity : Susceptibility, cause and management. *J Pediatr*, 1983; 103: 676-686.
18. Kandemir N. Obezitenin sınıflandırılması ve klinik özellikleri. Özalp İ, Kutluk T (eds). *Katkı Pediatri Degisi*, Takav yayıncılık, Ankara, 2000;21:500-506.
19. Bray GA, Ryan DH. Clinical evaluation of the overweight patient. *Endocrine*, 2000;13(2):167-186.
20. Wabitsch M. Overweight and obesity in European children: definition and diagnostic procedures, risk factors and consequences for later health outcome. *Eur J Pediatr*, 2000;159 (Suppl 1): 8-13.
21. Dietz WH, Robinson TN. Use of the body mass index (BMI) as a measure of overweight in children and adolescents. *J Pediatr*, 1998;132(2):191-193.
22. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr*, 2006;95(2):194-198.
23. Cetinkaya S, Yordam N. Türk çocuklarında vücut kitle indeksi ile ilgili pilot çalışma. VI. Ulusal pediatrik endokrinoloji kongresi özet kitabı, s.261. Mayıs 2001.
24. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*, 2004;110(18):2952-2967.
25. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006;26(5):968-976.
26. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*, 2004;350(23):2362-2374.
27. Urbina EM, Gidding SS, Bao W, Elkasabany A, Berenson GS. Association of fasting blood sugar level, insulin level, and obesity with left ventricular mass in healthy children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Am Heart J*, 1999;138:122-127.

28. Barba G, Troiano E, Russo P, Strazzullo P, Siani A. Body mass, fat distribution and blood pressure in Southern Italian children: results of the ARCA project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2006;16(4):239-248.
29. Belay B, Belamarich P, Racine AD. Pediatric precursors of adult atherosclerosis. *Pediatr Rev*, 2004;25(1):4-16.
30. Kopelman PG. Hormones and obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 1994;8(3):549-575.
31. Akyüz G, Türkdogan D. Otonom sinir sistemi elektrofizyolojisi. Akyüz G. (Editör). *Elektrodiagnoz*. s.437-463, Öncü Basımevi, Ankara, 2003.
32. Guyton AC, Hall JE. Otonom sinir sistemi: böbreküstü bezi medullası. s: 769-778, *Textbook of Medical Physiology*. 9. baskı, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Sti, İstanbul, 1996.
33. Snell S.R. Klinik nöroanatomi. yıldırım M(çeviri). s:459-478, *Nobet Tıp Kitabevi*, İstanbul, 2000.
34. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. Emre M. (Çeviren). Otonom sinir hastalıkları, solunum ve yutma bozuklukları. s:452-480, *Günes Kitabevi*, Ankara, 2006.
35. Mcleod JG. Evaluation of the autonomic nervous system. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. Third Ed, pp. 421-432, Churchill Livingstone, New York, 1992.
36. Akyüz G, Türkdogan D. Otonom sinir sistemi elektrofizyolojisi. Akyüz G. (Editör). *Elektrodiagnoz*. s.437-463, Öncü Basımevi, Ankara, 2003
37. Malik M. Heart rate variability. *Curr Opin Cardiol*, 1998;13:36-44.
38. Corr PB, Yamada KA, Witkowski FX. Mechanism Controlling Cardiac Autonomic Function. In: Clarke MD, Martin NS (eds). *The Heart and Cardiovasc System* (2<sup>nd</sup> ed). Pp.1343-1403, Raven Pres, New York, 1986.
39. Task Force of the European Society of Cardiology. North American Society for Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standarts of 65 Measurements, Physiological Interpretation and Clinical Use. *Circulation*, 1996;93:1043-1065.
40. Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests:10 years experience in diabetes. *Diabetic Care*,1985;8:491-498.
41. Kleiger RG, Miller JP, Bigger JT. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1987;59:256-262.

42. Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J*, 1989;10:1060-1074.
43. Açıkgöz S, Diker E. Kalp hızı değişkenliği. *MN Kardiyoloji*, 1996;3:275-278.
44. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J*, 1994;127:1376–1381.
45. Pieper SJ, Hammill SC. Heart rate variability; technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc*, 1995;70:955-964.
46. Grassi G, Seravalle G, Colombo M, Bolla G, Cattaneo BM, Cavagnini F, Mancia G. Body weight reduction sympathetic nerve traffic and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation*, 1998;97:2037-2042.
47. De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 1991;14:173-194.
48. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 task force report on high blood pressure in children. *Pediatrics*, 1996;98:649-658.
49. Bray GA. Obesity, a disorder of nutrient partitioning: the MONA LISA hypothesis. *J Nutr*, 1991;121:1146–1162.
50. Arrone L, Mackintosh R, Rosenbaum M. Cardiac autonomic nervous system activity in obese and never-obese young men. *Obes Res*, 1997;5(4):354-359.
51. Van Baak MA. The peripheral sympathetic nervous system in human obesity. *Obes Rev*, 2001;2:3-14.
52. Zahorska-Markiewicz B, Kuagowskw E, Kucio C. Heart rate variability in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1992;17:21-23.
53. Peterson HR, Rothschild M, Weinberg CR, Fell RD, McLeish KR, Pfeifer MA. Body fat and the activity of the autonomic nervous system. *N Engl J Med*, 1988;318:1077-1083.
54. Young J, Macdonald I. Sympathoadrenal activity in human obesity: heterogeneity of findings since 1980. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1992;16:959-967.
55. Jones P, Snitker S, Skinner JS. Gender differences in muscle sympathetic nerve activity: effect of body fat distribution. *Am J Physiol*, 1996;270:363-366.

56. Jones PP, Davy KP, Seals DR. Relations of total and abdominal adiposity to muscle sympathetic nerve activity in healthy older males. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1997;21(11):1053-1057.
57. Jones PP, Davy KP, Alexander S. Age-related increase in muscle sympathetic nerve activity is associated with abdominal adiposity. *Am J Physiol*, 1997;272(35):976-980.
58. Vollenweider P, Randin D, Tappy L, Jéquier E, Nicod D, Scherrer U. Impaired insulin-induced sympathetic neural activation and vasodilation in skeletal muscle in obese humans. *J Clin Invest*, 1994;93:2365-2371.
59. Matsumoto I, Miyawaki T, Ue H, Kanda T, Zenji J, Moritani T. Autonomic responsiveness to acute cold exposure in obese and non-obese young women. *Int J Obes*, 1999;23:793-800.
60. Snitker S, Macdonald I, Ravussin E, Astrup A. The sympathetic nervous system and obesity: role in aetiology and treatment. *Obes Rev*, 2000;1:5-15.
61. Scherrer U, Randin D, Tappy L, Vollenweider P, Jequier E, Nicod P. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation*, 1994;89:2634-2640.
62. Spraul M, Anderson EA, Bogardus C, Ravussin E. Muscle sympathetic nerve activity in response to glucose ingestion: impact of plasma insulin and body fat. *Diabetes*, 1994;43:191-196.
63. Martini G, Riva P, Rabbia F. Heart rate variability in childhood obesity. *Clin Auton Res*, 2001;11:87-91.
64. Riva P, Martini G, Rabbia F. Obesity and autonomic function in adolescence. *Clin Exp Hypertens*, 2001;23:57-67.
65. Gutin B, Owens S, Slavens G, Riggs S, Treiber F. Effect of physical training on heart-period variability in obese children. *J Pediatr*, 1997;130:938-943.
66. Akinci A, Celiker A, Baykal E, Tezic T. Heart rate variability in diabetic children: sensitivity of the time and frequency domain methods. *Pediatr Cardiol*, 1993;14:140-146.
67. Finley JP, Nugent ST. Heart rate variability in infants, children and young adults. *J Auton Nerv Syst*, 1995;51:103-138.
68. Montono N, Cogliati C, Porta A. Central vagotonic effects of atropine modulate spectral oscillations of sympathetic nerve activity. *Circulation*, 1998;98:1394-1399.

69. Matsumoto T, Miyawaki C, Ue T, Kanda T, Yoshitake Y, Moritani T. Comparison of thermogenic sympathetic response to food intake between obese and non-obese young women. *Obes Res*, 2001;9:78-85.
70. Rollins MD, Jenkins JG, Carson DJ, McClure BG, Mitchell RH, Imam SZ. Power spectral analysis of the electrocardiogram in diabetic children. *Diabetologia*, 1992;35:452-455.
71. Gao Y, Lovejoy J, Sparti A, Bray G, Keys L, Partington C. Autonomic Activity Assessed by Heart Rate Spectral Analysis Varies with Fat Distribution in Obese Women. *Obes Res*, 1996;4:55-63.
72. Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M, Eisenhofer G. Overflow of Catecholamine Neurotransmitters to the Circulation: Source, Fate and Functions. *Physiol Rev*, 1990;70:963-985.
73. Verwaerde P, Senard JM, Galinier M. Changes in short-term variability of blood pressure and heart rate during the development of obesity-associated hypertension in high fat fed dogs. *J Hypertens*, 1999;17:1135-1143.
74. Masno K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Weight gain-induced blood pressure elevation. *Hypertension*. 2000;35:1135-1140.
75. Rabbia F, Silke B, Conterno A. Assessment of cardiac autonomic modulation during adolescent obesity. *Obes Res*, 2003;11:541-548.
76. Nagai N, Matsumoto T, Kita H, Moritani T. Autonomic nervous system activity and the state and development of obesity in Japanese school children. *Obes Res*, 2003; 11:25-32.
77. Wawryk AM, Bates DJ, Couper JJ. Power spectral analysis of heart rate variability in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care*, 1997;20:1416-1421.
78. Moritani T, Hayashi T, Shinohara M, Mimasa F, Shibata M. Comparison of sympatho-vagal function among diabetic patients, normal controls and endurance athletes by heart rate spectral analysis. *J Sports Med Sci*, 1993;7:31-39.
79. Hayashi T, Masuda I, Shinohara M, Moritani T, Nakao K. Autonomic nerve activity during physical exercise and postural change: investigations by power spectral analysis of heart rate variability. *Jpn J Biochem Exerc*, 1994;6:30-7.
80. Guízar JM, Ahuatzin R, Amador N. Heart Autonomic Function in Overweight Adolescents. *Indian Pediatrics*, 2005;42:464-470.

81. Faulkner MS, Hathaway D, Tolley B. Cardiovascular autonomic function in healthy adolescents. *Heart Lung*, 2003;32(1):10-22.
82. Hirose H, Saito I, Tsujioka M, Mori M, Kawabe H, Saruta T. The obese gene product, leptin: Possible role in obesity-related hypertension in adolescents. *J Hypertens*, 1998;16:2007-2012.
83. Suter PM, Locher R, Hasler E, Vetter W. Is there a role for the ob gene product leptin in essential hypertension? *Am J Hypertens*, 1998;11:1305-1311.
84. Kaufman CL, R Daniel Kaiser, Julia Steinberger, Aaron S Kelly, and Donald R Dengel. Relationships of Cardiac Autonomic Function With Metabolic Abnormalities in Childhood Obesity. *Obesity*, 1164;15:51164-51169.
85. Piccirillo G, Vetta F, Fimognari F. Power spectral analysis of heart rate variability in obese subjects: evidence of decreased cardiac sympathetic responsiveness. *Int J Obes*, 1996;20:825-829.
86. Paschoal MA, Trevizan PF, Pesquisa FS. Heart Rate Variability, Blood Lipids and Physical Capacity of Obese and Non-Obese Children. *Arq Bras Cardiol*, 2009;93(3):223-229
87. Altuncu ME, Başpınar O. Obez çocuklarda kalp hızı değişkenliği ve metabolik sendrom Uzmanlık Tezi, Eylül 2007, 68 sayfa.
88. Yakinci C, Mungen B, Karabiber H, Tayfun M, Evereklioglu C. Autonomic nervous system functions in obese children. *Brain Dev*, 2000;22:151-153.
89. Flanagan DE, Vaile JC, Petley GW. The autonomic control of heart rate and insulin resistance in young adults. *J Clin Endocr Metab*, 1999;84:1263-1267.
90. Lindmark S, Lönn L, Wiklund U, Tufvesson M, Olsson T, Eriksson JW. Dysregulation of the autonomic nervous system can be a link between visceral adiposity and insulin resistance. *Obesity Research*, 2005;13:717-725.
91. Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol*, 2004;93(3):381-385.
92. Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL. Neural Mechanisms in Human Obesity-Related Hypertension. *J Hyperten*, 1999;17:1125-1133
93. Fraley MA, Birchem JA, Senkottaiyan N, Alpert MA. Obesity and the electrocardiogram. *Obes Rev*, 2005;6(4):275-281.