



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OBEZ BİREYLERDE PULMONER ARTER SERTLİĞİNİN VE SAĞ
VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ TRANSTORASİK
EKOKARDİYOGRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Güzide GEDİK

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2020



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OBEZ BİREYLERDE PULMONER ARTER SERTLİĞİNİN VE SAĞ
VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ TRANSTORASİK
EKOKARDİYOGRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Güzide GEDİK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. N. Sümeyye GÜLLÜLÜ

BURSA-2020

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar VE ŞEKİLLER	v
ÖZET	vi
SUMMARY	vii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
1. Obezite	4
1.1. Obezite Tanımı, Epidemiyolojisi	4
1.2. Türkiye’de Obezite	8
1.3. Risk Faktörleri.....	9
1.3.1. Obezite Genetiği	10
1.3.2. Bireysel Davranışlar.....	12
1.3.3. Sosyoekonomik Risk Faktörleri: Gelir Düzeyi ve Eğitim	13
1.3.4. Çevresel Risk Faktörleri	14
1.4. Obezite İlişkili Komorbid Hastalıklar	15
1.4.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus.....	16
1.4.2. Obezite ve Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	16
1.4.3. Obezite ve Üreme Sağlığı	17
1.4.4. Obezite ve Gastrointestinal Problemler.....	17
1.4.5. Obezite ve Psikolojik Bozukluklar.....	18
1.4.6. Obezite ve Kanser Riski	18
1.4.7. Obezite ve Osteoartrit	18
1.4.8. Obezite ve Solunum Sistemi	19
1.4.9. Dislipidemi.....	19
1.4.10. Hipertansiyon.....	20
1.4.11. KVH ve Metabolik Sendrom: Obezite ile İlişkili İnflamatuar ve Prokoagülan Durum	20
2. Obezitede Kardiyak Değişiklikler	26
2.1. Obezitede Kardiyak Yapı Değişiklikleri	26
2.1.1 Kardiyak Hipertrofinin Değerlendirilmesi	26
2.1.2. Sol Ventrikül Hipertrofisi (LVH)	27
2.1.3. Kardiyak Adipozite	28

2.1.4. Sağ Ventrikül Değişiklikleri	28
2.1.5. Sol Atrium Değişiklikleri	28
2.1.6. Valvüler Etkiler	29
2.2. Obezitede Kardiyak Fonksiyon Değişiklikleri.....	29
2.2.1. Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonu	29
2.2.2. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonu	30
2.2.3. Sağ Ventrikül Fonksiyonu	31
3. Obezite ve Pulmoner Hipertansiyon	34
3.1. Pulmoner Hipertansiyon	34
3.2. Obezite-Pulmoner Hipertansiyon İlişkisi.....	36
3.2.1. Primer Patofizyolojik Mekanizmalar	36
3.2.2. Obezitede Kardiyak Komorbid Durumlar	39
3.2.3. Obezitede Pulmoner Komorbid Durumlar	40
3.3. Pulmoner Arter Sertliği ve Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon	42
3.3.1. Pulmoner Arter Sertliğinin RV Üzerine Etkisi	45
4. Ekokardiyografi	45
4.1. Ekokardiyografik Değerlendirme Yöntemleri.....	46
4.2. Ekokardiyografi ile PAS Ölçümü	54
GEREÇ ve YÖNTEM.....	55
1. Etik Kurul İzni.....	55
2. Çalışmanın Özellikleri ve Hasta Seçimi.....	55
3. Çalışmanın Dahil Edilme Kriterleri.....	55
4. Çalışmanın Dışlama Kriterleri	56
5. Çalışmanın Yöntemi	56
5.1. Transtorasik Ekokardiyografik Değerlendirme.....	56
5.1.1. Sağ Kalp Boşluklarının Değerlendirilmesi.....	57
5.1.2. Hemodinamik Değerlendirme.....	62
5.2. Ventriküllerin <i>Strain</i> Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi.....	64
6. İstatistiksel Analiz.....	68
BULGULAR.....	69
1. Sosyo-Demografik Özellikler	69
2. Laboratuvar Bulguları.....	69
3. M-mod ve Doppler Ekokardiyografi Bulguları.....	70
4. PAS değerleri ile M-mod, Doppler ve <i>Strain</i> Ekokardiyografi Bulgularının Korelasyonu.....	73

TARTIŞMA ve SONUÇ	76
KAYNAKLAR	84
KISALTMALAR.....	104
TEŞEKKÜR.....	108
ÖZGEÇMİŞ	109

TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo-1: VKİ'ye Göre Obezite Sınıflandırması	6
Tablo-2: Obezite Risk Faktörleri	10
Tablo-3: Metabolik sendrom tanı kriterleri	25
Tablo-4: Kalp Yetersizliğinde Obezite Paradoksunu Açıklamada Diğer Öneriler	26
Tablo-5: Obezitede KardiyakYapı ve Fonksiyon Değişikliğine Katkıda Bulunan Mekanizmalar	33
Tablo-6: Pulmoner Hipertansiyon Sınıflandırması	35
Tablo-7: Grupların sosyo-demografik özellikleri ve analizi	69
Tablo-8: Grupların laboratuvar özellikleri ve analizi	70
Tablo-9: M-mod ve Doppler ekokardiyografi bulguları ve karşılaştırması.....	71
Tablo-10: <i>Strain</i> ekokardiyografi bulguları ve karşılaştırması.....	73
Tablo-11: PAS ile strain ekokardiyografi bulguları arasındaki ilişki.....	73
Tablo-12: PAS ile M-mod ve Doppler ekokardiyografi bulguları arasındaki ilişki	74
Tablo-13: PAS ile <i>strain</i> ekokardiyografi bulguları arasındaki ilişki.....	75
Şekil-1: Obezitede yağ dokusunda düşük dereceli inflamasyon	22
Şekil-2: Pulmoner Arter Sertliği ve PAH ilişkisi.....	44
Şekil-3: 2D Ekokardiyografide kullanılan görüntüleme pencereleri	47
Şekil-4: M-mod ekokardiyografi görüntüleme rnekleri	48
Şekil-5: Şiddetli triküspid yetmezliği olan bir hastanın CW Doppler görüntüsü	49
Şekil-6: Pulmoner arterin PW incelemesi	50
Şekil-7: Mitral kapağın a) diyastol ve b) sistol sırasında renkli akım görüntüsü	51
Şekil-8: M-mode görüntülemede, apikal dört boşluk pencerede TAPSE hesaplaması.....	58
Şekil-9: RV FAC analizi	59
Şekil-10: Doku Doppler ile RV-MPI hesaplanması.....	59
Şekil-12: Doku Doppler tekniğiyle IVA'nın hesaplanması	61
Şekil-13: Pulmoner arter akselerasyon zamanının değerlendirilmesi	63
Şekil-14: PAS değerinin hesaplanması	64
Şekil-15: Sol ventrikül global <i>strain</i> değerlerinin analizi	66
Şekil-16: Sağ ventrikül global <i>strain</i> değerlerinin analizi	67
Şekil-17: Sağ ventrikül serbest duvar <i>strain</i> değerlerinin analizi	67
Şekil-18: Obezlerde ve kontrol grubunda PAS değerleri.....	72

ÖZET

Bu çalışmada obez bireylerde sağ ventrikül fonksiyonlarının ve pulmoner arter sertliğini (PAS) değerlendirilmesi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya 18 yaş üzeri 100 obez birey ($VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$) ve 50 sağlıklı kontrol dahil edildi. Konvansiyonel ekokardiyografik incelemede, pulmoner arter çapı, pulmoner arter basıncı (sPAB) ve pulmoner arter akselerasyon zamanı değerlendirildi. Sağ ventrikül fonksiyonları miyokardiyal performans indeksi (RV-MPI), triküspid anuler plan sistolik yer değiştirme (TAPSE), fraksiyonel alan değişimi (RV-FAC), PAS ve triküspid S' dalgası ile değerlendirildi. *Strain* ekokardiyografi ile sol ventriküler global *strain* (LVGS), sağ ventriküler global *strain* (RVGS), sağ ventriküler serbest duvar *strain* (RV-FWS) ve sağ ventriküler FAC (RV-FAC 3D) değerlendirildi.

Obez bireylerin PAS değerleri kontrollerden daha yüksekti (26,4 & 21,0 KHz/sn), ancak sPAB değerleri gruplar arasında benzerdi. Sağ ventrikül fonksiyon göstergeleri arasından sadece RV-MPI obez hastalarda kontrollerden daha düşüktü. Triküspid S', RV-FAC ve TAPSE değerleri iki grup arasında benzerdi. LVGS'de kısalma obez hastalarda kontrollerden daha düşüktü. RVGS, RV-FWS ve RV-FAC (3D) değerleri obez ve kontrol grubu arasında benzerdi. Obez bireylerde PAS değeri pulmoner arter akselerasyon zamanı ile negatif, pulmoner akım hızı, mitral A, triküspid A ve S' dalga hızı ve sPAB ile pozitif yönde koreleydi. Ek olarak, *strain* ekokardiyografi sonuçları arasından sadece RV-FAC (3D) değeri PAS ile negatif yönde koreleydi.

Obez bireylerde subklinik sağ ventrikül disfonksiyonu olabilir ve PAS değeri obez bireylerde ileri dönem pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler:Obezite, Pulmoner arter sertliği, Sağ ventrikül disfonksiyonu.

SUMMARY

Evaluation of Pulmonary Artery Stiffness and Right Ventricular Functions by Transthoracic Echocardiography in Obese Individuals

This study aimed to evaluate the right ventricular functions and pulmonary artery stiffness (PAS) in obese individuals and to compare with healthy controls.

The study included 100 obese individuals (BMI>30kg/m²) and 50 healthy controls over 18 years. In conventional echocardiographic evaluation, pulmonary artery diameter, pulmonary artery pressure (PASP) and pulmonary artery acceleration time were measured. In evaluation of right ventricular systolic functions, right ventricular myocardial performance index (RV MPI), right ventricular tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), right ventricular fractional area change (RV FAC), PAS and tricuspid S wave were used. Moreover, left ventricular global *strain* (LVGS), right ventricular global *strain* (RVGS), right ventricular free wall *strain* (RV-FWS), right ventricular fractional area change (RV-FAC [3D]) measurements were performed by using *strain* echocardiography.

PAS value was higher in obese group than controls (26.4 vs 21.0 KHz/sn.), but PASP was similar between the two groups. Among the right ventricular function indicators, only RV-MPI was lower in obese than controls. Tricuspid S', RV-FAC, and TAPSE values were similar between two groups. Shortening of LVGS value in obese was significantly lower than the control group. RVGS, RV-FWS, and RV-FAC (3D) values are similar between obese and controls. In obese individuals, PAS was negatively correlated with pulmonary artery acceleration time, while was positively correlated with pulmonary flow rate, mitral A, tricuspid A, tricuspid S' and PASP. Moreover, among results of *strain* echocardiography, only RV-FAC (3D) *strain* values was negatively correlated with PAS in obese individuals.

Obese individuals may have subclinical right ventricular dysfunction and PAS value can be used to evaluate severe pulmonary hypertension and right ventricular functions in obese individuals.

Key words: Obesity, Pulmonary artery stiffness, Right ventricular dysfunction.

GİRİŞ VE AMAÇ

Aşırı kilo veya obezite, tüm vücutta veya bölgesel olarak aşırı yağ birikimi sonucu hastalık riskinde artış ile birlikte ortaya çıkar. Obezite hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde sıklığı hızlı bir şekilde artan, kronik, progresif, multifaktöriyel, kompleks ve büyük ölçüde önlenemez bir hastalık olarak tanımlanabilir(1,2). Dünya çapında artan obezite eğilimi sağlık sistemleri için önemli bir sorun teşkil etmekte ve yol açtığı komorbiditeler ve artan tedavi talepleri, ülkelere maliyet açısından ciddi bir yük oluşturmaktadır(3).

Obezite, derecesine ve kilo alımının süresine bağlı olarak Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM), hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık (KVH), karaciğer fonksiyon bozukluğu, solunum ve kas-iskelet sistemi hastalıkları, azalmış fertilitate, psikososyal sorunlar ve bazı kanser türleri ile ilişkilidir. Tüm popülasyonlarda bu kronik hastalıkların prevalans oranlarının vücut kitle indeksi ile yakından ilişkili olduğu görülmüştür. Özellikle karın çevresinde yağ birikimi (santral obezite), vücut kitle indeksinden bağımsız olarak daha yüksek kardiyometabolik hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur (4,5).

Adipositlerin pro-enflamatuar yapısının keşfedilmesini takiben, araştırmalar obezite ile ilişkili komplikasyonlar ve obezitede kronik düşük dereceli inflammatuar bir durumun gelişimi arasındaki bağlantıları incelemeye odaklanmıştır. Elde edilen veriler, pro-enflamatuar sinyal yollarının obezite ilişkili aktivasyonunun, temel KVH risk faktörleriyle (örn; insülin direnci ve T2DM), ayrıca ateroskleroz ve trombozla bağlantılı olduğunu göstermektedir (6,7).

Obezite, kardiyak yapı ve fonksiyon değişiklikleri ile ilişkilidir. Yayınlanmış birçok çalışma, obezitenin sol ventrikül (SolV) ve sağ ventrikül (SağV) değişiklikleri ile bağımsız olarak ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (8). Sağ ventrikül morfolojisi ve fonksiyonu, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA), konjestif kalp yetmezliği ve pulmoner arteriyel hipertansiyon gibi kardiyopulmoner durumlarda kliniğin önemli bir belirleyicisidir. Meyer ve ark.

yaptıkları çalışmada, aşırı kilolu ve obez bireylerde SağV sistolik ve diyastolik disfonksiyonunu göstermişlerdir (9).

Obezite ve pulmoner hipertansiyon ilişkisi hakkında birçok mekanizma öne sürülmüştür. Obezite, pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında vasküler remodeling sürecini şiddetlendirebilecek sistemik düşük dereceli inflamasyon, insülin direnci ve oksidatif stres ile ilişkilidir (10). Ayrıca obezite, sekonder pulmoner hipertansiyona neden olabilecek kardiyak (SolV hipertrofisi, düşük veya normal ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği) veya pulmoner (obstrüktif uyku apnesi, obezite hipoventilasyon sendromu, kronik tromboembolik akciğer hastalığı) sorunlara yol açabilir(11).

Pulmoner arteriyel sertlik (PAS) ve sonrasında SağV'de artan yük, pulmoner hipertansiyonun (PH) en önemli özelliklerindendir(12). Artmış yük pulmoner dolaşımında yeterli perfüzyonun sağlanması için SağV'de adaptif yanıtı neden olur ve remodeling indüklenir. Art yükte progresif artış SağV adaptif kapasitesini aşar ve ventrikülo-arteriyel sistem bağlantısı bozulur. Sağ ventrikül aşırı basınç yükü nedeniyle dilate olur ve azalmış kardiyak debi, septal düzleşme ve pulmoner arteriyel elastans ile uyumsuz SağV kontraktilesi gibi ilerleyici veya dekompanse SağV yetmezliğinin iyi bilinen özellikleri ortaya çıkar(13,14).

PH'de transtorasik ekokardiyografi ilk tanısal değerlendirmenin önemli bir parçasıdır ve hem sistolik hem de diyastolik performansı değerlendirebilen kapsamlı bir araç olarak işlev görmektedir(15). Özellikle *strain*-deformasyon analizi pulmoner arter sertliğini değerlendirmek ve SağV'deki kasılma değişikliklerini değerlendirmek için kullanılır(12).

Ekstrasellüler matriks remodelingi ve pulmoner arter sertliği uzun süredir son evre pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ile ilişkilendirilse de son araştırmalar vasküler sertliğin patogenezin erken aşamalarında meydana gelebileceğini rapor etmektedir. Obezite de benzer patogenetik mekanizmalarla pulmoner arter sertliği oluşumuna katkı sağlamaktadır(10,16). Özellikle komorbiditesi olan obez hastalarda pulmoner arter ve SağV değerlendirilmesi ile pulmoner hipertansiyon gelişme riskine karşı zamanında önlemler alınabilir. Bu hastalarda vücut ağırlığının

azaltılmasına yönelik yaklaşımlar, pulmoner arter basıncını azaltmada ve kardiyovasküler fonksiyonları iyileştirmede etkili olabilir(17). PAS oluşumundaki mekanizmaların daha iyi anlaşılması, tanısal, terapötik ve potansiyel olarak önleyici yaklaşımların geliştirilmesini sağlayabilir. PAH ilerlemesinin kısır döngüsünü kırılabilir ve mevcut vazodilatör tedavisi ile elde edilemeyen sonuçlara ulaşılabilir (16).

Çalışmamızda, Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji ve Endokrinoloji polikliniklerine başvuran, kardiyak fonksiyonlarını etkileyebilecek herhangi bir rahatsızlığa sahip olmayan obez ve obez olmayan sağlıklı bireylerde pulmoner arter sertliği ve SağV fonksiyonları değerlendirilmiştir. Çalışmamızda obez bireylerdeki PAS ve SağV fonksiyonlarının obez olmayan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması, obezitenin bu değişiklikler üzerindeki etkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. Obezite

1.1. Obezite Tanımı, Epidemiyolojisi

Obezite, sağlığı olumsuz olarak etkileyen kronik, nükseden, ilerleyici, multifaktöriyel, kompleks ve büyük ölçüde önlenabilir bir hastalık olarak tanımlanabilir. Günümüzde önlenabilir ölümlerin sigaradan sonraki en önde gelen risk faktörü olduğu bilinmektedir (1,2).

Aşırı kilo veya obezite, aşırı yağ birikimi (bölgesel, global veya her ikisi) sonucu hastalık riskinde artış ile birlikte ortaya çıkar. Önemli nokta hastalık riskinde artıştır, çünkü vücut ağırlıkları ve yağ dağılımları popülasyona bağlı olarak farklı eşiklerde komorbid hastalıkların ortaya çıkmasına neden olur (1).

Son birkaç on yılda, obezite (vücut kitle indeksi (VKİ)'nin 30 kg/m² üzerinde olması olarak tanımlanan) sıklığında hem gelişmiş ülkelerde hem de gelişmekte olan ülkelerde hızlı bir artış göze çarpmaktadır(18). Ayrıca çocuklarda ve gençlerde artan kilo alma eğilimi, bugünkü ve gelecekteki sağlık durumu hakkında endişe yaratmaktadır. Eğer bu seyir devam ederse 2030 yılıyla birlikte dünya yetişkin nüfusunun %38'inin aşırı kilolu, %20'sinin obez olacağı tahmin edilmektedir. ABD'de 2030 yılıyla birlikte aşırı kilolu veya obez yetişkin nüfus oranının %85 olacağından endişe duyulmaktadır (19). Halk sağlığıyla ilgili bu tehdidi vurgulamak için, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obeziteyi küresel bir salgın olarak ilan etmiş ve halk sağlığında bu konunun yeterince irdelenmediğini belirtmiştir(18,20).

Vücut total yağ oranının belirlenmesi karmaşık bir teknoloji gerektirir ve bu durum obezitenin epidemiyolojik çalışmalarını güçleştirir. Bu nedenle DSÖ total vücut yağının yerine kullanılacak, beden ağırlığının (kilogram olarak) boyun karesine (metre olarak) bölünmesiyle hesaplanan vücut kitle indeksini (VKİ: kg/m²) benimsemiştir. VKİ obezitenin en yaygın olduğu genç ve orta yaş grubunda total vücut yağı ile korelasyon göstermektedir(21,22).

Bununla birlikte, sadece toplam yağ miktarı değil yağın dağılım paterni de önemlidir. Bel ve kalça çevresinin birbirine oranı yağ dağılım paterninin önemli göstergelerindedir. Yağın bel çevresine toplandığı santral obezite “elma tipi obezite” ve yağın kalça ve kalça çevresine biriktiği şekli “armut tipi obezite” olarak tanımlanmaktadır. Santral obezite, kalça ve kalça çevresinde subkutanöz yağ doku birikimine göre kardiyovasküler hastalıklarla daha güçlü bir ilişkiye sahiptir(23).

Aşırı kilolu veya obez olmanın, sadece zayıf öz kontrol ve irade eksikliğinden kaynaklanmadığı, vücut ağırlığı fizyolojisinde rol oynayan bazal metabolizma, çevresel gıda mevcudiyeti ve aktivite düzeyleri ile ilişkili olduğu bilinen bir gerçektir(1).

Aşırı kilolu ve obezliğe eşlik eden psikolojik ve sosyal damgalanma nedeniyle, bu koşullardan etkilenenler kişisel ve iş yaşamlarında ayrımcılığa, düşük benlik saygısına ve depresyona karşı savunmasızdır(1).

İdeal olarak, bir obezite sınıflandırma sistemi, yaygın olarak kullanılan ve pratik bir şekilde uygulanabilecek, prognozu doğru bir şekilde tahmin edebilecek ve tedavi için hedefleri belirlemeyi sağlayacak özelliklere sahip olmalıdır. Sualtı tartımı, çift enerjili x-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) taraması, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi vücut yağını en doğru şekilde ölçen yöntemler klinik kullanım için pratik değildir. VKİ ve bel çevresi ölçümlerinin bu yöntemlere göre bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Yine de yağ oranının tahmin edilmesinde gerekli bilgileri sağlar ve farklı çalışma alanlarında kolayca uygulanabilir(1).

Kilo regülasyonu ve obezite alanındaki genetik keşifler, erken başlangıçlı ve şiddetli obeziteye neden olan bazı büyük tek gen mutasyonlarının etkisini göz önüne sermiştir. Bununla birlikte, şu ana dek keşfedilen majör ve minör genler, popülasyondaki vücut ağırlığı değişikliklerinin yalnızca ufak bir kısmını açıklamaktadır(24).

Yoğun egzersiz veya endurans eğitimi (örneğin vücut geliştiriciler) nedeniyle yağsız ağırlığı artmış kişiler hariç, VKİ vücut yağ yüzdesi ile iyi ilişkilidir. Ancak bu ilişki özellikle cinsiyet, yaş ve ırktan etkilenmektedir (25).

Obeziteyi sınıflandırmak için en yaygın olarak kullanılan kriter olan vücut kitle indeksine göre sınıflama Tablo 1’de gösterilmiştir. Benzer şekilde abdominal yağlanmayı gösteren bel çevresi ölçümü hem klinik hem de bilimsel araştırma ortamlarında obezitenin giderek önemi artan ve daha ayırt edici hale gelen bir ölçüsü haline gelmiştir (26). Abdominal adipozitenin organları çevreleyen metabolik olarak aktif yağ dokusu olduğu düşünülmektedir. Bu yağ dokusu metabolik disregülasyon ve kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık ile ilişkilidir. Abdominal obezite yaygın olarak bel-kalça oranı olarak bildirilir, ancak en kolay olarak, *iliak krest* düzeyinde elde edilen tek bir çevresel ölçümle belirlenebilir (27). Uluslararası kabul gören metabolik sendrom kılavuzlarına göre erkeklerde 94 cm ve üstü, kadınlarda 80 cm ve üstü bel çevresi ölçümleri artmış kardiyovasküler risk ile sonuçlanmaktadır(26,28).

Tablo-1: VKİ’ye Göre Obezite Sınıflandırması

	VKİ (kg / m²)
Zayıf	<18,5
Normal kilolu	18,5 – 24,9
Aşırı kilolu	25,0 – 29,9
Evre 1- Obez	30,0 – 34,9
Evre 2- Obez	35,0 – 39,9
Evre 3- Obez (Morbid obez)	≥ 40,0

Çocukluk çağı obezitesi yetişkinlik obezitesi için bir risk faktörüdür. Çocuklarda obeziteyi değerlendirmek için kullanılan sınıflandırma sistemi erişkinlerden farklıdır. Çünkü vücut kompozisyonu çocuk gelişimi sürecinde büyük ölçüde değişim gösterir. Ayrıca erkekler ve kızlar arasında cinsel gelişim ve olgunlaşmada farklılıklar mevcuttur(1,29).

Dünya Sağlık Örgütü’nün, dünya çapında uygun koşullarda doğan ve yetiştirilen çocuklardan elde edilen verilere dayanarak, doğumdan 5 yaşına

kadar olan çocuklar için belirlediği ağırlık ve boy durumu sınıflandırma sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır. 2007 yılında DSÖ bu sınıflandırmayı geliştirerek, 5-19 yaş için de sınıflandırma kriterlerini eklemiştir(30). ABD'de, 1963-1994 yılları arasındaki veriler baz alınarak 2-19 yaş arası çocuklar için yaşa ve cinsiyete özgü VKİ persentilleri belirlenmiştir. 2 yaşından küçük çocuklarda DSÖ kriterleri kullanılmaktadır(31).

ABD'de 2015-2016 yıllarında elde edilen verilere göre yetişkinlerde (≥ 20 yaş) obezite ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) oranı %39,8 bulunmuştur. Yine aynı yıllarda 2-19 yaş grubunda obezite oranı %18,5 saptanmıştır (32). 1960 yılından itibaren ABD nüfusunun obezite prevalansında yaklaşık 3 katlık bir artış gözlenmektedir. Bu süre boyunca fazla kilolu olan nüfus oranında fazla bir değişiklik gözlenmezken, morbid obezite oranında 9 katlık bir artış meydana gelmiştir (%0,9'dan %8,1'e). Bu verilere göre, ABD nüfusunun sadece %30'a yakın bir kısmının normal bir kiloya sahip olduğu görülmektedir (33).

Obezite oranı yetişkin kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir ve her iki cinsiyette de 40-60 yaş aralığı obezitenin en sık görüldüğü yaş grubudur. Vücut kompozisyonunu değerlendiren çalışmalarda yağ kütlelerinin de aynı yaş grubunda pik yaptığı görülmektedir. Ancak vücut yağ yüzdesinin bu yaşlardan sonra da artmaya devam ettiği göze çarpmaktadır. Özellikle erkeklerde yağ dışı kütlede olan belirgin kayıp nedeni ile bu artış daha belirgindir. Menopoz dönemi, VKİ'de bariz değişiklik oluşturmamasına rağmen vücut yağ yüzdesi ve santral obezite eğiliminde artış ile ilişkilendirilmiştir(34,35).

Genellikle üniversiteye gitmeyen kadın ve erkeklerde obezite oranları daha yüksektir, fakat her iki grupta da bu ilişki ırka ve etnik kökene bağlı olarak değişmektedir. Kadınlarda gelir düzeyi arttıkça obezite prevalansı azalmaktayken, erkeklerde en düşük ve en yüksek gelir grupları arasında fark bulunmamıştır(36).

Geçmiş dönemlerde gelişmekte olan ülkelerde yetersiz beslenme daha önemli bir sağlık sorunu olarak benimsenmiş ve obezite oranları ABD'ne göre daha düşük olmuştur(37). Bununla birlikte, son yıllarla beraber

bu ülkelerde aşırı kilo ve obezite istikrarlı olarak artmakta ve ABD rakamlarına yaklaşmaktadır. 2016 yılında, dünya genelinde 1,3 milyar yetişkinin normalden fazla kilolu olduğu tahmin edilmektedir ve bu oran 1975 yılına göre 6 katın üzerinde artış olduğunu göstermektedir (20).

Dünya genelinde artmış obezite prevalansının, öncelikle gelişmekte olan toplumdaki ekonomik ve teknolojik ilerlemeden kaynaklandığı düşünülmektedir(38). Daha fazla kazanç ile birlikte artan televizyon ve araç edinme oranları, işlenmiş gıdalar ve *fast-food* gıda tüketimi çocuklarda ve yetişkinlerde obezite oranlarını artırmıştır (39).

Sebeplerine bakılmaksızın, dünya çapında artan obezite eğilimi sağlık sistemleri için önemli bir sorun teşkil etmekte ve yol açtığı komorbiditeler ve artan tedavi talepleri, ülkelere maliyet açısından ciddi bir yük oluşturmaktadır (3).

1.2. Türkiye’de Obezite

Ülkemizde yaşam tarzı değişiklikleri ile sıklığı gün geçtikçe artan obezite, halk sağlığı için tehdit edici bir sorun haline gelmiştir. Yetişkin popülasyonda obezite prevalansı %30’un üzerine çıkmıştır. Obezite kadınlarda daha sık olmakla beraber, son zamanlarda erkeklerde de önemli bir artış göze çarpmaktadır(40,41).

1997-98 yıllarında, 24788 kişinin (≥ 20 yaş) dahil edildiği Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması’nda (TURDEP-I) obezite prevalansı kadınlarda %29,9, erkeklerde %12,9, toplamda ise %22,3 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmadan 12 yıl sonra, aynı merkezlerde yapılan TURDEP-II çalışmasında obezite sıklığı, kadınlarda %44, erkeklerde %27, genel popülasyonda ise %35 bulunmuştur. Sonuçlar ilk çalışmadaki popülasyonagöre standardize edildiğinde, yetişkin popülasyonda obezite prevalansının %22,3’ten %31,2’ye yükseldiği saptanmıştır. 12 yıllık sürede, kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 oranında artmış bir obezite prevalansı göze çarpmaktadır. Bu süreçte normal VKİ aralıklarına sahip kişilerin oranı %41’den %26’ya düşmüştür. ABD verilerine paralel olarak fazla kiloluların oranında bariz değişiklik olmamakla birlikte, morbid obezite oranı %1’den %3,1’e yükselmiştir. 1997-98 yılında toplumda santral obezite prevalansı

%34 (kadın %49, erkek %17) iken; 12 yıl sonrasında %53'e (kadın %64, erkek %35) yükselmiştir(41,42).

Türkiye Erişkin Kalp Sağlığı ve Hipertansiyon Araştırması ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında, 2000 yılında obezite prevalansının, erkeklerde %21,1 ve yetişkin kadınlarda %43 olduğu; 2003 yılında ise erkeklerde %25,2 ve kadınlarda %44,2'ye yükseldiği rapor edilmiştir (43).

Türkiye Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırması-2016 (COSI-TUR 2016) verilerine göre, 7-8 yaş grubundaki her 4 çocuktan biri fazla kilolu veya obezdir. Elde edilen sonuçlar, COSI-TUR 2013 araştırması ile kıyaslandığında, çocuklarda obezite üç yıl içinde kız çocuklarda %28,8, erkek çocuklarda %13, genel olarak ise %19,3 oranında artmıştır. Özellikle kız çocuklarındaki belirgin artışın endişe verici düzeyde olduğu görülmektedir(44,45).

1.3. Risk Faktörleri

Obezite, tüketilen ve harcanan kaloriler arasındaki enerji dengesizliğinin bir sonucu olarak ortaya çıkar ve fazla vücut ağırlığına neden olan pozitif kalori dengesi durumu ile açıklanır. Bu enerji dengesizliği, herhangi bir bireyin kontrolünün ötesinde sosyal ve ekonomik değişikliklerin bir sonucu olarak da ortaya çıkmaktadır. Obeziteye yatkınlık oluşturan bu değişiklikler (ekonomik büyüme, ucuz ve besin değeri düşük gıdaların artması, sanayileşme, mekanize taşımacılık, kentleşme) 20. yüzyılın başlarından itibaren yüksek gelirli ülkelerde öne çıkmaktadır. Günümüzde bu değişiklikler düşük ve orta gelirli ülkelerde de etkisini göstermektedir. Aynı obezitenin ortamda yaşayan herkesin bundan aynı biçimde etkilenmemesi dekalıtsal faktörlerin ve kişisel sosyoekonomik ve sosyokültürel ortamın obezite riskini etkilediğini göstermektedir(29,39,46). Dolayısıyla, vücut ağırlığının düzenlenmesinde çevresel, sosyoekonomik ve genetik faktörler arasında karmaşık bir etkileşim görülmekle birlikte, obezitenin önlenmesinde özellikle kişisel davranışlar dominant bir rol üstlenmektedir. Önemli bir nokta da genetik dışındaki diğer risk faktörlerinin değiştirilebilir olmasıdır (Tablo 2) (29).

Tablo-2: Obezite Risk Faktörleri

<ul style="list-style-type: none">• Bireysel Risk Faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• Enerji ihtiyacından fazla enerji alımı• Kalorisi yoğun, besin açısından fakir yiyecek seçenekleri (örneğin şekerle tatlandırılmış içecekler)• Düşük fiziksel aktivite• Hareketsizlik• Az veya fazla uyku• Genetik• Pre ve perinatal maruziyetler• Bazı hastalıklar (örn. Cushing hastalığı)• Psikolojik durumlar (örn. depresyon, stres)• Spesifik ilaçlar (örn. steroidler)
<ul style="list-style-type: none">• Sosyoekonomik Risk Faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• Düşük eğitim düzeyi• Yoksulluk
<ul style="list-style-type: none">• Çevresel Risk Faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• Fiziksel aktivite kaynaklarına erişim eksikliği• Sağlıklı yiyeceklere erişimi kısıtlı coğrafi bölgeler• Virüsler• Mikrobiyota• Obez sosyal çevre

1.3.1. Obezite Genetiği

Son 20 yılda, erken çocuklukta başlayan şiddetli obezite gelişimi ile ilişkili mutasyonlar tanımlanmıştır ve tanımlanmaya devam etmektedir. Sayısal olarak bu bozukluklar nadir olmakla birlikte, ağır obezitesi olan çocukların en az %10'unda, bu duruma neden olabilecek kromozomal anomaliler, *non-sense* veya *missense* mutasyonlar mevcuttur. Genetik obezite sendromunun tanısı, hasta ve aileleri için değerli bilgiler sağlayabilir ve çocukluk çağında sosyal damgalanma ile baş etmelerine yardımcı olabilir. Bazı durumlarda genetik bir neden bulmak, spesifik tedavi imkanı sağlayabilir (24).

Vücut kitle indeksi, büyük ölçüde %40 ile %70 oranında, genetik faktörlerden etkilenmektedir(24,47). Yine ikiz çalışmalarında, VKİ'nin kalıtılabilirlik özelliği %77 olarak bulunmuştur (48). Çoğu çalışmada paylaşılan ortak çevrenin vücut ağırlığına olan katkısı genetik katkıdan ayırt edilemezken, evlat edinilen çocuk çalışmalarından kıyaslanabilir bilgiler elde edilebilmektedir. Bu çalışmalarda, çocukların vücut ağırlıklarının evlat edinen ebeveynlerden ziyade, biyolojik ebeveynleri ile daha ilişkili olduğu görülmüştür (49).

Şiddetli obezite, özellikle leptin-melanokortin yolağını içeren birçok defekt sonucu oluşabilir. Leptin, yağ kütlesi miktarı ile yakından ilişkili adiposit-kaynaklı bir hormondur. Başlıca görevi açlığa karşı vücudu savunmaktır. Leptin seviyelerinde düşüş (kilo kaybı, akut kalori kısıtlaması veya konjenital leptin eksikliği), enerji alımında artışa ve günlük enerji harcanmasında azalmaya neden olur (50,51).

Leptin fizyolojik etkilerinin çoğunu, hipotalamusta ve enerji homeostazında görevli diğer beyin bölgelerinde yaygın olarak bulunan reseptörleri aracılığıyla yerine getirir. Leptin, hipotalamusta pro-opiomelanokortin (POMC) ekspresyonunu uyarır. POMC, çeşitli fonksiyonları modüle etmek için melanokortin reseptörlerini aktive eden melanokortin peptitlerini oluşturmak için translasyon sonrası kapsamlı bir şekilde modifiye edilir. Hipotalamusta melanokortin reseptörlerinin aktivasyonu gıda alımını baskılar (24,51).

1.3.2. Bireysel Davranışlar

Diyet

21. yüzyıldan önceki yıllarda, obezite risk faktörleri üzerine yapılan araştırmaların büyük çoğunluğu bireysel düzeyde, büyük ölçüde değiştirilebilir davranışlara odaklanmıştır (29). Diyet ve fiziksel aktivitenin obezite riskini azaltma ve yaygın obeziteyi azaltmadaki rolü açıktır. Vücut ağırlığını koruma veya sağlıklı büyüme için gerekli kalori alımı ve harcanması, üzerinde en fazla durulan konulardan biri olmuştur. Kalori kısıtlaması günümüzde en popüler ve klinik olarak uygulanan kilo yönetimi ve kilo kaybı yaklaşımlarının temelini oluşturmaktadır(52).

Vücut ağırlığını düzenlemek için toplam kalori alımının ötesinde, diyet kalitesinin ve diyet modellerinin rolleri de araştırılmıştır. Klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, diyet biçiminden bağımsız olarak kalori kısıtlamasının daha iyi kilo sonuçları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (53). Her ne kadar çeşitli komorbid durumlar için farklı diyet modelleri hala araştırılacak kanıtlar sadece bir diyetle bağlı kalmanın kilo kaybı veya kontrolü üzerinde bir etkisi olduğunu düşündürmektedir (54).

Gözlemsel gruplardan elde edilen kanıtlar, daha sağlıklı olarak kabul edilen diyetlerin uzun sürede daha iyi kilo kontrolü sağladığı veya en azından yaşlanma ile ilişkili kilo alımını azalttığını göstermektedir. Örneğin, ABD'de araştırmalar orta yaş grubunda 4 yıllık ortalama kilo artışının, patates cipsi ve patates tüketiminin artması, şekerle tatlandırılmış içecekler ve işlenmiş veya işlenmemiş kırmızı etlerle güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu; sebze, meyve, kepekli tahıllar ve yoğurt tüketimi ile ters ilişkili olduğunu göstermiştir. Şekerle tatlandırılmış içecekler gibi bazı spesifik gıda grupları büyük ölçüde dikkat çekmiştir, çünkü ilave şeker tüketimi mevcut obezite ile birlikte artmaktadır (55,56).

Fiziksel Aktivite, Sedanter Davranışlar ve Uyku

Diyetin haricinde kişisel davranışlar (fiziksel aktivite, uyku, sedanterlik ve stres) yetişkinlikte kilo değişimleri ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir.

Diyetle birlikte, bu bileşenlerin bireyin yaşam seyri boyunca sağlıklı bir vücut ağırlığına erişme veya koruma yeteneği üzerinde sinerjik ve kümülatif etkileri vardır (29). Yapılan çalışmalarda, haftada 150-250 dakika orta yoğunlukta egzersizin kilonun korunmasına yardımcı olduğu, diyetle birlikte uygulandığı zaman kilo kaybına yardımcı olduğu gösterilmiştir. Haftada 250 dakikadan daha uzun süreli egzersizler de kilo kaybı ve sonrasında kilonun korunumu ile güçlü ilişkilidir (57).

Dinlenme haricinde oturularak geçirilen boş zaman süreleri, erişkinlerde ve adolesanlarda 6 saatten az veya 8 saatten uzun uyumak, çocuklarda 10-11 saatten daha az uyku süreleri, televizyon veya bilgisayar karşısında geçirilen süre kilo alımı ile ilişkili aktivitelerdir (29).

1.3.3. Sosyoekonomik Risk Faktörleri: Gelir Düzeyi ve Eğitim

Gelir düzeyi, son yüzyıl boyunca obezite riskinde kayda değer bir rol oynamıştır. 20. yüzyılın ortalarına kadar ABD ve Avrupa ülkelerinde daha zengin olan kişiler ile obezite arasında direkt bir ilişkiden söz edilmekteydi. Bununla birlikte, son birkaç on yılda, belki de değişen sosyokültürel normlarla birlikte bu bağlantı tersine dönmüştür. Bugün ABD’de zenginlik ile obezite arasında ters korelasyon bulunmaktadır, bununla birlikte yoksulluk sınırında veya altında yaşayan kişilerde obezite sıklığı en yüksek düzeylerde (58).

Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD) üyesi 11 ülkeyi içeren bir çalışmada, hane halkı geliri yüksek olan veya meslek sahibi sosyal sınıfta obezite riski daha azken, gelir düzeyi ve mal varlığı düşük olan kadınlarda daha yüksek obezite prevalansı saptanmıştır. Erkeklerde de düşük gelir düzeyine sahip olanların daha yüksek obezite prevalansına sahip olma eğiliminde olduğu rapor edilmiştir. Fakat bu durumun tüm ülkeler için aynı olmadığı, bazı ülkelerde düşük gelir düzeyi ile obezite prevalansı artarken, bazı ülkelerde düşük gelir düzeyinin daha olumlu sonuçlar doğurduğu gözlenmiştir. Özellikle erkeklerde eğilimin tersine dönmesi, kısmen erkeklerin kadınlardan fiziksel olarak daha fazla iş yapmasını gerektiren düşük ücretli işlerden kaynaklanabilir. Çalışmaya dahil edilen 11 ülkede, özellikle

kadınlarda düşük eğitim düzeyleri ile obezite arasındaki ilişki göze çarpmaktadır (59).

1.3.4. Çevresel Risk Faktörleri

Fiziki Çevre

Fiziki çevre üzerine yapılan araştırmalar, sosyodemografik ve bireysel değişkenleri sabit tutarken, yaşanan çevrenin ölçülebilir birkaç özelliğine odaklanma eğilimindedir. Bu özellikler somut faktörlerden (örn. *fast-food* restoranları, süpermarketler, parklar, ulaşım) değişken faktörlere (örn. yürünebilirlik) kadar uzanmaktadır. Fiziki çevre çalışmalarının çoğu, bir veya iki özelliğe odaklanma eğiliminde olan kesitsel çalışmalardır. Dolayısıyla araştırılan özelliklerin obezite üzerindeki göreceli önemi veya etkileri ile ilgili bulgular tutarsız olmuştur. Bununla birlikte, ortaya çıkan tablo, beslenmeyle ilgili inşa edilmiş alanların, fiziksel aktivite ile ilişkili olanlara göre önceliğine işaret etmektedir. Yaşanılan çevrede fiziksel aktivite veya dinlenme alanlarının varlığı, artan fiziksel aktivite seviyeleri ve kalori harcaması ile ilişkili olsa da sağlıklı gıda ortamları daha önemli rol oynamaktadır (60-62).

Sosyal Çevre

Sanal çevre de dahil olmak üzere sosyal çevrenin obezitede önemi, nispeten yeni bir araştırma alanıdır. 2007 yılında Framingham Kalp Çalışması'nda, 32 yıllık prospektif veriler kullanılarak sosyal bağlara bağlı obezitenin yayılması incelenmiştir. Sonuç olarak, bireyin 4 yıllık bir süreçte obez hale gelen bir arkadaşı varsa, obez olma riskinin %57 arttığını göstermiştir. Bu, yetişkin iki kardeş arasında ve hatta eşleri arasında gözlenen daha güçlü bir risk oranıdır (63). Buradan yola çıkarak, obezitenin sosyal bulaşıcılığını ters yönde kullanarak sağlıklı kilo ve davranışın teşvik edilmesinden yararlanmak mümkün olabilir(64).

Çevresel “Patojenler”: Virüsler, Mikrobiyota

Bazı hayvan ve insan çalışmalarındaki veriler, obezitenin enfeksiyona atfedebileceğini veya obezitenin kendisinin bir bulaşıcı hastalık olabileceğini öne sürmektedir. Enfeksiyöz ajanların; virüsleri, bağırsakta yaşayan

trilyonlarca mikrobiyotayı ve enfeksiyöz ajan kaynağı olarak obez insanları dahi içerdği belirtilmiştir (29).

Birçok virüsün obezitede potansiyel olarak nedensel bir rolü olduğu tespit edilmiştir. Özellikle Ad-36, hayvanlarda adipozite ile nedensel olarak ilişkisi ortaya konulan ajanlardan en çok çalışılanlar arasındadır. Çeşitli insan popülasyonlarındaki çalışmalar hem çocuklarda hem de yetişkinlerde obez bireylerin daha yüksek Ad-36 viral yüküne sahip olduğunu desteklemektedir (65).

Son on yılda çığır açan araştırmalar, obezite, enerji metabolizması ve karbonhidrat ve lipit sindirimi ile ilgili trilyonlarca bağırsak bakterisinin (insan mikrobiyomu) rolünü gözler önüne sermiştir. Özellikle iki bakteri türünün, zayıf ve obez bireylerde farklı oranlarda bulunduğu tespit edilmiştir. Bu oranlar obez bireylerin kilo vermesi ile değişim göstermekte ve bu değişim miktarı, kaybedilen vücut ağırlığı yüzdesi ile yüksek korelasyon göstermektedir. Gastrik baypas cerrahisi sonrasında, diyet bileşimindeki değişikliklere yanıt olarak hem kısa hem de uzun vadede mikrobiyom popülasyonlarında geniş ve bazen dramatik değişiklikler rapor edilmiştir (66,67). Bazı araştırmalar bağırsak mikrobiyomunu manipüle etmek için terapötik yöntemler olarak pre- ve pro-biyotikleri incelemiştir ve bu konuda umut verici gelişmeler olabileceği düşünülmektedir (68).

1.4. Obezite İlişkili Komorbid Hastalıklar

Kilo alımının derecesine ve süresine bağlı olarak, obezite kademeli olarak Tip 2 Diyabetes Mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık (KVH), karaciğer fonksiyon bozukluğu, solunum ve kas-iskelet sistemi hastalıkları, azalmış fertilité, psikososyal sorunlar ve bazı kanser türleri ile ilişkilidir (4). Bu kronik hastalıkların VKİ ile güçlü korelasyonları olduğu ve çalışılan tüm popülasyonlarda aşırı vücut ağırlığı ile prevalans oranlarının yakından ilişkili olduğu görülmüştür. Karın çevresinde (santral, abdominal, visseral, android, üst vücut veya elma tipi obezite) yağ birikimi, VKİ'den bağımsız olarak daha yüksek kardiyometabolik hastalık riski ile ilişkilidir. Öte yandan, kalça, uyluk ve alt gövdede (gluteofemoral, periferik,

ginoid, alt vücut veya armut tipi obezite) yağ birikimi, kardiyometabolik komplikasyonlara karşı daha az zararlı, hatta koruyucu olarak kabul edilir(5,69).

1.4.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus, hiperglisemi ile karakterize oldukça farklı bir metabolik bozukluk grubunu oluşturur (örn.Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet, ilaca bağlı diyabet, pankreatik hasara ikincil diyabet) (70). Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM), yetişkinlerde teşhis edilen tüm diyabetik vakaların yaklaşık %90'ını içerir ve tipik olarak çeşitli derecelerde obezite varlığı ile ilişkilidir.Ayrıca, obezitesi olan çocuk ve ergenlere giderek artan şekilde bozulmuş glukoz toleransı ve T2DM tanısı konmaktadır (71,72)

Büyük ölçekli popülasyon çalışmaları, santral obezitenin insülin direnci ve T2DM için en önemli bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir. Her ne kadar visseral adipozite erkeklerde daha belirgin olsa da obezite kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek T2DM riski ile ilişkili görünmektedir (73,74). Altta yatan temel mekanizmanın insülin direncinden kaynaklandığı düşünülmektedir.Gerekli olmasına rağmen, tek başına insülin direnci T2DM gelişimi için yeterli değildir, çünkü pankreas hem beta hücre kütlelerini hem de insülin sekresyonunu artırarak uyum sağlama kapasitesine sahiptir. Bu telafi edici mekanizmalar nedeniyle, periferdeki insülin duyarlılığında azalma olmasına rağmen normoglisemi korunabilir. Bu nedenle, yetersiz insülin sekresyonu T2DM patofizyolojisinin önemli bir bileşenidir (75). Obezite, pankreas üzerindeki çeşitli glukotoksik ve lipotoksik etkiler yoluyla beta hücre dekompansementasyonuna ve bozulmuş insülin sekresyonuna katkıda bulunur. Lipotoksisite, serbest yağ asitlerine maruz kalma derecesine ve T2DM için altta yatan genetik yatkınlığa bağlı olarak beta hücre işlev bozukluğuna neden olabilir(4,75).

1.4.2. Obezite ve Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Normal hepatik fonksiyon metabolik homeostazı korumak için gereklidir. Karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasını düzenlemek için

karaciğer ve yağ dokusu arasında dinamik bir alışveriş vardır. Obezite, hiperinsülinemi ve hipergliseminin yanı sıra karaciğerde ektojik yağ birikimi ve insülin direncine neden olabilir. Bu durum karaciğer fonksiyonlarını bozabilir ve dolaşımdaki karaciğer enzim seviyelerinin yükselmesinden lokal enflamasyona (steatohepatit) ve hepatosteatoza, siroz, karaciğer yetmezliğine ve hatta karaciğer kanserine kadar uzanan bir anormallik spektrumuna yol açabilir (76,77).

1.4.3. Obezite ve Üreme Sağlığı

Obezite, her iki cinsiyette de hipotalamo-hipofizo-gonadal aks disfonksiyonuna neden olabilir(78). Bu, klinik olarak obez kadınlarda menstrüel bozukluklardan infertiliteye kadar uzanan geniş bir yelpazede karşımıza çıkarken, obez erkeklerde azalmış libido, erektil disfonksiyon, azalmış fertilité ve daha nadiren hipogonadizm şeklinde kendini gösterebilir(79).

Anovülasyon, hiperandrojenizm ve polikistik over ile karakterize polikistik over sendromu (PCOS), obezite ve insülin direnci ile ilişkilidir. 88 cm'den fazla bel çevresi ölçümleri (artmış visseral yağ), PCOS'lu hastalarda hiperandrojenemi ile ilişkilidir. Kilo kaybı veya insülinin periferik duyarlılığını artıran ilaçlarla insülin direncinin azaltılmasının hormonal anormallikleri düzelttiği ve sağlıklı ovulasyonu sağladığı gösterilmiştir(80).

1.4.4. Obezite ve Gastrointestinal Problemler

Çoğu epidemiyolojik çalışma, obezite ile gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) riski arasında bir ilişki olduğunu bulmuştur. 1966-2004 yılları arasındaki çalışmaların incelendiği bir meta-analizde obezitenin GÖRH, eroziv özofajit, Barrett özofagusu ve özofageal kanser ile ilişkili olduğu ve artan VKİ ile bu riskin daha fazla olduğu rapor edilmiştir (81).

Obezite ilişkilendirilen başka bir durum da safra taşı oluşumudur. Kadın cinsiyet, artan yaş ve aile öyküsü safra taşı için karakteristik risk faktörleridir, ana değiştirilebilir risk faktörleri ise obezite, metabolik sendrom ve yüksek kalori alımını içerir (82). Vücut ağırlığı arttıkça safra taşı oluşumu riski artar ve VKİ 30 kg/m²'yi aştığında bu risk daha belirgindir. Obez

hastalarda hızlı kilo kaybı da safra taşı oluşumu riskinin artmasıyla ilişkilidir(83).

VKİ >30 kg/m² olması ve VKİ'den bağımsız olarak santral obezite varlığı, adipokinler ve sitokinlerin etkileri sonucunda artmış inflamasyona, pankreas yağ dokusunda artışa ve bunun sonucunda pankreatit riskinde artışa yol açmaktadır(84).

1.4.5. Obezite ve Psikolojik Bozukluklar

Artan kanıtlar, depresyon, anksiyete ve kronik stres gibi yaygın psikolojik bozuklukların obezite, metabolik sendrom ve KVH gelişimi için risk faktörleri oluşturduğunu göstermektedir(85,86). Diğer taraftan, epidemiyolojik veriler obezite ile hem depresyon hem de anksiyete bozuklukları riski arasında pozitif korelasyonları desteklemektedir. Obezite ve depresyon arasındaki ilişki çift yönlüdür ve nedensellik ile zaman ilişkisi net değildir. Ancak çift yönlü etkileşim görüşü baskındır(87).

1.4.6. Obezite ve Kanser Riski

Son yıllarda ortaya konulan kanıtlar, obezite ve obezite ile ilişkili diyabetin belirli kanser türlerinin görülme sıklığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu bağlantı, kilo kaybı ile kanser ve mortalite insidansının azaldığı gözlemiyle daha da güçlendirilmiştir (88). Artmış adipozite önemli bir kanser risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve tütün kullanımı ile birlikte kanseri önleme için şu anda en önemli değiştirilebilir risk faktörleri arasında tanınmaktadır (89).

1.4.7. Obezite ve Osteoartrit

Osteoartrit (OA) dünya çapında en sık görülen eklem bozukluğudur ve özellikle yaşlılarda kronik ağrı ve sakatlığın önde gelen nedenlerinden biridir (90).

Obezitenin ağırlık taşıyan eklemlerde OA ile ilişkisi, öncelikle günlük aktiviteler sırasında tekrarlayan aşırı yüklemeye bağlanır, bu da kıkırdak yıkımına ve diğer destek yapılarına giderek zarar verir (91). Dikkat çekici bir şekilde, 10 yıllık bir süre boyunca yaklaşık 5,1 kg'lık kilo kaybının

semptomatik diz OA gelişme olasılığını %50'den fazla azaltabileceği gösterilmiştir (92).

Mevcut kanıtlar, obezitedeki olumsuz hormonal ve metabolik profillerin (örn. leptin, adiponektin, TNF- α ve IL-6 düzeylerindeki değişiklikler, hiperglisemi, lipit anormallikleri ve kronik inflamasyon) OA patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle obez kişilerde ağırlık taşımayan eklemlerde (örn. el eklemi) OA görülme sıklığının artışı bu mekanizma ile bağlantılı olabilir (93).

1.4.8. Obezite ve Solunum Sistemi

Karın ve göğüs duvarında artan vücut ağırlığı ve aşırı yağ birikimi solunum fizyolojisi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir, bu da öncelikle göğüs kafesi ve gövdesi üzerinde artan mekanik basınca atfedilen solunum fonksiyonlarının bozulmasına yol açar (94).

Obezite ayrıca obstrüktif uyku apnesi, obezite hipoventilasyon sendromu, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi farklı solunum rahatsızlıkları spektrumu ile ilişkilidir (94). Obstrüktif uyku apnesi genel popülasyonda yaygın bir solunum bozukluğudur ve özellikle obezitesi olan erkek ve kadınlarda yaygın olarak gösterilmiştir (95). Obstrüktif uyku apnesi, uyku sırasında tekrarlayan geçici hava akımı kesilmesi (apne) veya azalma (hipopne) atakları ile karakterize edilir, bu da oksijen satürasyonunun azalmasına neden olur (tekrarlayan hipoksemi ve hiperkapni atakları) (96).

1.4.9. Dislipidemi

Azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve artmış trigliseridler ile kendini gösteren dislipidemi, obezite ile ilişkilidir (97). Sıklığı VKİ ile doğru orantılı olarak artar. Altta yatan mekanizma, büyük oranda insülin direncine bağlıdır. Obezitede trigliserid düzeyleri, hepatik trigliserid yapımında artma (insülin direncine sekonder) ve artmış karbonhidrat tüketimi sonucunda hepatik VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) yapımında artış olması ve trigliseridden zengin lipoproteinlerin lipolizinde defekt olması nedeniyle artmaktadır (98).

Kilo alan genç hastalarda ortaya çıkan ilk kardiyovasküler risk faktörü dislipidemidir. Artmış trigliserid ve LDL(düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol, azalmış HDL kolesterol seviyeleri ve total kolesterol/HDL kolesterol oranının >5 olması, kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır(98-100).

1.4.10. Hipertansiyon

Mevcut veriler obezite ve hipertansiyon arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Son zamanlarda, bel çevresinin de hipertansiyon riskini değerlendirmede önemli olduğu gösterilmiştir. Bel çevresi ve VKİ karşılaştırıldığında, bel çevresinin VKİ'den daha iyi bir belirleyici olduğu bulunmuştur (23).

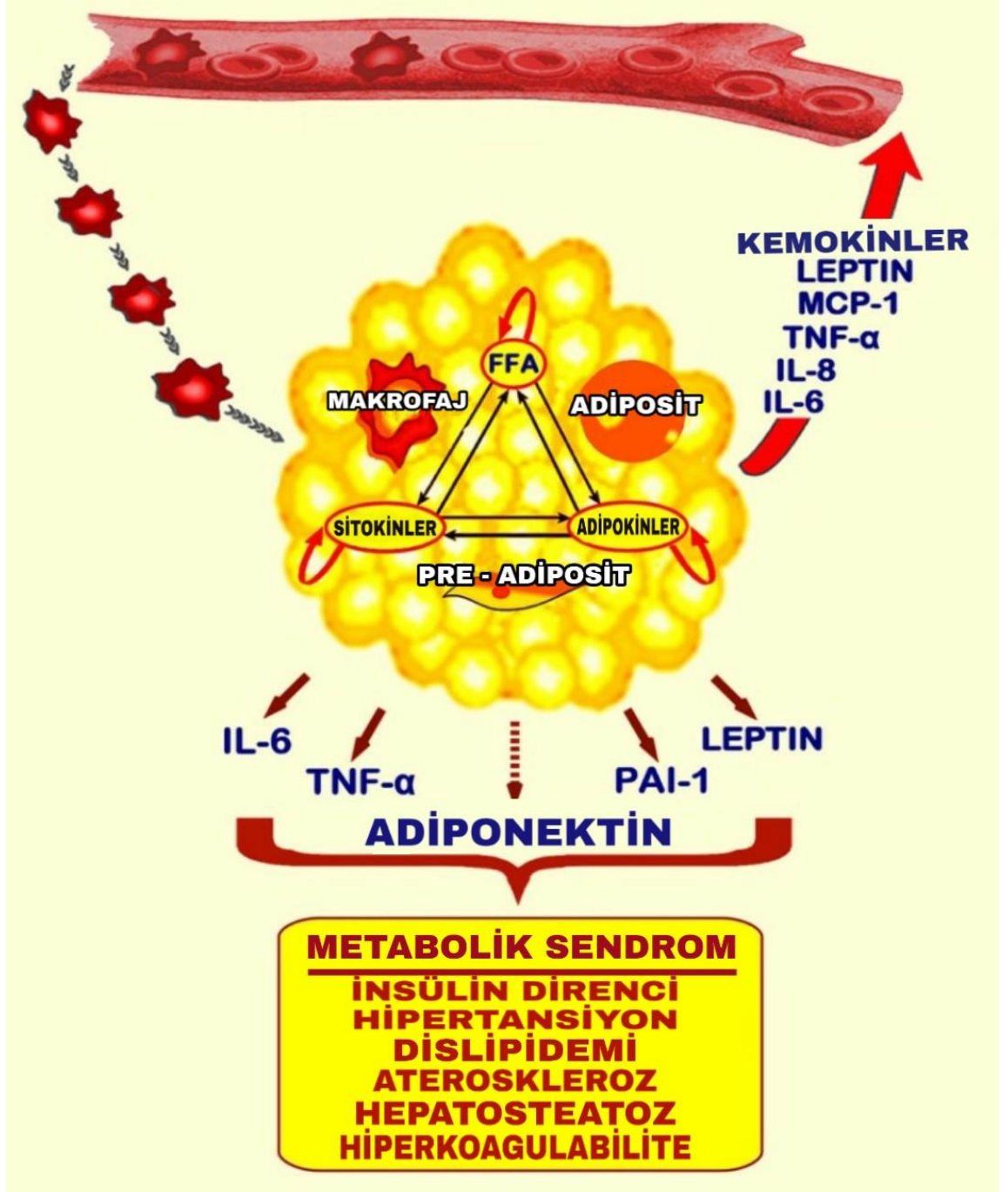
Obezitede sistemik vasküler direnç artışı hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur. 10 kg ağırlık artışının sistolik kan basıncında 3 mmHg, diyastolik kan basıncında ise 2,3 mmHg artışa yol açtığı, bu durumun da koroner arter hastalığı riskini %12, inme riskini ise %24 artırdığı rapor edilmiştir(101).

1.4.11. KVH ve Metabolik Sendrom: Obezite ile İlişkili İnflamatuvar ve Prokoagülan Durum

Adipositlerin endokrin hücreler olarak tanınmasını takiben, araştırmalar obezite ile ilişkili komplikasyonlar ve obezitede kronik düşük dereceli inflamatuvar bir durumun gelişimi arasındaki bağlantıları incelemeye odaklanmıştır. Kilo alımı ile adipokinler / sitokinler ve kemokinler dahil olmak üzere çeşitli pro-enflamatuvar faktörlerin salgılanmasının arttığı ortaya çıkmıştır. Yağ dokusunun pro-enflamatuvar etkisi, yağ birikimi ile orantılı olarak artar ve artan VKİ ve özellikle visseral adiposite ile pozitif korelasyonlar gösterir (6,102).

Elde edilen veriler, pro-enflamatuvar sinyal yollarının obezite ilişkili aktivasyonunun, temel KVH risk faktörleriyle (örn. insülin direnci ve T2DM), ayrıca ateroskleroz ve trombozla bağlantılı olduğunu göstermektedir (7).Gerçekten de, NLRP3 (Nod-like receptor pyrin domain-containing 3)inflamazom aktivasyonu, obezite ile ilişkili kronik inflamasyon ve insülin direnci arasındaki temel bir mekanizma gibi görünmektedir (103).

Obezite adipoz dokunun mikro ortamında ve hücrel içeriğinde multipl yapısal değişikliklere neden olur ve bu durum, pre-adipositlerin farklılaşması, insülin direnci ve pro-enflamatuar yanıtın ortaya çıkmasında önemli rol oynar. Altta yatan moleküler etkileşime daha yakından bakıldığında, obez hastalarda pre-adipositler, olgun adipositler ve makrofajlar arasında kısır bir döngü ortaya çıkar (Şekil 1)(4,6,102).



Şekil-1: Obezitede yağ dokusunda düşük dereceli inflamasyon

FFA: serbest yağ asidi; MCP-1: monosit kemotaktik protein-1; TNF-α: tümör nekrozis faktör-α; IL-8: interlökin-8; IL-6: interlökin-6; PAI-1: plazminojen aktivatör inhibitör-1

(Kyrou I et al. *Clinical Problems Caused by Obesity*. [Güncelleme 11 Ocak 2018])

Kilo artışı, yağ depolarındaki lipogenez ile adipogenezi uyarır ve ayrıca pro-enflamatuar adipokinlerin ve kemokinlerin dolaşıma salgılanmasını artırır. Bu tür kemotaktik uyarılara yanıt olarak, mononükleer hücreler dolaşım dışına çıkar ve yağ dokusuna göç ederek aktif makrofajların sayısını artırır(104). Buna karşılık, artmış makrofaj hücreleri TNF-a, IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinleri salgılayarak adipositlerin pro-enflamatuar yanıt ve insülin direnci etkisini potansiyel olarak artırır(102,105). Böylece, sürekli yağ birikimi ile genişleyen yağ dokusu içinde aralıksız bir lokal pro-enflamatuar yanıt oluşur. Adiponektin sekresyonunun da azalması ile birlikte obezitede kronik düşük dereceli generalize bir inflammatuar durum ortaya çıkar ve bu durum karaciğer, iskelet kasları, damar duvarı gibi doku ve organları olumsuz etkiler. Bu etkiler karaciğerde ve iskelet kasında insülin direncinin artışı, hipertansiyon, ateroskleroz, hiperkoagulabilite, trombozis ve akut faz reaktanlarının sekresyonunun (C-reaktif protein, fibrinojen, haptoglobin) artışı ile sonuçlanır (6,102).

Obezitedeki prokoagülan durum ayrıca, aterojenik süreçleri tetikleyen ve KVH riskini yükselten artmış fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeyleri ile karakterizedir (106,107). Fibrinojen hepatositler tarafından sentezlenir ve pıhtılaşma kaskadında önemli bir rol oynar. Plazma viskozitesinin ve trombosit agregasyonunun önemli bir belirleyicisidir, aynı zamanda vasküler duvar hastalıklarında potansiyel olarak pro-enflamatuar bir rol oynar. Akut faz reaksiyonu sırasında karaciğerdeki fibrinojenin ekspresyonu, IL-6 tarafından artırılır ve çeşitli çalışmalar, yüksek fibrinojen seviyeleri ile yüksek VKİ arasında bir ilişki olduğunu belgelemiştir (108). PAI-1, endojen fibrinolitik sistemi düzenler ve doku plazminojen aktivatörünü bağlayıp etkisiz hale getirerek fibrinolizin ana inhibitörünü oluşturur. Böylece artan PAI-1 aktivitesi, oluşan pıhtıların yıkımının azalmasına yol açar. Yüksek PAI-1 düzeyleri artmış VKİ, visseral obezite ve kardiyometabolik komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir(106,109). Obezitede, özellikle visseral yağ dokusunda artmış PAI-1 ekspresyonu bildirilirken, aşırı kilolu ve obez kadınlarda PAI-1 aktivitesi ile adiponektin arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (110).

Yukarıda belirtilen tüm bulgular, obezite ile ilişkili pro-enflamatuar yolların, metabolik sendromun klinik belirtilerine yol açabilecek zararlı kardiyometabolik etkilere aracılık ettiği fikrini desteklemektedir. Bu kardiyometabolik risk faktörlerinin kümelenmesini daha iyi göstermek için “Metabolik Sendrom” terimi benimsenmiştir (111). Tüm bu metabolik bozukluklar bağımsız KVH risk faktörleri olarak belirlenmiştir ve bunların birlikteliği yüksek KVH morbidite ve mortalitesi ile ilişkilidir. Ayrıca meta-analiz verileri metabolik sendromun, KVH komplikasyonlarında 2 kat artış ve mortalitede 1,5 kat artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (112).

2009 yılında, Amerikan Kalp Derneği / Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü'nden (AHA/NHLBI) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ortak bir bildirimle metabolik sendrom kriterlerini yayınlamışlardır. Metabolik sendrom kriterlerini uyumlu hale getirmek için daha önceki beş kriter kabul edilmiş ve obezitenin tanı için bir ön koşul olmaması gerektiği, bunun yerine 5 kriterden 3'ünün varlığı ile tanının konması bildirilmiştir. Tablo 3'te metabolik sendrom tanı kriterleri gösterilmiştir (28).

Tablo-3: Metabolik sendrom tanı kriterleri

Abdominal obezite varlığı: bel çevresinin etnik köken ve ülkeye spesifik belirlenen değerlerin üzerinde olması
Trigliserid düzeyinin 150 mg/dl ve üzerinde olması veya hiperlipidemi için tedavi alıyor olması
HDL kolesterol düzeyinin kadınlarda 50 mg/dl, erkeklerde 40 mg/dl veya daha düşük olması ya da HDL kolesterol düşüklüğü sebebi ile tedavi altında olması
Kan basıncının \geq 130/85 mmHg olması veya anti-hipertansif tedavi alıyor olması
Açlık kan şekerinin \geq 100 mg/dl olması veya hiperglisemi nedeniyle tedavi alıyor olması

Obezitede koroner arter hastalığı (KAH) riskinin arttığına dair kesin kanıtlar vardır. 300.000'den fazla katılımcının takip edildiği bir kohort çalışmasında, VKİ'de bir birim değişikliğe karşılık iskemik kalp hastalığı olaylarında yüzde 9'luk artış olduğu gösterilmiştir (113).

Framingham çalışmasında kalp yetersizliği (KY) riski obez olmayan gruba göre obez grupta 2 kat daha fazla bulunmuştur. Ancak, daha yüksek VKİ'ye sahip konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan hastalarda hayatta kalma oranının daha fazla olduğu görülmüştür (113,114). Bu durum "obezite paradoksu" olarak tanımlanmaktadır. Bazı araştırmacılar, obezite ve aşırı kilo ile ilişkili diğer kardiyovasküler morbiditelerin, obez grupta daha düşük VKİ olan gruba göre daha erken evrelerde KY tanısı koymaya olanak sağladığı, bu nedenle kalp yetmezliği kaynaklı ölüm riskinin azaldığını savunurlar (23,115).

Son dönem kalp yetersizliğinde katepsin seviyelerinin arttığı rapor edilmiştir (116). Özellikle kanser hastalarında katepsinin kaşeksiye yol açtığı

gösterilmiştir ve aynı etki kalp yetmezliğinde de söz konusu olabilir (117). Bu nedenle ciddi kalp yetersizliği olan hastaların daha kaşektik olma eğiliminde olduğu düşünülebilir. Kalp yetersizliğinde obezite paradoksunun açıklanmasında diğer öneriler tablo 4’de gösterilmiştir (118,119).

Tablo-4: Kalp Yetersizliğinde Obezite Paradoksunu Açıklamada Diğer Öneriler

➤ Kontrolsüz kilo kaybının kaşeksiye yol açması
➤ Daha fazla metabolik rezerv
➤ Sitokinlerde veya adipokinlerde yararlı değişiklikler
➤ Artmış lipoproteinlerin anti-inflamatuvar etkileri
➤ Obezitede artmış semptomlar nedeniyle erken tanı
➤ Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine yanıtın azalması
➤ Hipertansiyon nedeniyle kardiyoprotektif ilaçların kullanılması
➤ Kalp yetmezliğinin etiolojisindeki farklılıklar
➤ Yüksek vücut kitle indeksi olanlarda artmış kas kütlesi ve kas gücü
➤ Düşük kardiyorespiratuar kapasite
➤ Adiposit kaynaklı kök hücreler

2. Obezitede Kardiyak Değişiklikler

2.1. Obezitede Kardiyak Yapı Değişiklikleri

Obezitenin kalp üzerinde yol açtığı değişiklikler; kalpboyut ve kütlesinde artma, SolVhipertrofisi, sol atrium boyutunda artış, kardiyak adipozite ve kalp kapakçıkları üzerindeki etkiler olarak sıralanabilir.

2.1.1 Kardiyak Hipertrofinin Değerlendirilmesi

Kardiyak hipertrofi genellikle tüm kalbin büyüklüğünde veya daha yaygın olarak vücut büyüklüğüne oranla spesifik bir kalp odasının büyüklüğünün artışı olarak tanımlanır. Geçmişte, vücut yüzey alanı (VYA) genellikle kardiyak boyutu veya kütleyi değerlendirmek için kullanılmıştır.

Bununla birlikte, özellikle ciddi obezitede, VYA SolVağırlığından daha fazla arttığı için SolV ağırlığı / VYA genellikle normal veya normalden daha düşüktür. Bu nedenle, birçok araştırmacı şimdi kalp boyutunu yağsız vücut kütesine veya kişinin boyuna göre endekslemeyi seçmektedir(120). Boyun 2.7'inci kuvveti, sol ventrikül boyutunu değerlendirmede (SolV kütesi/boy^{2.7}) cinsiyet farklılıklarını en aza indiren optimal bir allometrik düzeltme faktörü olarak kullanılmaktadır (121). Bazı çalışmalarda "boyun 1.7'inci kuvvetinin" obezite ile ilişkili LVH'yi tanımlamak ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerle daha ilişkili olduğu da ileri sürülmüştür (122). Erkeklerde >115 g / m² (>48 g / boy^{2.7}) ve kadınlarda >95 g / m² (>44 g / boy^{2.7}) genel olarak kabul edilen SolV kütesi sınır değerleridir (123).

2.1.2. Sol Ventrikül Hipertrofisi (LVH)

Yayınlanmış birçok çalışma, obezitenin SolV hipertrofisi ile bağımsız olarak ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (8). Birkaç çalışmada SolV kitlesinin obezitede artabileceğini, ancak komplike olmayan (hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı gibi komorbid durumlar eşlik etmediği) obezitede bu artışın vücut büyüklüğüne göre yerinde bir sonuç olduğu belirtilmiştir (124). Obezitede görülen hipertrofinin derecesi ve SolV geometrik şekilleri hakkında farklı görüşler vardır. Nispeten az sayıda hastada yapılan erken çalışmalar, obez bireylerin ağırlıklı olarak dilate kalpleri olduğunu göstermiştir (125). Bu verilerin obezitenin doğrudan bir sonucundan ziyade komorbid koşulların bir sonucu olarak karşımıza çıktığı düşünülmektedir. Organik kardiyovasküler hastalık kanıtı olmayan genç ve yaşlı obez hastalarda kardiyak boyutu, geometri ve fonksiyonu değerlendirmek için ekokardiyografi, radyonüklid çalışmaları veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi noninvaziv görüntüleme yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardaki veriler, obez bireylerde SolV hipertrofisinin artan prevalansını doğrulamaktadır. Ek olarak, sonuçlar obez bireylerde yaş uyumlu kontrollere kıyasla hem SolV boşluğu boyutunun hem de duvar kalınlığının arttığını göstermektedir(126,127). Bununla birlikte, duvar kalınlığı genellikle boşluk boyutundan daha fazla artmaktadır. Bu nedenle, eksantrik bir hipertrofi paternine kıyasla (genişleme duvar kalınlığındaki artıştan daha belirgindir),

konsantrik kardiyak hipertrofinin (boşluk boyutuna göre daha çok artan duvar kalınlığı) baskın olduğu görülmektedir (8).

2.1.3. Kardiyak Adipozite

Artan kardiyak kütlelerin artmış epikardiyal yağ ve miyokarda yağ infiltrasyonundan kaynaklandığı öne sürülmüştür (128). Aşırı epikardiyal yağın gerçek bir kardiyak hipertrofi formu olarak kabul edilip edilmeyeceği şüphelidir. Günümüzde ekokardiyografi ve MRG gibi çoğu görüntüleme yöntemi, miyokardın yağdan nispeten net bir şekilde ayrılmasına ve “yağsız” bir kardiyak kitlenin hesaplanmasına izin verebilir. Beklendiği üzere, artan epikardiyal yağ, şiddetli obezitede yaygın bir bulgudur. Iacobellis G. ve arkadaşları epikardiyal yağ miktarının viseral adipoz doku miktarına paralel olduğunu ve epikardiyal yağ miktarının SolV hipertrofisinin şiddeti ile korele olduğunu belirtmişlerdir (129). Bazı yazarlar, epikardiyal yağın SağV serbest duvarına penetre olabileceğini ve miyokard yapısının değişmesine neden olabileceğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte, kardiyak MRG ve bilgisayarlı tomografinin yaygın kullanımı, özellikle olası aritmojenik SağV displazisi değerlendirilirken, SağV'nin anteriorunda epikardiyal yağın oldukça yaygın olduğunu ortaya koymuştur (8,130).

2.1.4. Sağ Ventrikül Değişiklikleri

Obez bireylerde SağV değişimlerinin incelendiği çalışmalarda fazla kilolu ve obezlerde SağV kütlelerinin daha fazla, SağV volümlerinin daha geniş olduğu bildirilmiştir. Obez bireylerde hem sistolik hem de diyastolik SağV disfonksiyonu gösterilmiştir, *strain* ekokardiyografi yöntemiyle değerlendirildiğinde ise obezlerde SağV serbest duvar *strain*in daha düşük olduğu izlenmiştir. Kardiyak MR kullanıldığında, obez erkeklerde SağV kütlesinin ve SağV end diyastolik volümünün daha fazla olduğu anlaşılmıştır (131).

2.1.5. Sol Atrium Değişiklikleri

Birçok çalışmada, normal kilolu kontrol gruplarına kıyasla obez kişilerde artmış sol atrium (LA) boyutları rapor edilmiştir(8). Sol ventrikül

kütlesinin aksine, LA boyutu genellikle vücut boyutuna endekslenmez, bu nedenle bu bulgu yanıltıcı olabilir. LA boyutunun en sık kullanılan ölçüsü, genelde parasternal uzun eksen ekokardiyografik görünümünden ölçülen tek eksenli anterior-posterior boyuttur fakat klinik pratikte çok kullanılmamakla birlikte apikal dört ve iki odacıklı görüntülerden planimetrik LA alanı ölçümü veya "area-length"(alan-uzunluk) metodu ile hacim ölçümü de farklı yöntemler olarak bildirilmiştir (123). Artan LA boyutunun mekanizmaları SolV hipertrofisine neden olanlara benzer görünmektedir; artan VKİ, hipertansiyon, aşırı volüm yüklenmesi ve muhtemel SolV diyastolik dolum anormallikleri ile ilgilidir. Framingham kalp çalışmasında, obez bireylerin atriyal fibrilasyon gelişme riskinde artış olduğu bulunmuştur ve bu risk tamamen LA boyutundaki artışla açıklanmıştır (132).

2.1.6. Valvüler Etkiler

Obezitenin kalp kapakçıkları üzerindeki doğrudan etkileri ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Bununla birlikte, kilo kaybını kolaylaştırmak için kullanılan anoreksijenik ilaçların mitral ve aort kapak yetersizliği ile ilişkili olması nedeniyle obezitede kapak hastalığı konusu son yıllarda daha fazla ilgi görmüştür. Framingham kalp çalışmasından elde edilen verilerde beklenenin aksine, normal VKİ'ye sahip hastalara göre obez hastalarda valvüler yetersizlik prevalansının daha düşük olduğu gözlenmiştir (133). 2017 yılında yayınlanan bir araştırmaya göre, obezitenin valvuler aort stenozu riskini önemli oranda artırdığını ve popülasyonun sağlıklı bir VKİ'ye sahip olması durumunda vakaların önemli bir kısmının engellenebileceği belirtilmiştir (134). Obez kişilerde ekokardiyografik görüntülemeye karşılaşılan zorluklar, bu popülasyondaki kapak hastalığının kantitatif değerlendirmesini zorlaştırmaktadır(8).

2.2. Obezitede Kardiyak Fonksiyon Değişiklikleri

2.2.1. Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonu

Birçok çalışma obezitede SolV sistolik fonksiyonunu değerlendirmiştir. Bu çalışmaların bulguları oldukça değişkendir. Bazı araştırmacılar obez

bireylerde azalmış SolV ejeksiyon fraksiyonu (EF), bazıları normal EF ve hatta süper-normal EF sonuçları rapor etmişlerdir. Bazı çalışmaların bulguları, bir dereceye kadar değerlendirilmekte olan popülasyona bağlı olabilir (8). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun uygulanabilir, doğru ve tekrarlanabilir değerlendirmesi noninvaziv kardiyak görüntülemenin önemli bir hedefidir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, ekokardiyografi, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ve nükleer görüntüleme dahil olmak üzere birçok noninvaziv görüntüleme yöntemleri kullanılarak belirlenebilir. Bu teknikler kullanılarak yapılan ölçümlerde benzer bulgular elde edildiğinden SolV ejeksiyon fraksiyonunu ölçmek için kullanılan teknik daha az önemli görünmektedir(135). Diğer taraftan obezitenin etkilerini hipertansiyon, diyabet ve vasküler hastalık gibi komorbiditelerin etkilerinden ayırt etmek her zaman zordur ve tüm bunlar SolV fonksiyon bozukluğunun önemli nedenleri arasında yer almaktadır(136).

Kardiyak genişleme ve sistolik disfonksiyonun ilk raporları, spesifik bir “obezite kardiyomiyopatisi” olduğu fikrinin gelişmesine yol açmıştır (128). Sonrasında yapılan birçok çalışmada ise obez bireylerin çoğunda, hatta ciddi obezite olanlarda bile SolV ejeksiyon fraksiyonunun normal olduğunu bulmuştur (8). Ancak EF normal olsa bile, Doppler ile SolV fraksiyonel kısalması, sistolik velosite gibi daha hassas ölçümler yapıldığında miyokardiyal fonksiyonun genellikle azaldığı tespit edilebilir. Gerçekten de obez bireyler belirtilen bu tekniklerle değerlendirildiğinde subklinik kontraktıl anormallikleri olduğu saptanmıştır (137,138).

2.2.2. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonu

Bazı çalışmalar obezitede SolV diyastolik dolumu ve diyastolik fonksiyonu da değerlendirmiştir. Sistolik fonksiyondaki bulgularda olduğu gibi sonuçlar değişkendir ve biraz çelişkilidir. Pulsed-wave Doppler ile ölçülen mitral giriş hızları SolV gevşeme hızı ve atriyal kasılma kuvveti hakkında bilgi verir, ancak değişken koşullarının (örn. LA basıncı) SolV gevşeme anormalliklerinin etkileri üzerinde baskın olma eğilimi vardır. Bazı çalışmalarda erken diyastolik (E-dalga) velosite azalmış olarak saptanmışken, diğer çalışmalarda bir değişiklik izlenmemiştir(8). Benzer

şekilde, obez hastalarda E-dalgası yavaşlama sürelerinin arttığı veya değişmediği rapor edilmiştir. Son olarak, geç diyastolik (A-dalga) velositenin arttığı veya değişmediği bildirilmiştir. İzovolümetrik gevşeme süresinin uzaması, muhtemelen obezitede görülen en tutarlı diyastolik anormalliktir. Artan yaş azalmış E-dalga hızı, uzamış E-dalgası yavaşlama süresi ve artmış A-dalga hızı ile ilişkili olduğundan, mitral akış paternlerinin değerlendirilmesinde yaşın kontrol edilmesi şarttır(8,139,140).

Miyokardiyal diyastolik fonksiyonun nispeten volüm yükünden bağımsız indekslerini ölçmemize izin veren ekokardiyografik teknikler geliştirilmiştir (141). Bu yaklaşımları kullanarak,normal kilolu kişilere kıyasla obezlerde erken diyastolik akım hızlarında ve diyastolik gerilme oranlarında azalma olduğu bildirilmiştir (136,139). Kanıtların çoğu obezitenin miyokardiyal düzeyde diyastolik disfonksiyon ile ilişkili olmasına rağmen, SolV dolum basınçlarının istirahatte normal kaldığı sonucuna işaret etmektedir. Obez hastaların büyük çoğunluğunda, ciddi obezite hastalarında bile, klinik kalp yetmezliği yoktur(142).

2.2.3. Sağ Ventrikül Fonksiyonu

Yaş ve ortalama arter basınçlarına göre VKİ değerleri düzenlendikten sonra, obezite SağV değişiklikleriyle bağımsız olarak ilişkili saptanmıştır. Obez hastalarda, bu değişiklikler düşük egzersiz kapasitesi ile ilişkiliyken, obezite süresi veya uyku apnesinin şiddeti ile ilişkili bulunmamıştır (8).

MESA-RV çalışmasında Chahal ve ark, normal kilolu, aşırı kilolu ve obez bireylerde SağV ejeksiyon fraksiyonu ve SağV atım hacmini değerlendirmiştir. Zayıf hastalara göre obez bireylerde ortalama SağV ejeksiyon fraksiyonunda küçük fakat anlamlı bir azalma görülmüştür (sırasıyla %72,6, %71,8, $p<0,001$). Ortalama SağV atım hacmi, giderek artan değerlerde zayıf hastalarda 78,4 ml, aşırı kilolu hastada 83,7 ml ve obez hastalarda 91,0 ml olarak ölçülmüştür. Çalışma sonucunda aşırı kilo ve obezite, eşlik edebilecek SolV ölçüm sonuçlarına göre düzeltme yapıldıktan sonra bile SağV morfolojisindeki farklılıklar ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Bu ilişki artmış SağV artyükü, artan kan hacmi, hormonal etkiler veya obezite ile ilişkili miyokardiyal etkiler ile açıklanabilir(131,143).

Sağ ventrikül morfolojisi ve fonksiyonu, KOAH, konjestif kalp yetmezliği ve pulmoner arteriyel hipertansiyon gibi kardiyopulmoner durumlarda kliniğin önemli bir belirleyicisidir. Meyer ve ark. yaptıkları çalışmada, aşırı kilolu ve obez bireylerde SağV sistolik ve diyastolik disfonksiyonunu göstermiştir(9). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, genç normotansif erişkinlerde izole obezite, SağV yapısı ve fonksiyonundaki subklinik anormallikler ile ilişkili bulunmuştur (144).

Sağ ventrikül yapısını ve fonksiyonunu değerlendirmek için geleneksel ekokardiyografi yöntemleri yaygın olarak kullanılmasına karşın, SağV'ninkompleks geometrisi nedeniyle sınırlamaları iyi bilinmektedir. Kardiyak MR görüntülemeye kullanılan volumetrik yöntemler, geometrik varsayımlar olmadan SağV fonksiyonunun doğru değerlendirilmesini sağlar (145).

Obezitede meydana gelen bu yapı ve fonksiyon değişikliklerine katkıda bulunan mekanizmalar Tablo 5'te gösterilmiştir (8).

Tablo-5: Obezitede KardiyakYapı ve Fonksiyon Değişikliğine Katkıda Bulunan Mekanizmalar

Kardiyak Metabolizmada Değişiklikler	FA kullanımında bir artış ve glikoz kullanımında bir azalma ile karakterize edilen miyokardiyal substrat kullanımındaki değişimler
Mitokondriyal Disfonksiyon ve Oksidatif Stres	Mitokondriyal morfolojideki değişiklikler, miyokarda oksidatif stres belirteçlerinin artmış endeksleri
Bozulmuş İnsülin Sinyali	Bozulmuş insülin aracılı hücre içi sinyal moleküllerinin aktivasyonu veya glikoz alımı
Diyabet (Hiperglisemi)	Diyabetin kardiyovasküler hastalığa önemli katkısı ve diyabetin kalp fonksiyon bozukluğuna yol açabileceği potansiyel mekanizmalar (Özellikle SolV üzerine)
İnflamasyon	Proenflamatuar sitokinler hipertrofi, apoptoz, fibroz ve nihayetinde kontraktilite gibi yönleri doğrudan etkileyerek miyokardiyal remodelling sürecinde rol oynayabilirler
Artmış Basınç/Hacim Yükü	Obez kişilerde hipertansiyon oldukça yaygındır ve muhtemelen genel popülasyonda SolV hipertrofisinin en yaygın nedenidir.
Uyku Apnesi	Kan basıncında yükselmeler, sempatik sistemin uyarılması, kronik hipoksemi ve obstrüktif ataklar sırasında intratorasik basınçta dalgalanmalar
Nörohumoral Aktivasyon	Sempatik sinir sisteminin aktifleşmesi, yüksek kan basıncı ve artmış kardiyak kasılma gibi hemodinamik faktörler
ECM ve Fibrozis Değişiklikleri	Miyokardiyal ekstrasellüler matriksin adipokinler tarafından düzenlenmesi
Apoptoz	Kardiyomiyosit apoptozunda obezite kaynaklı değişiklikler

FA: Yağ Asidi; LV: Sol Ventrikül; ECM: Ekstrasellüler Matriks

3. Obezite ve Pulmoner Hipertansiyon

3.1. Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon (PH), çok çeşitli patofizyolojik mekanizmalardan kaynaklanan potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir durumdur. Pulmoner hipertansiyon, sağ kalp kateterizasyonunda 20 mmHg'yi aşan ortalama pulmoner arter basıncı ile tanımlanır (146). Bununla birlikte, noninvaziv doğası nedeniyle, ekokardiyografi genellikle PH taramasında kullanılır ve pik pulmoner arter sistolik basıncı (sPAB) tahmin edilmesini sağlar. Ekokardiyografik olarak belirlenen pulmoner arter sistolik basıncı ≥ 35 mmHg'nin üzerinde olan durumlar anormal kabul edilir(15,147).

Pulmoner hipertansiyonu olan hastalar efor dispnesi, halsizlik, göğüs ağrısı, senkop, çarpıntı ve alt ekstremitelerde ödem semptomları ile başvururlar. Muayene bulguları parasternal lift, yüksek P2 (ikinci kalp sesinin pulmoner kapak komponenti), sağ taraflı S4 duyulması, triküspid yetmezliği ile pulmoner yetmezlik üfürümü ve pulsatil karaciğerdir. İleri PH'de hastalar istirahatte dispneik ve ciddi bozulmuş difüzyon kapasitesi nedeniyle hipoksik hale gelir(148).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) nispeten nadir bir durumdur. Fakat sekonder pulmoner hipertansiyon olguları da göz önünde bulundurulursa prevalansın önemli derecede yüksek olduğu söylenebilir. Ek olarak pulmoner arter basıncının yaşla birlikte arttığı rapor edilmiştir(17,149).

Bazen spesifik bir hastalık olarak adlandırılrsa da pulmoner hipertansiyon altta yatan birçok farklı nedene bağlı olarak ortaya çıkabilecek objektif bir bulgudur. Daha etkili bir tedavi için altta yatan spesifik nedeni tanımlamak önemlidir. En son 2018 yılında Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda pulmoner hipertansiyon 5 farklı kategoride sınıflandırılmıştır (Tablo-6) (146).

Tablo-6: Pulmoner Hipertansiyon Sınıflandırması

1. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH)
1.1. İdiyopatik PAH
1.2. Kalıtsal PAH
1.3. İlaçlara ve toksinlere bağlı PAH
1.4. Diğer hastalıklarla ilişkili:
1.4.1. Bağ dokusu hastalığı
1.4.2. HIV enfeksiyonu
1.4.3. Portal hipertansiyon
1.4.4. Konjenital kalp hastalığı
1.4.5. Şiştozomiyaz
1.5. Vazoreaktif PAH
1.6. Venöz / kapiller (PVOD/PCH) tutulumun belirgin belirtileri olan PAH
1.7. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu
2. Sol kalp hastalığına bağlı PH
2.1. Korunmuş LVEF'lu kalp yetmezliğine bağlı PH
2.2. Azalmış LVEF'lu kalp yetmezliğine bağlı PH
2.3. Kalp kapak hastalığı
2.4. Post-kapiller PH'a yol açan konjenital / edinsel kardiyovasküler durumlar
3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH
3.1. Obstrüktif akciğer hastalığı
3.2. Restriktif akciğer hastalığı
3.3. Mikst restriktif / obstrüktif karakterdeki diğer akciğer hastalıkları
3.4. Akciğer hastalığı olmaksızın hipoksi
3.5. Gelişimsel akciğer hastalıkları
4. Pulmoner arter obstrüksiyonuna bağlı PH
4.1. Kronik tromboembolik PH
4.2. Diğer pulmoner arter obstrüksiyonları
5. Mekanizmaları belirsiz ve/veya multifaktöriyel PH
5.1. Hematolojik bozukluklar
5.2. Sistemik ve metabolik bozukluklar
5.3. Diğer durumlar
5.4. Kompleks konjenital kalp hastalıkları

PAH: pulmoner arteriyel hipertansiyon; HIV: insan immün yetmezlik virüsü; PH: pulmoner hipertansiyon; PVOD: pulmoner veno-oklusiv hastalık; PCH: pulmoner kapiller hemanjiomatosis; LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

**Simonneau et al. Eur Respir J. 2019;53(1):1801913*

3.2. Obezite-Pulmoner Hipertansiyon İlişkisi

Obezlerde PH prevalansı hakkında sınırlı veri bulunmaktadır (150). Tek merkezli retrospektif bir çalışmada VKİ >30 kg/m² olan, bunun dışında sağlıklı bireylerde %5 oranında orta veya şiddetli pulmoner hipertansiyon (ekokardiyogramda sPAB>50 mmHg) saptanmıştır(151). Daha az şiddetli PH'nin dahil edilmesi, prevalansı büyük ölçüde artıracaktır. 2018 yılında yapılan bir çalışmada 1255 PH'lu hastada obezite sıklığı %30 bildirilmiştir (152). Son olarak, yaş, insülin düzeyleri ve ortalama arter basıncına göre düzenleme yapıldıktan sonra VKİ ve SağV disfonksiyonu (kronik pulmoner hipertansiyonun bir sekansı) arasında pozitif bir ilişki tanımlanmıştır (153).

3.2.1. Primer Patofizyolojik Mekanizmalar

Birçok mekanizma obeziteyi pulmoner hipertansiyonla ilişkilendirir. Kötü prognozu olan ve baskın olarak kadınları etkileyen klinik bir durum olan pulmoner arteriyel hipertansiyonu (PAH) olan hastalarda, pulmoner arter remodelingi sistemik ve perivasküler inflamasyon, insülin direnci ve oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir (154,155). Obezite, PAH hastalarında vasküler remodeling sürecini şiddetlendirebilecek sistemik düşük dereceli inflamasyon, insülin direnci ve oksidatif stres ile ilişkilidir (10). Bu nedenle, 1970'lerin sonlarında ortaya çıkan mevcut obezite salgını, önümüzdeki yıllar boyunca PAH prevalansını sürekli olarak artırabilir (17,156). Ayrıca obezite, sekonder pulmoner hipertansiyona neden olabilecek kardiyak ve pulmoner sorunlara yol açabilir (157).

PAH'da Sistemik ve Lokal İnflamasyon

Artmış pulmoner inflamatuvar serum marker seviyeleri, PAH patofizyolojisinde inflamasyonun rolünü desteklemektedir (155). Yüksek inflamatuvar sitokin seviyeleri, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interferon gama (IFN- γ) ve interlekinlerin (IL-1 β , 2, 4, 5, 8, 10 ve 12p70), idiyopatik ve ailesel PAH'lı hastalarda sağkalımı öngördüğü bulunmuştur. PH'lu hastalarda makrofajlar / monositler, T ve B hücreleri, TNF-a ve IL'ler (1 β , 6, 8, 10, 13) gibi enflamatuvar belirteçler kalıcı olarak yüksek saptanmıştır(158).

Obezitenin neden olduğu sistemik ve lokal inflamatuvar yanıt, PAH'da pulmoner vasküler remodelingi etkileyebilir. Obezite-ilişkili vasküler hastalıklardaki önemli rolü nedeniyle giderek daha fazla dikkat çeken perivasküler adipoz dokuda (PVAT) lokal yanıt meydana gelir (159). PVAT, toplam vücut yağ dokusunun sadece %3'ünü oluşturur, ancak damarlara yakınlığı nedeni ile vazomotor sistemin modülasyonunda önemli bir rol oynar(160). PVAT'ın çoğunluğu mezenkimal hücreler, fibroblastlar, endotelial prekürsör hücreler, kan hücreleri ve immün hücreleri içeren stromal vasküler yapının çevrelediği adipositler ve pre-adipositlerden oluşur. Perivasküler adipositler, visseral veya subkutanöz adipositlere göre daha yüksek düzeyde anjiogenik faktör eksprese ederler. PVAT vasküler yatağı koruyucu anti-kontraktıl, anti-inflamatuvar ve anti-proliferatif etkiye sahiptir(161,162).

Obez kişilerde, adiposit hipertrofisi hipoksi, inflamasyon ve oksidatif strese yol açar ve PVAT vazomotor sistemi modüle etme işlevini kaybeder. Obez bireylerde küçük arterlerde PVAT tarafından TNF-alfa salınması, vasküler endotelin-1 (ET-1) düzeyini artırır ve nitrik oksit (NO) salınımını bozar (163).

İmmün ve inflamatuvar hücreleri aktive eden sitokinlerin ve kemokinlerin üretimi ile perivasküler inflamasyon sürekli hale gelir. Bu hücrelerin pulmoner perivasküler tabakalara göç etmesi, PAH hastalarında pulmoner vasküler remodelinge katkıda bulunur (164). Distal pulmoner arterin perivasküler tabakalarında aşırı miktarda perisit bulunması PAH hastalarında doğrudan endotel disfonksiyonu ile bağlantılıdır (165).

İnsülin Direnci

Obezite genellikle artmış insülin direnci ile ilişkilidir (166). Yapılan araştırmalar adipositlerde insülin direncinde artışın, yağ dokusunda pro-inflamatuvar makrofaj birikiminden daha önce meydana geldiğini saptamıştır. Obezite kaynaklı lipolitik aktivite, insülin sekresyonunu ve insülinle uyarılan glikoz alımını önleyerek serbest yağ asitlerinin (FFA) üretimini artırır ve böylece insülin direnci artar (167,168). Dolaşımdaki FFA'lar trigliserid ve glikozun hepatik üretimini artırarak hiperinsülinemiye neden olurlar (168).

Obezitede artan insülin seviyeleri, endotelial hücre proliferasyonunu ve vasküler düz kas hücre migrasyonunu ve hipertrofini destekleyen MAPK(mitogen-activated protein kinaz) sinyal yolunu uyarır (169). Perivasküler adiposit birikimine PVAT'in enflamatuvar yanıtı, vasküler insülin direncinin patogeneğinde rol oynayabilir. Subkutan ve visseral yağ dokusu ile karşılaştırıldığında PVAT, belirli vasküler yataklarda, parakrin veya otokrin şekilde lokal olarak, insülin duyarlılığını etkileyebilecek büyük miktarlarda IL-6, IL-8 ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) salgılar (170,171).

Oksidatif Stres

Bazı enzimler yağ dokusunda süperoksit (O_2^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif oksijen türleri (ROS) üretebilir (172). Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz, çözülmüş NO sentaz, disfonksiyonel mitokondri ve ksantin oksidaz pulmoner hipertansiyonda ROS üretimine neden olurlar(173). NADPH oksidaz enzim ailesi en önemli ROS kaynağıdır ve vasküler remodelingde önemli bir rol oynar. Artan ROS üretimi, azalan antioksidan kapasite veya her ikisi ile birlikte oksidatif stres PAH patolojisine katkıda bulunur. Buna karşılık makrofajlar, pulmoner vaskülatürde büyük miktarlarda O_2^- ve H_2O_2 üreten NADPH oksidazın aktivitesini artırır. O_2^- damarlar üzerinde kontraktıl bir etkiye sahipken, H_2O_2 relaksan bir etki yapar (173,174).

Doğrudan vasküler etkilere ek olarak ROS, vazomotor tonusu akut olarak değiştiren ve vasküler remodelingi kronik olarak etkileyen çeşitli vazoaktif faktörlerin, örneğin ET-1, prostasiklin, tromboksan A2 ve PPAR- γ (peroksizom proliferatör aktive edici reseptör- γ) salınımını da modüle eder. ROS ayrıca PAH patofizyolojisinde yer alan birçok büyüme faktörünün ekspresyonu ve/veya aktivasyonu yoluyla vasküler remodelingi modüle eder (173,175).

3.2.2. Obezitede Kardiyak Komorbid Durumlar

Sol Ventrikül Hipertrofisi (LVH)

Obezite, epikardiyal yağ dokusu ve konsantrik / eksantrik LVH ile ilişkilidir. MRG ile komorbiditenin eşlik etmediği obezitenin konsantrik LVH ile sonuçlandığı açıkça gösterilmiştir (176). Yağ dağılımı SolV'nin yeniden şekillenme fenotipini belirler. Visseral yağ dokusu birikimi konsantrik SolV remodelingi ile sonuçlanır ve periferik (alt vücut) yağ birikimi eksantrikSolV remodelingi ile ilişkilidir (177). Obez hastalarda yağsız vücut kütlesi SolV diyastol sonu büyüklüğünü etkilerken, visseral yağ dokusu miktarı SolV duvar kalınlığını düzenler. Başarılı bariatrik cerrahiden sonra SolV kütlesinin gerilemesi, obezitenin LVH patogenezindeki rolünü doğrular (11).

Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği (HFpEF)

PH, HFpEF'de oldukça yaygındır ve sıklıkla şiddetlidir. Obez HFpEF hastalarında pulmoner kapiller kama basıncı ve intravasküler volüm VKİ ile koreledir(178). HFpEF ve obezite birlikteliği birkaç nedenden ötürü beklenmedik değildir:

(1) Başlangıç SolVdisfonksiyonu ve LVH, aşırı kilolu / obez kişilerde zayıf kişilere göre daha belirgindir.

(2) Obezite, yaş ve hipertansiyona ek olarak, arter sertliğinin önemli bir belirleyicisidir.

(3) Obstrüktif uyku apnesine (OSA) bağlı sempatik aktivasyon ve hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon kardiyak art yük (afterload) ve önyükü (preload)artırma eğilimindedir.

Kısacası, HFpEF genel popülasyonda PH'un önemli bir nedenidir ve obez kişilerde oldukça yaygındır (11).

Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği (HFrEF)

Obezite, klinik kalp yetmezliği gelişimi riskini açıkça artırmaktadır. Bununla birlikte, obezite ve HFrEF arasındaki ilişki halen tartışma konusu olmaktadır (114). Miyokard enfarktüsü veya miyokard enflamasyonunun yokluğunda, normal veya normale yakın EF'si olan obezite-ilişkili eksantrik LVH'den, düşük EF ile eksantrik LVH'ye geçiş tam olarak belgelenmemiştir. Obezitenin kardiyomiyopatisi nadir bir klinik durumdur (179). Bu nedenle, diyabet dahil olmak üzere SolV sistolik disfonksiyonunun diğer nedenlerinin, HFrEF'i obezite ile ilişkilendirmeden önce dışlanması gerekir (11).

3.2.3. Obezitede Pulmoner Komorbid Durumlar

Obstrüktif Uyku Apnesi (OUA)

OUA olan hastaların %60-90'ı obezdir ve OUA prevalansı obezlerde, normal kilolu bireylere göre dört kat daha fazladır (180,181). OUA olan hastalarda tekrarlayan hipoksemik ataklar, kronik sempatik aktivasyona, oksidatif strese, insülin direncine, endotel disfonksiyonuna ve hiperkoagulasyona neden olur (182). Ortalama VKİ'si 32 kg/m² olan OUA hastalarında %20 oranında PH bulunurken, ortalama VKİ'si 37 kg/m² olan OUA hastalarında %47 oranında PH saptanmıştır(11). Sistolik PAB, OUA ile ilişkili PH'lu hastalarda genellikle hafif yüksektir (istirahatte ve egzersiz sırasında sırasıyla 30 ve 50 mmHg). Bununla birliktePH, OUA ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), restriktif akciğer hastalığı ve sol kalp hastalığı gibi ek hastalıkları olan hastalarda daha şiddetli olabilir. OUA olan hastalarda SağVhipertrofisi / dilatasyon prevalansı %12 ila 20 arasında değişmektedir (183). Obezite genellikle sadece hafif PH ve SağV hipertrofisi / dilatasyonu ile ilişkilidir (153).

Geçici hipoksemi atakları pulmoner arterial basıncı sadece geçici olarak artırır. Kalıcı PAB yükselmesi, yalnızca azalmış kemoreseptör duyarlılığı ile ilgisi olmayan gündüz hipoksemisi olan OUA hastalarında bildirilmiştir. KOA'a ek olarak, OUA hastalarında gündüz hipoksemisinin en olası nedeni obezitedir. Torasik ve abdominal duvarda artmış adiposite akciğer hacmini azaltır ve obez hastalarda hafif hipoksemi ile sonuçlanır

(184,185). CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) tedavisi, tekrarlayan hipoksemi / hiperkapni ve asidoz ataklarını hafifleterek OUA'da PH'yi iyileştirir. CPAP kullanımı ile PH'daki iyileşme hafiftir ve PAB azalması sadece birkaç mmHg'dır (17).

Obezite Hipoventilasyon Sendromu (OHS)

OHS, sıklıkla OUA ile ilişkili olan gündüz soruna yol açan bir durumdur. OHS, pulmoner, nöromüsküler veya göğüs duvarı bozuklukları gibi ventilasyonu bozan diğer nedenlerin dışlanmasından sonra, VKİ ≥ 30 kg/m² olan hastalarda alveolar CO₂ basıncı ≥ 45 mmHg olması ile tanımlanan alveolar hipoventilasyonun varlığı ile karakterizedir(186). Özellikle menopoz sonrası kadınlarda OHS prevalansı yüksektir ve bu da progesteronun koruyucu rolü konusunu gündeme getirmektedir (187).

PH, OHS'da OUA'ndan çok daha yaygındır ve SolV dilatasyonu / hipertrofisi gelişme olasılığı OHS'de OUA'dan dokuz kat daha fazladır (188). Genel olarak, PH'nun şiddeti OHS'lu hastalarda hafif veya orta düzeydedir ve ortalama sistolik PAB, 44 ila 64 mmHg arasında değişmektedir. OHS'da PH prevalansı%50-88 arasında değişir, yaşla birlikte artar ve kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir. PH gelişimi hipoksi, hiperkapni ve asidoz ile ilişkilidir. OHS, grup 3 PH'a neden olan en sık obezite-ilişkili pulmoner komorbiditedir(188,189).

Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH)

Obezite ile ilişkili düşük dereceli inflamasyon ve insülin direnci, derin ven trombozu, pulmoner emboli ve KTEPH riskini artırır. Obez hastalar, ilk pulmoner emboli sonrası PH gelişmesi açısından daha risklidir çünkü hareketsiz olma eğilimindedirler ve artmış pıhtılaşma faktörü aktivitesi ve trombosit aktivasyonuna sahiptirler (190). Pulmoner hipertansiyonun ciddi bir formu olan (KTEPH) tedavisiz kaldığında SağV disfonksiyonuna ve mortaliteye neden olabilir(191).

3.3. Pulmoner Arter Sertliği ve Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

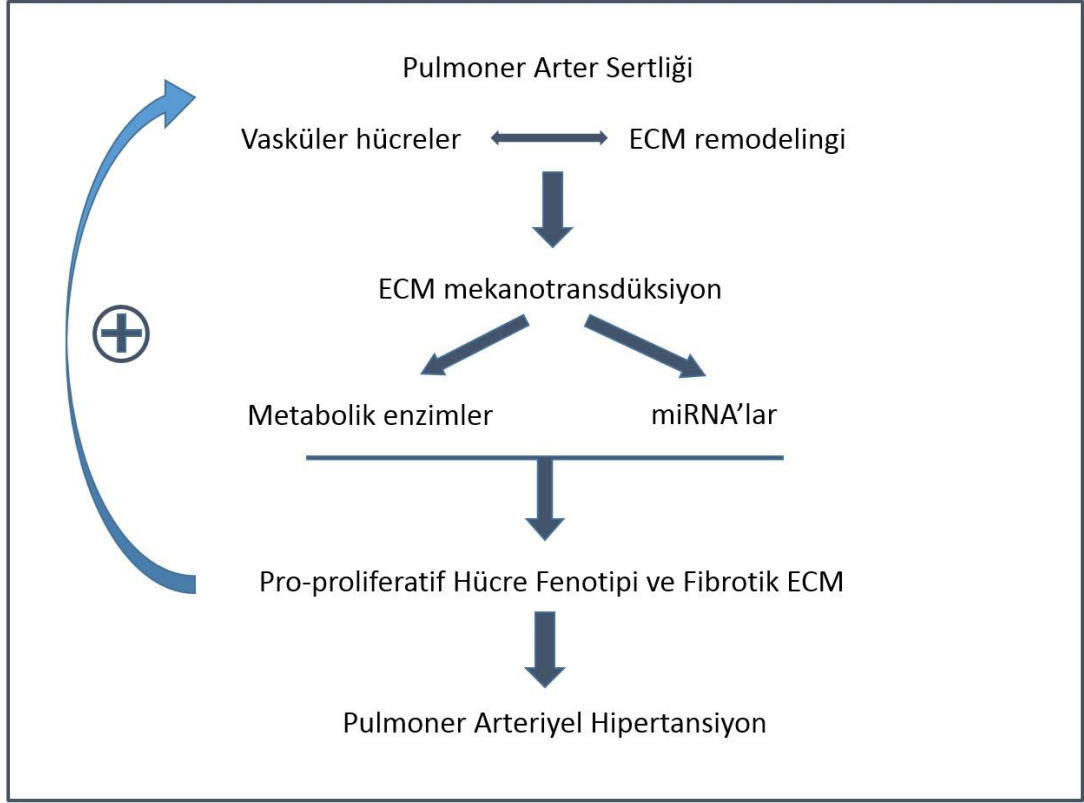
Pulmoner arteriyel sertlik ve sonrasında SağV'de artan yük, pulmoner hipertansiyonun en önemli özelliklerinden biridir. Vasküler sertliğin patofizyolojisi, ekstrasellüler matriksin kompleks ve kendi kendini güçlendirmeye çalıştığı bir remodeling durumudur. Dolaşımdaki inflamatuvar hücreler ve bunların damar duvarındaki hücrelerle etkileşimi, ventriküllerden damarlara yansıyan hemodinamik güçlerin mekanik etkisi bu remodelingde önemli rol oynar. Yapılan çalışmalar ve gözlemler özellikle inflamasyonun vasküler remodeling ve vasküler sertlikte rolü olduğunu desteklemektedir (12).

Ekstrasellüler matriks (ECM) remodelingi ve pulmoner arter sertliği uzun süredir son evre PAH ile ilişkilendirilse de son araştırmalar vasküler sertliğin patogenezin erken aşamalarında meydana gelebileceğini rapor etmektedir. Ayrıca remodelinge uğrayan pulmoner damarlarda endotelial hücreler, düz kas hücreleri ve fibroblastlar arasındaki moleküler etkileşim, ECM sertliğinin PH patogenezinin ilk adımı olabileceğini desteklemektedir(16).

Pulmoner arterlerin mekanik özellikleri, özellikle sertlik, yaşamın belirli bir döneminde spesifik bir damarı oluşturan ECM proteinlerinin bileşimi ve yapısı ile ayrılmaz bir şekilde bağlantılıdır. Damarların ECM'i esas olarak elastin, kollajen, proteoglikanlar ve glikoproteinlerden oluşur ve pulmoner arterlerin yapısında elastin ve kollajen baskındır (192,193). Elastin, pulmoner arterlerinin normal çalışması için kritik olan Windkessel etkisinin altında, damarların deforme olmasına ve daha sonra orijinal şekillerine dönmelerine izin verir. Kollajen ise damar yapısına dayanıklılık, güç sağlar ve hasarı önlemek için deformasyon derecesini sınırlar. Bu ECM proteinlerinin mekanik özellikleri ve bunların pulmoner vasküler sertlik ile ilişkisi araştırmalar ile ortaya konmuştur (193-195). Pulmoner arterlerin remodelingi sıklıkla damar duvarında inflamatuvar hücrelerin biriktiği, elastin yapısının bozulduğu, kollajen birikiminin ve çapraz bağlantılarının arttığı ve damar duvarının kalınlaştığı bir biçimde meydana gelir (194,196).

Pulmoner vasküler yatağın kaybı ve obstrüktif remodeling, pulmoner arteriyel basınç ve pulmoner vasküler direnç artışı ile sonuçlanır. PAH'da pulmoner vasküler remodeling sadece pulmoner arter duvarında farklı vasküler hücrelerin (pulmoner arter düz kas hücreleri, endotel hücreleri, fibroblastlar, myofibroblastlar ve perisitler) birikmesi ile değil, aynı zamanda pre-kapiller arterlerin kaybı ve inflamatuvar hücrelerin abartılı perivasküler infiltrasyonu ile de karakterizedir(197).

Son çalışmalarda vasküler sertlik ve kompozisyondaki değişikliklere yanıt olarak ortaya çıkan hücresel mekanotransdüksiyon ile ilişkili moleküler mekanizmalar aydınlatılmaya başlanmıştır. Hücresel mikro ortamdaki ECM sertliğine özgü mekanik sinyalleri algılamak için birçok farklı şekilde etki gösteren transkripsiyon faktörleri tanımlanmıştır(198,199). Bu transkripsiyon faktörleri aracılığı ile büyüme ve farklılaşma gibi hücre davranışları mekanik sinyallerle modüle edilir. Mekanotransdüksiyon, metabolik faktörler ve miRNA-ilişkili mekanizmalar aracılığı ile ECM remodelingi ve fibrozise yol açar. Oluşan vasküler sertleşme mekanotransdüksiyonu daha fazla uyararak kısır bir döngüye yol açar. Pulmoner arter sertliği ile PAH arasındaki ilişki Şekil 2'de gösterilmiştir(16).



Şekil-2: Pulmoner Arter Sertliği ve PAH ilişkisi

ECM: Ekstrasellüler matriks; miRNA: mikro-RNA (ribonükleik asit)

** Sun W, Chan SY. Front Med (Lausanne). 2018;5:204*

PH, büyük elastik yapıdaki ana, lobar ve segmental pulmoner arterlerin sertleşmesine ek olarak, esas olarak distal muskuler tip arterlerde meydana gelen değişikliklere bağlanabilir(197). Pulmoner arterlerin damar duvarındaki sertleşme, distal pulmoner dallara giden kan akış biçimini değiştirir. Özellikle proksimal vasküler sertlik kan akış pulsatilitesini artırır, distal damar duvarının tüm katmanlarını etkileyebilen bir remodelinge neden olur. Pulmoner hipertansiyonda distal pulmoner arterlerin remodelingi (197,200):

- 1- İntimal kalınlaşma ve konsantrik ve/veya eksantrik fibrozis
- 2- Medial hipertrofi
- 3- Arteriollerin muskularizasyonu
- 4- Advensiyal kalınlaşma ve fibrozis

5- Trombotik ve fleksiform lezyonlar ile karakterizedir.

PH hastalarının önemli bir kısmında pulmoner venöz ve venüler remodeling de görülür(197). KTEPH akciğerlerinde pulmoner ven ve venül anormallikleri yaygın olarak görülür(201). Sklerodermaya bağlı PAH hastalarında sıklıkla PVOD benzeri patoloji mevcuttur(202).

3.3.1.Pulmoner Arter Sertliğinin RV Üzerine Etkisi

Proksimal pulmoner vasküler kompliyans kaybı ve distal pulmoner arter yatağında artan direnç PH'un en önemli özelliklerindendir(203). Pulmoner vasküler yatağın düşük dirençli normal doğası, sertliğe yol açan vasküler histolojik değişikliklere rağmen başlangıçta yüksek basıncı kompanse edebilir. Sonuçta ortaya çıkan artmış yük, pulmoner dolaşımda yeterli perfüzyonun sağlanması için SağV'de adaptif yanıtı neden olur ve remodeling indüklenir (204). Böylece, SağV remodelingi ile kompanse edilen hemodinamik fonksiyon, korunmuş kardiyak debi ve ejeksiyon fraksiyonu sayesinde, klinik olarak hafif ve spesifik olmayan semptomlara neden olur (13). Sonunda, art yükte progresif artış SağV adaptif kapasitesini aşar ve ventrikülo-arteriyel sistem bağlantısı bozulur (14). Spesifik olarak SağV, aşırı basınç yükü nedeniyle dilate olur ve azalmış kardiyak debi, septal düzleşme ve pulmoner arteriyel elastans ile uyumsuz SağV kontraktilesi gibi, ilerleyici veya dekompanse SağV yetmezliğinin iyi bilinen özellikleri ortaya çıkar (13,205).

4. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, bir ultra-sound (yüksek frekanslı ses) tekniğidir. Ultrason probu içinde bulunan piezo-elektrik kristallerinin elektrik akımı ile uyarılarak ses dalgaları oluşturulması sağlanır. Elde edilen ses dalgası dokulara iletilir ve geri dönen/yansıyan dalgalar cihaz tarafından toplanır, belirli bir işlemde geçirilerek karakteristik ekran görüntülerine dönüştürülür. Yetişkin kardiyak görüntüleme için 4-7 MHz aralığındaki ultrason dalgaları kullanılır. Daha yüksek frekanslı ultrason dalgaları çözünürlüğü artırır, ancak doku penetrasyonunu azaltır (206).

Ekokardiyografi, kardiyak görüntüleme amacıyla en sık başvuru alan yöntemlerdendir. Kardiyovasküler hastalık şüphesinde sıklıkla ilk başvuru alan görüntüleme metodudur (207).

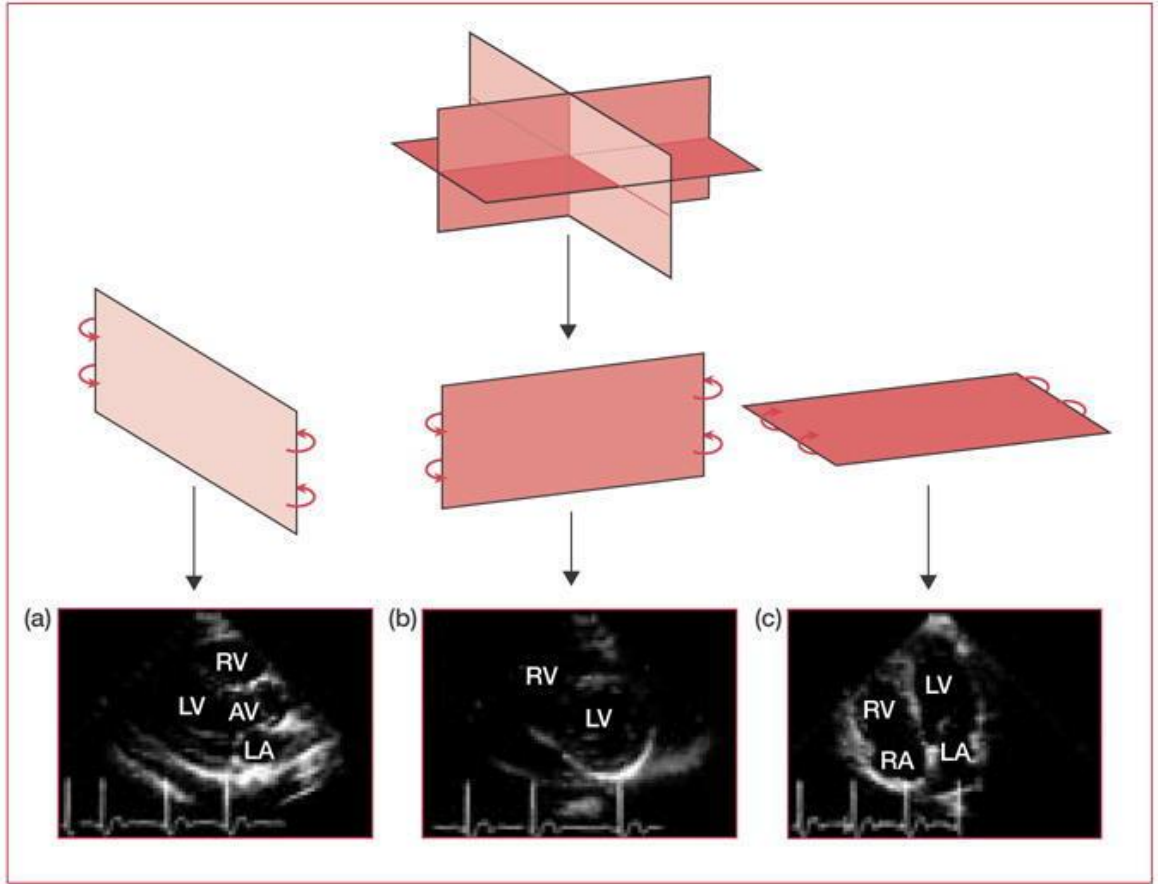
Genellikle perikardiyal efüzyon, erken ventrikül disfonksiyonu, erken kardiyomiyopati ve sessiz kapak hastalığı birçok klinisyen için tespit edilmesi zor bir durumken, bu durumlar EKO ile hızlı bir şekilde teşhis edilebilir (207). Aynı zamanda erken tanı ile daha efektif bir tedavi planlaması yapılabilir. Transtorasik veya transözofageal olarak yapılabilen ekokardiyografik değerlendirme birçok hastalığın tanısında ve takibinde değerli bilgiler sağlar (207,208).

4.1. Ekokardiyografik Değerlendirme Yöntemleri

İki boyutlu (2D), M-mode ve Doppler görüntüleme kardiyak incelemede kullanılan temel ekokardiyografi modaliteleridir. Gelişen teknoloji ile birlikte farklı Doppler görüntüleme yöntemleri ve üç boyutlu (3D) EKO ile daha hassas ölçümler yapılabilmektedir (206,209).

İki Boyutlu Görüntüleme

İki boyutlu görüntüleme EKO görüntülemenin temelini oluşturur ve kalbin belirli bir kesitinin gerçek zamanlı yapısı ve hareketi hakkında bilgi sağlar. Anormal anatomiye veya yapıların anormal hareketini tespit etmek için kullanılır. Parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen ve apikal pencere en yaygın olarak kullanılan inceleme yöntemleridir (Şekil 3'te gösterilmiştir). Subkostal ve suprasternal görüntüler de yaygın olarak kullanılabilir (206,210).



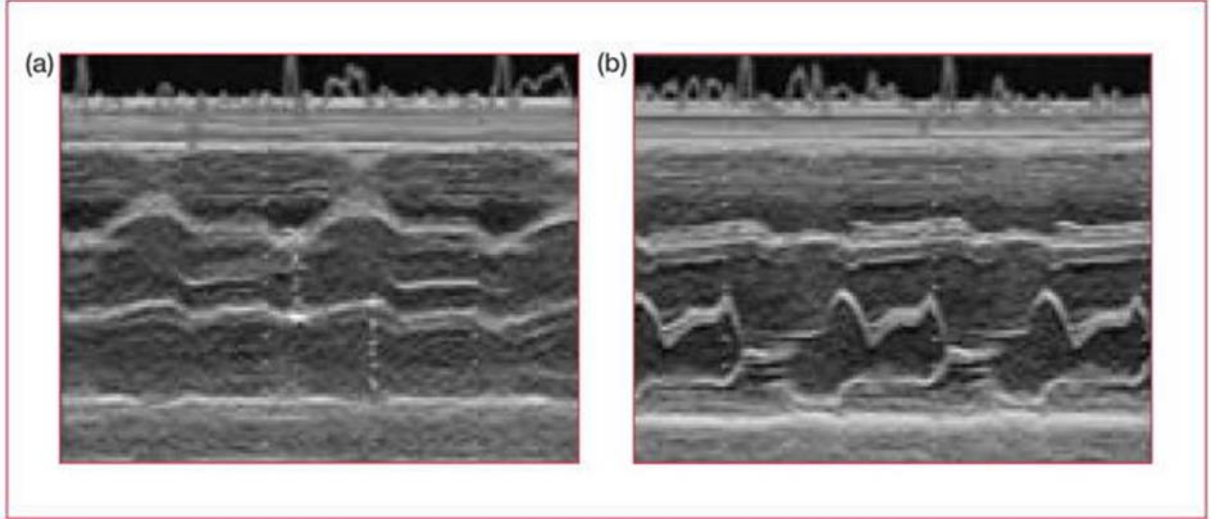
Şekil-3: 2D Ekokardiyografide kullanılan görüntüleme pencereleri

(a) Parasternal uzun eksen; (b) Parasternal kısa eksen; (c) Apikal

RV: Sağ ventrikül; LV: Sol ventrikül; RA: Sağ atrium; LA: Sol atrium;
AV: Aort kapağı

M-mod Görüntüleme

Tek boyutlu görüntü sağlayan M-mod EKO, daha hassas ölçümler için kullanılır (Şekil 4'te örnek verilmiştir). Daha iyi çözünürlük sağlanabilir, çünkü odağımız iki boyuttan sadece bir tanesidir (206). M-mod görüntüleme, parasternal uzun eksen ve parasternal kısa eksen pencerelerinden çalışılır. Sağ ventrikül ile ilgili yararlı bilgiler sağlamasına rağmen sınırlılıkları çoktur ve SağV değerlendirilmesinde çok kullanışlı değildir (211).



Şekil-4: M-mod ekokardiyografi görüntüleme örnekleri

a) Aort ve sol atrium, (b) mitral kapak

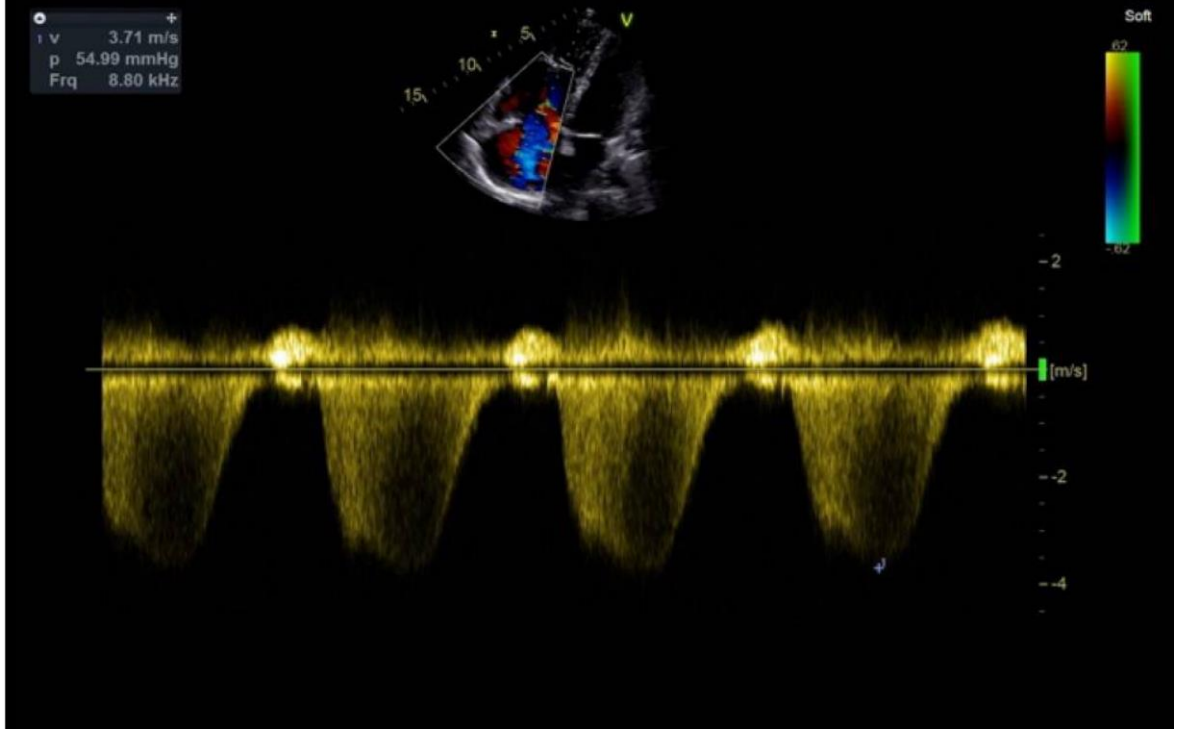
Doppler Görüntüleme

Kardiyak yapıların ve damarların içinden geçen kan akımının yönü ve hızı Doppler EKO aracılığıyla ölçülebilmektedir. Doppler görüntülemesinde, eritrositlere iletilen ve yansıyan ses dalgaları arasındaki frekans değişimi karşılaştırılarak kan akımının hızı ve yönü hesaplanabilmektedir. Doppler etkisi, adını ünlü fizikçi Christian Andreas Doppler'den almakta olup, dalga özelliği gösteren herhangi bir fiziksel cismin, frekans ve dalga boyunun hareketli (uzaklaşan veya yaklaşan) bir gözlemci tarafından farklı zaman veya konumlarda farklı şekillerde algılanması olayıdır (206,212). Kardiyak görüntülemesinde genellikle üç farklı Doppler yöntemi kullanılır.

Continuous Wave - CW (Devamlı Akım) Doppler

Ultrason sinyalleri sürekli bir şekilde transduserden gönderilir ve yansıyan dalgalar toplanır. Bu sinyalleri gönderen ve yansıyan sinyalleri algılayan, yan yana bulunan iki ayrı kristaldir (213). CW Doppler hassastır, ancak ultrason sinyalinin tüm uzunluğu boyunca hızı ölçtüğü için spesifik bir derinlik belirlenemez ve hız ölçümleri lokalize edilemez. CW Doppler ile çok yüksek velositelerle inceleme yapılabilir. Kapak darlığı veya yetersizliğinin

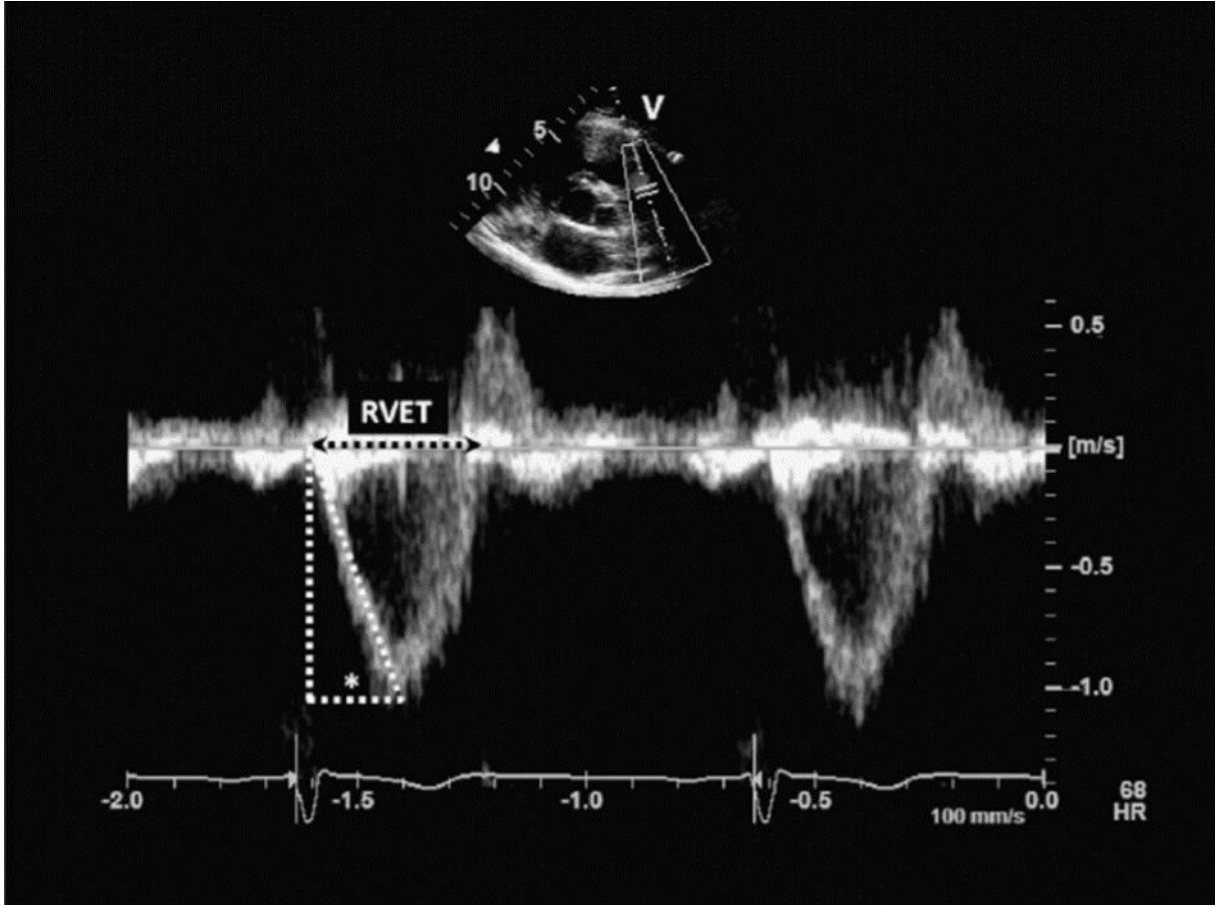
şiddetini tahmin etmek için kullanılır (206,213). Şekil 5'te örnek bir CW Doppler görüntüsü verilmiştir (214).



Şekil-5: Şiddetli triküspid yetmezliği olan bir hastanın CW Doppler görüntüsü

Pulse Wave - PW (Vuru Akım, Nabızlı) Doppler

Doppler sinyalleri gönderildikten sonra, yeni bir sinyal göndermek için, yansıyanların transdusere ulaşmasını beklenir. PW Doppler belirli bir doku derinliğindeki küçük bir alanda kan akış hızını ölçme ihtiyacı nedeniyle geliştirilmiştir (215). Bu yüzden PW Doppler temel olarak kalbin spesifik kısımlarında, düşük velositeli akımları saptamada kullanışlıdır. Ventrikül içi akış paternleri, intrakardiyak şantları değerlendirmek ve kapak açıklıklarındaki kan akışının kesin ölçümlerini yapmak için kullanılır (206,213). Şekil 6'da örnek bir PW incelemesi gösterilmiştir (216).



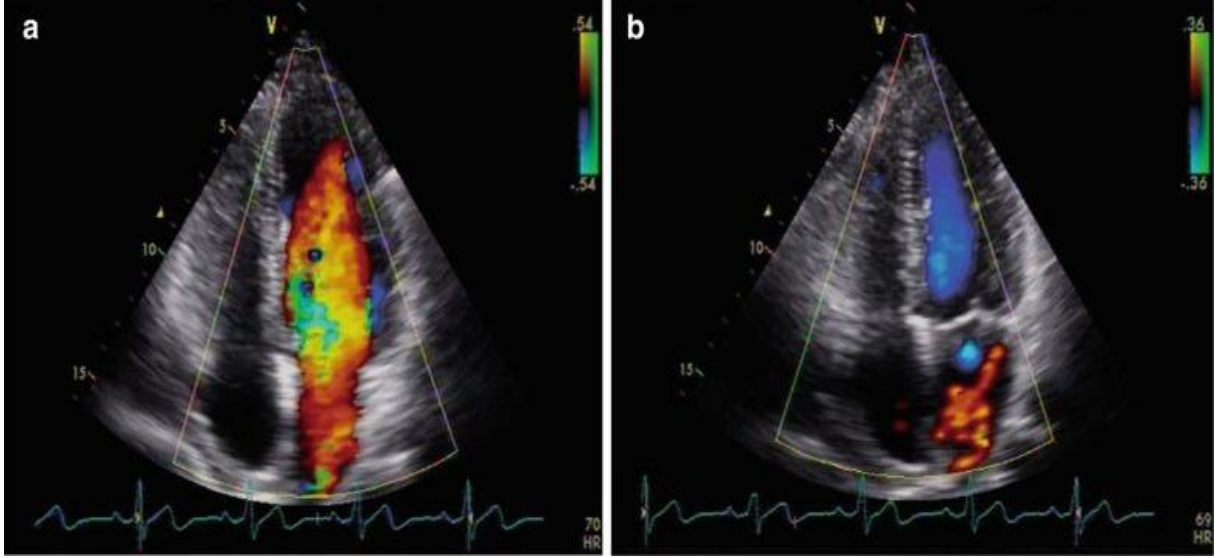
Şekil-6:Pulmoner arterin PW incelemesi

RVET: Sağ ventrikül ejeksiyon zamanı

Renkli Akım Doppler Görüntüleme

İki boyutlu görüntülemelerde, görüntünün bir bölümünü belirli kurallar çerçevesinde renklendirmek için kan akış hızının ve yönünün ölçümleri kullanılır (Şekil 7'de mitral kapağa ait renkli akım görüntüsü verilmiştir) (206,210). Temelde PW Doppler görüntüleme prensibine dayanır. Kan akımı kırmızı, mavi veya yeşil olmak üzere üç renkte veya bu renklerin kombinasyonları şeklinde görüntülenmektedir. Geleneksel olarak, transdusere doğru akım kırmızıdır, transduserden uzaklaşan akım mavidir ve daha yüksek hızlar daha açık tonlarda gösterilmiştir. Türbülanslı akışın gözlemlenmesine yardımcı olmak için, rengin değişim gösterdiği (genellikle

yeşil) bir eşik hızı vardır. Bu durum, türbülanslı akış bölgesinde mozaik bir paterne yol açar ve regürjitan akış için hassas taramayı mümkün kılar (210,213).



Şekil-7: Mitral kapağın a) diyastol ve b) sistol sırasında renkli akım görüntüsü

Spektral Doppler Ekokardiyografi

Spektral Doppler ekokardiyografi, kan akışı özellikleri, yönü ve hızları ve türetilmiş basınç gradyanları dahil olmak üzere kardiyovasküler hemodinamiğin nicel olarak belirlenmesini sağlar. Dolaşımdaki eritrositlere iletilen ve yansıyan dalga boylarındaki değişiklikler hızlara çevrilir. Spektral Doppler ekokardiyografide hem CW hem de PW Doppler görüntülemeye faydalanılır (209,217). Atım hacminin, kardiyak debinin ve intrakardiyak şant hacminin ölçülmesini sağlar. Ayrıca, kalp kapakçıklarının spektral Doppler incelemesi, geçiş hızının, valvüler gradyanların ve kapak alanlarının hesaplanmasına ve varsa darlığın derecelendirilmesine izin verir (218).

Doku Doppler Ekokardiyografi

Miyokardiyal kontraksiyon hızının ölçülmesini sağlayan hassas ve güvenilir bir yöntemdir. Konvansiyonel Doppler görüntülemenin aksine miyokard hareketiyle oluşan düşük hızlı ve yüksek amplitüdü sinyallerin saptanmasına olanak verir. Bununla birlikte yüksek kare hızları gerektirir, açığa bağlıdır ve aktif segmentin bitişiğindeki pasif segment hareketini birbirinden ayırt edemez (219,220). Doku Doppler EKO SolVsistolik fonksiyonunu ve koroner arter hastalığını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (221,222). Bu yöntemle belirlenen sistolik velosite, LVEF (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu) ile iyi korelasyon göstermektedir. Diyabet, hipertrofik kardiyomiyopati ve valvuler hastalık gibi subklinik SolV disfonksiyonu yapan durumların saptanmasında kullanışlıdır (209). Doku Doppler EKO SolVdiyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde önemli bir bileşendir. Çünkü kardiyak debiden bağımsız olarak SolV relaksasyonunun ölçülmesine olanak verir. Sol ventrikül end-diyastolik basıncı, diyastolik fonksiyonun önemli bir göstergesidir ve uzun dönem kardiyovasküler sonuçlarla ilişkilidir (209,223).

Strain Ekokardiyografi

Miyokardiyal *strain*, bir miyokard segmentinde yüzde olarak orijinal uzunluğuna oranla meydana gelen değişimi ölçerek miyokardiyal doku deformasyonunu değerlendirir, global ve segmental miyokard mekaniği hakkında değerli bilgiler sağlar. Pozitif *strain*, ventriküler diyastol sırasında miyokardiyal uzamayı gösterirken, negatif *strain*, sistol sırasında miyokardiyal kısalmayı gösterir (209). *Strain rate*, doku deformasyonunun meydana gelme hızını tanımlar (219). *Strain* görüntüleme, spektral Doppler kullanarak ölçülen LVEF ve diyastolik parametreler gibi geleneksel değerlendirmelere göre miyokard fonksiyonunun daha hassas ve tekrarlanabilir bir ölçümü olarak kabul edilir (224).

Miyokardiyal *strain* görüntüleme ilk olarak Doppler hız görüntülemenin bir uzantısı olarak geliştirilmiştir. Renkli doku Doppler EKO ile yüksek kare hızları ve yüksek zamansal çözünürlük kullanılarak Doppler hız verilerinden

strain ve *strain rate* hesaplanabilir (225). Bununla birlikte, Doppler görüntülemenin açığa bağımlılığı göz önüne alındığında, bu yaklaşımla sadece longitudinal *strain* ölçülebilir ve miyokard deformasyonunun diğer bileşenleri hakkında çok az bilgi elde edilebilir. Son zamanlarda geliştirilen speckle-tracking(benek takibi) ekokardiyografi, açıdan bağımsız olan ve dolayısıyla miyokardiyal deformasyonun daha kapsamlı değerlendirmesine izin veren bir tekniktir (225,226). Subklinik miyokard disfonksiyonunun saptanması, LVEF'nin belirlenmesi, SolVkontraktıl fonksiyonunu iyileştiren tedavilere yanıtın takibinde, akut koroner olayların takibinde, SağV fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilir (225).

Stres Ekokardiyografi:

Fiziksel egzersiz veya farmakolojik stres etkenlerinin neden olduğu artmış oksijen ihtiyacı sırasında miyokardın görüntülenmesini sağlar. Stres EKO, istirahatte normal olarak değerlendirilebilecek segmentlerdeki bölgesel duvar hareketi anormalliklerini provoke ederek miyokardiyal iskemi ve disfonksiyon tanısında destek sağlar. Koşu bandı, el bisikleti veya farmakolojik olarak dobutamin kullanılabilir. Şüpheli veya latent koroner arter hastalığının saptanmasında, iskeminin takibinde, koroner akım rezervinin değerlendirilmesinde ve miyokard perfüzyonunun saptanmasında önemli bir araçtır(227,228).

Kontrast Ekokardiyografi

Ekokardiyografi sırasında kontrast madde kullanılması miyokardiyal fonksiyon ve yapının daha iyi değerlendirilmesine katkı sağlayabilir. Kontrast EKO özellikle iki boyutlu görüntülemesi suboptimal olan hastalarda SolVsistolik fonksiyonlarının ve segmental duvar-hareket analizinin daha doğru değerlendirilmesine de olanak verir (209,229).

Üç boyutlu (3D) Ekokardiyografi

İki boyutlu ekokardiyografik görüntülerin birçok düzlemde üst üste eklenmesiyle oluşturulan gelişmiş bir tekniktir. Üç boyutlu EKO ile birlikte kalbin geometrik yapısı, endokardiyal değerlendirme gibi uzun süredir var

olan zorluklar ortadan kaldırılmıştır. Sol ventrikül hacmi ve kütlesi, kompleks bir şekle sahip olan SağV değerlendirilmesinde 3D EKO değerli bilgiler sağlamaktadır. Ancak düşük kare hızları, değişken kalp hızları ve nefes alıp verme sırasında oluşan artefaktlar bu tekniğin kısıtlılıklarını oluşturmaktadır (209,230).

4.2. Ekokardiyografi ile PAS Ölçümü

PH'da transtorasik ekokardiyografi ilk tanısal değerlendirmenin önemli bir parçasıdır ve hem sistolik hem de diyastolik performansı değerlendirebilen kapsamlı bir tetkik olarak işlev görmektedir (15). Doppler ekokardiyografi, kapak durumu, diyastolik fonksiyon ile debi ve basınç parametrelerini karakterize etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. *Strain*-deformasyon analizisıklıkla proksimal pulmoner kanaldaki sertliği değerlendirmek ve SağV'deki kasılma değişikliklerini değerlendirmek için kullanılır (12).

Pulmoner arteriyel sertlik Doppler ekokardiyografi veya MRG kullanılarak non-invaziv değerlendirme ile kolayca elde edilebilir (231). Ekokardiyografi ile PAS hesaplanmasında, parasternal kısa eksen görüntüde, pulmoner kapak anulusunun bir cm distalinde olacak şekilde pulmoner arter içine odaklanan P-Wave Doppler trasesinden akselerasyon zamanı hesaplanır. Doppler trasesinden elde edilen maksimal sistolik sapma (MSS) sıklığının akselerasyon zamanına oranı ile PAS hesaplanır (232).

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Etik Kurul İzni

Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 29/01/2019 tarihli 2019-2/18 karar numarası ile onaylanmıştır. Çalışmamız Helsinki Bildirisi, İyi Klinik Uygulamalar ve İyi Laboratuvar Uygulamalarına uygun şekilde gerçekleştirildi.

2. Çalışmanın Özellikleri ve Hasta Seçimi

Çalışma prospektif, vaka kontrollü, tanımlayıcı bir çalışma şeklinde planlandı. Çalışmaya 15/03/2019 ile 15/09/2019 tarihleri arasında kardiyoloji veya endokrinoloji polikliniklerine başvuran, detaylı anamnez değerlendirme ve fizik muayene sonrasında çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan kişiler alındı. Bireylere çalışma hakkında bilgilendirme yapıldı. Sonrasında aydınlatılmış onamı alınan kişiler ile çalışma gerçekleştirildi. Çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun 100 obez birey ve 50 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi.

3. Çalışmanın Dahil Edilme Kriterleri

Hastalar:

- 1- 18 yaş üzeri olmak
- 2- Vücut kitle indeksi (VKİ) 30 kg/m² üzerinde olmak
- 3- Çalışmaya katılmayı kabul edip gönüllü onam formunu imzalayanlar
- 4- Sağ ventrikül fonksiyonlarını etkileyebilecek herhangi bir hastalık, medikasyon öyküsü veya sigara öyküsünün saptanmamış olması

Kontroller:

18 yaş üzeri obez olmayan sağlıklı bireyler

4. Çalışmanın Dışlama Kriterleri

- 1- Düşük kalitede ekokardiyografik görüntüsü olanlar
- 2- Kalp yetersizliği veya koroner arter hastalığı öyküsü, atriyal fibrillasyon, sol dal bloğu ve diğer aritmiler, ciddi kapak hastalığı, pozitif stres testi, bölgesel duvar hareketi anormallikleri, kanser, Diabetes Mellitus, hepatik, renal veya solunum yolu hastalıkları öyküsü olanlar

5. Çalışmanın Yöntemi

Dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan 100 obez birey ve 50 sağlıklı kontrolle çalışma gerçekleştirildi. Katılımcıların anamnezi, fizik muayenesi, özgeçmiş ve soy geçmiş özellikleri kaydedildi. VKİ'nin hesaplanması için boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Ek olarak tüm katılımcıların bel çevresi ölçüldü. Obez bireylerin daha önce istenmiş olan laboratuvar bilgilerinden üre, kreatinin, açlık kan şekeri, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, total kolesterol, Hb, HbA1c, AST, ALT ve TSH seviyeleri kaydedildi.

Tüm katılımcılar standart transtorasik ekokardiyografi ölçümlerinde 2D, M-mode, Pulsed Wave (PW) Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi yöntemleri kullanıldı. Ek olarak 20 obez birey ve 50 sağlıklı kontrolde *strain* ekokardiyografi ile değerlendirme yapıldı. 3D *strain* görüntüleme doğru ölçüm için yüksek görüntü kalitesi gerektirdiğinden, *strain* ölçümleri ekojenitesi iyi olan 20 obez bireyde değerlendirildi.

5.1. Transtorasik Ekokardiyografik Değerlendirme

İşlem öncesinde katılımcılar sırt üstü pozisyonda yeterli dinlenme süreleri tanındıktan sonra "Vivid E95, General Electric (Seri No: CISPR11) cihazıyla "Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti" kılavuzundaki esaslar doğrultusunda değerlendirildi. Veriler 1,4 – 4,6 MHz prob kullanılarak sol lateral dekübit ve sırt üstü pozisyonda parasternal, apikal ve subkostal pencerede uygun frame hızında görüntüler kaydedildi. Elde edilen görüntüler ekspiryum sonunda üç ardışık atım boyunca standart M-mode, iki boyutlu,

renkli akım, Pulsed Wave Doppler ve doku Doppler yöntemleri ile değerlendirildi. Katılımcıların kayıtları alındıktan sonra tüm ölçümler off-line olarak "EchoPAC" yazılımı kullanılarak "Amerikan Ekokardiyografi Derneği" erişkin rehberleri doğrultusunda gerçekleştirildi (233).

Konvansiyonel ekokardiyografik değerlendirmede standart 2D, M-mode, Doppler ve doku Doppler inceleme ile sol atriyum çapı (LA çap), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVES çap), SolVdiyastol sonu çapı (LVED çap), interventriküler septum (IVS) kalınlığı, arka duvar kalınlığı, SolVejeksiyon fraksiyonu (LV EF, apikal dört boşluk incelemede Simpson yöntemi ile) Diyastolik disfonksiyon parametreleri (mitral erken doluş ve geç doluş [E ve A dalgası]), kapak yetersizlik akımları, RA ve RV boyutları ve pulmoner arter çapı ölçüldü.

5.1.1. Sağ kalp boşluklarının değerlendirilmesi

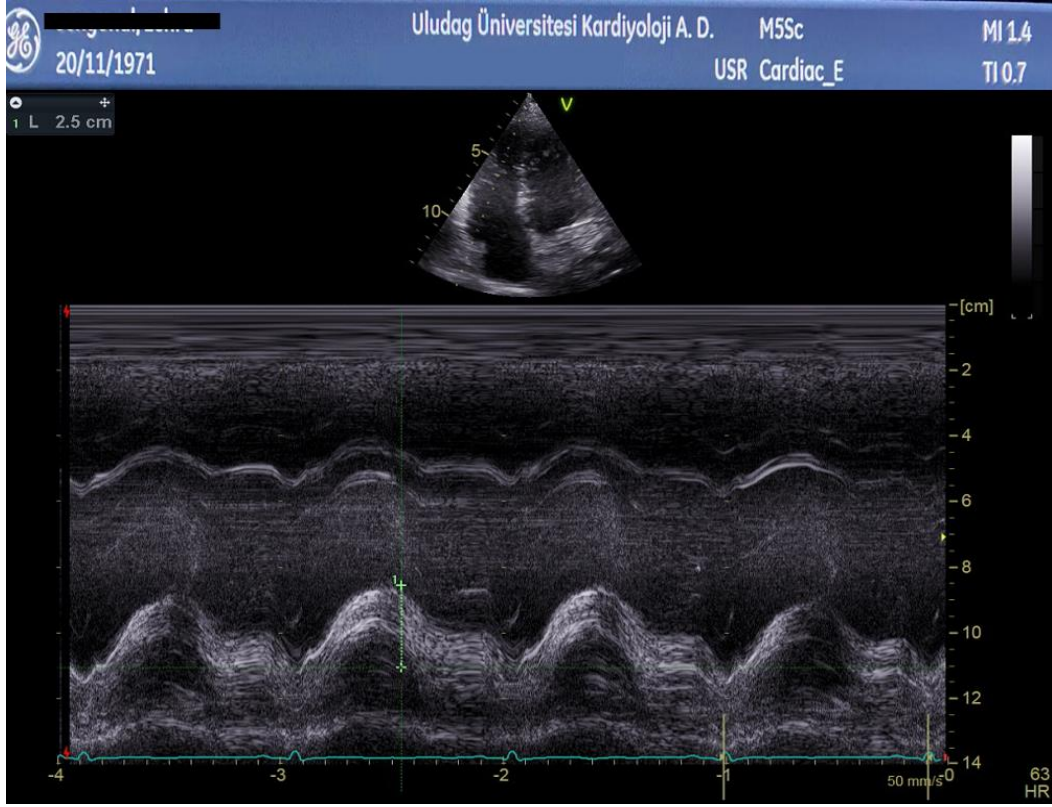
A- Sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi

Sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde SağVmiyokard performans indeksi (RV MPI), SağVtriküspid anüler plan sistolik hareketi (TAPSE), SağVfraksiyonel alan değişimi (RV FAC) ve doku Doppler ile değerlendirilen triküspid S' dalgası kullanıldı.

1. Triküspid anüler plan sistolik hareketi (TAPSE)

Sağ ventrikül sistolü sırasındaki longitudinal kısalmanın klinik önemi bulunmaktadır. Bu kısalmayı temsil eden TAPSE M-mode ekokardiyografi ile kolayca değerlendirilebilmektedir. 17 mm altındaki TAPSE değerlerinin SağVdisfonksiyonuna işaret ettiği ifade edilmektedir(233).

TAPSE ölçümünde, apikal dört boşluk görüntüde triküspid anüler düzlem sistolik hareketi triküspid anulusun lateral serbest duvar ile birleştiği noktadan sistolik ve diyastolik fazlar arasındaki mesafe ölçülerek elde edildi (Şekil 8).

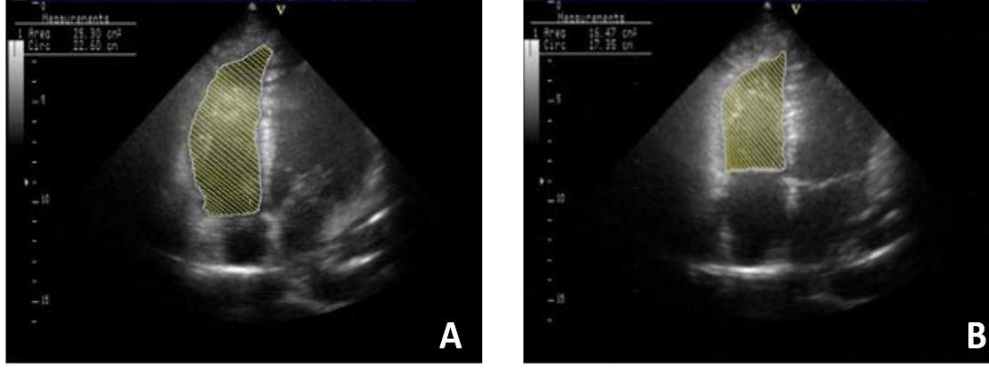


Şekil-8: M-mode görüntülemeye, apikal dört boşluk pencerede TAPSE hesaplaması

2. Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi (RV FAC)

Sistolik fonksiyonlar hakkında güvenilir bilgiler sağlamaktadır. RV FAC ölçümünde diyastol sonu ve sistol sonu alan hesapları kullanıldı. SağVdiyastol sonu alandan sistol sonu alanın çıkarılarak diyastol sonu alana bölünmesinin 100 ile çarpımı ile hesaplanmaktadır. RV FAC değerinin %35 üzerinde olması normal SağVfonksiyonunu yansıtmaktadır (Şekil 9).

$$RV FAC = [(RV \text{ diyastol sonu alan} - \text{sistol sonu alan}) / \text{diyastol sonu alan}] \times 100$$

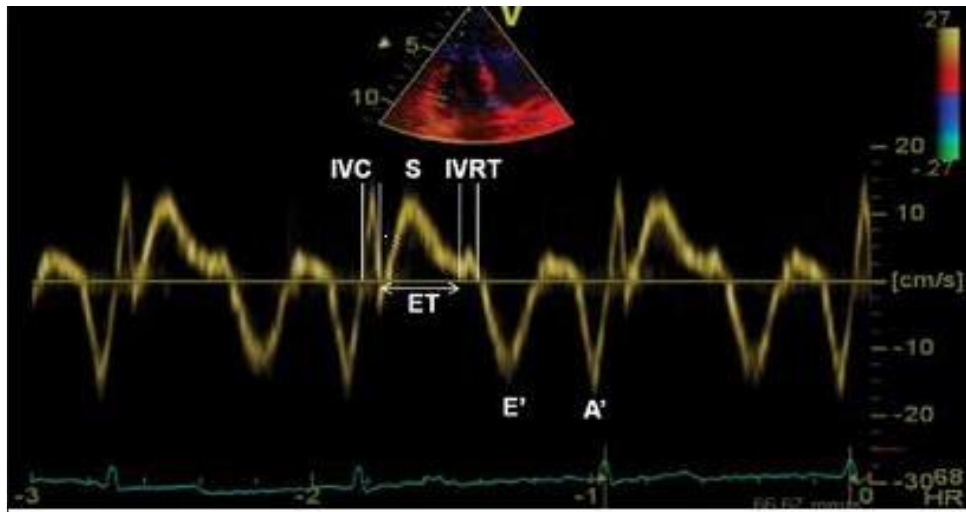


Şekil-9: RV FAC analizi

(A-Sağ ventrikül diyastol sonu alan, B-Sağ ventrikül sistol sonu alan)

3. Sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi (RV MPI)

Tei indeksi olarak da isimlendirilen RV MPI SağV fonksiyonlarıyla ilişkilendirilen diğer bir parametredir. RV MPI önyük ardyük ve kalp hızından bağımsızdır. PW doku Doppler ile RV MPI, izovolumik kontraksiyon zamanı ve relaksasyon zamanının toplamının ejeksiyon zamanına bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Bir diğer yöntem ise triküspid kapak kapanma-açılma zamanından SağVejeksiyon zamanı çıkarılıp, SağVejeksiyon zamanına bölünerek elde edilmektedir (234). Çalışmamızda $RV=IVCT + IVRT /$ ejeksiyon zamanı formülüyle hesaplandı (Şekil 10).

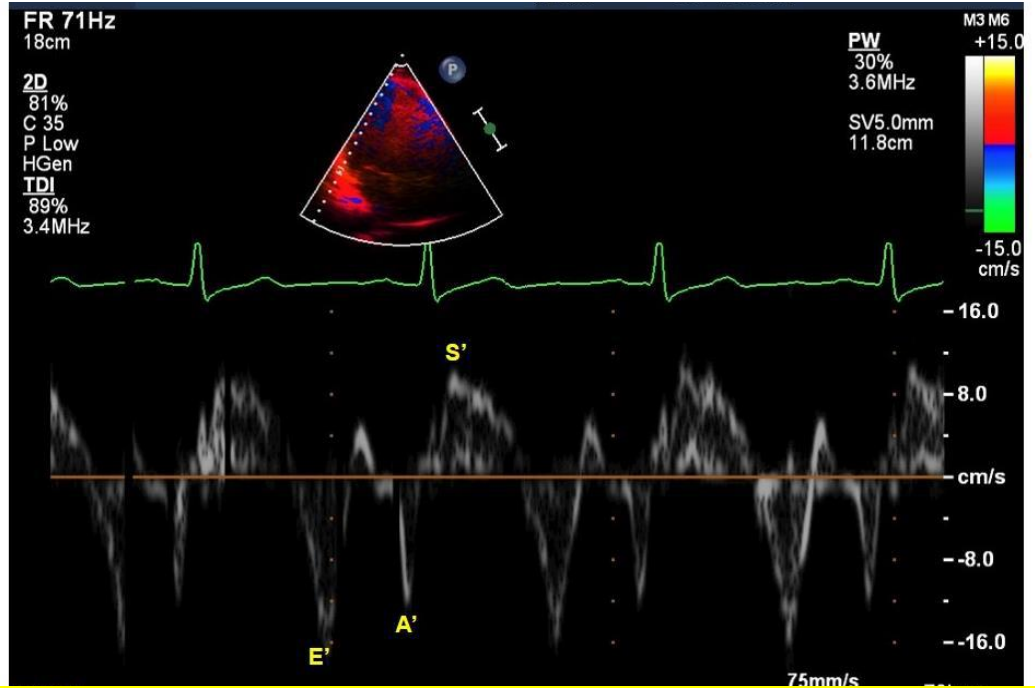


Şekil:10: Doku Doppler ile RV-MPI hesaplanması

(IVRT; izovolumik relaksasyon zamanı, IVC; izovolümik kontraksiyon)

4. Triküspid S' dalgası

Sağ ventrikül serbest duvar bazalinden Pulsed Wave Doppler yöntemi ile sistolik hız ölçümü yapılarak S', e' ve a' değerleri elde edildi. S' dalgası sistolik velositeyi temsil ettiği için SağV'nin longitudinal fonksiyonunu hakkında bilgi sağlamaktadır (235).



Şekil 11. Triküspid S' dalgasının ölçümü

B- Sağ ventrikül diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi

Sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde Pulsed Wave Doppler ve doku Doppler yöntemleri kullanıldı. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde Triküspid E dalga hızı, A dalga hızı, E/A oranı, e', a', E/e' oranı, SağV izovolümik kontraksiyon zamanı (IVCT) ve SağV izovolümik relaksasyon zamanı (IVRT) ve izovolümik akselerasyon (IVA) değerleri tercih edildi.

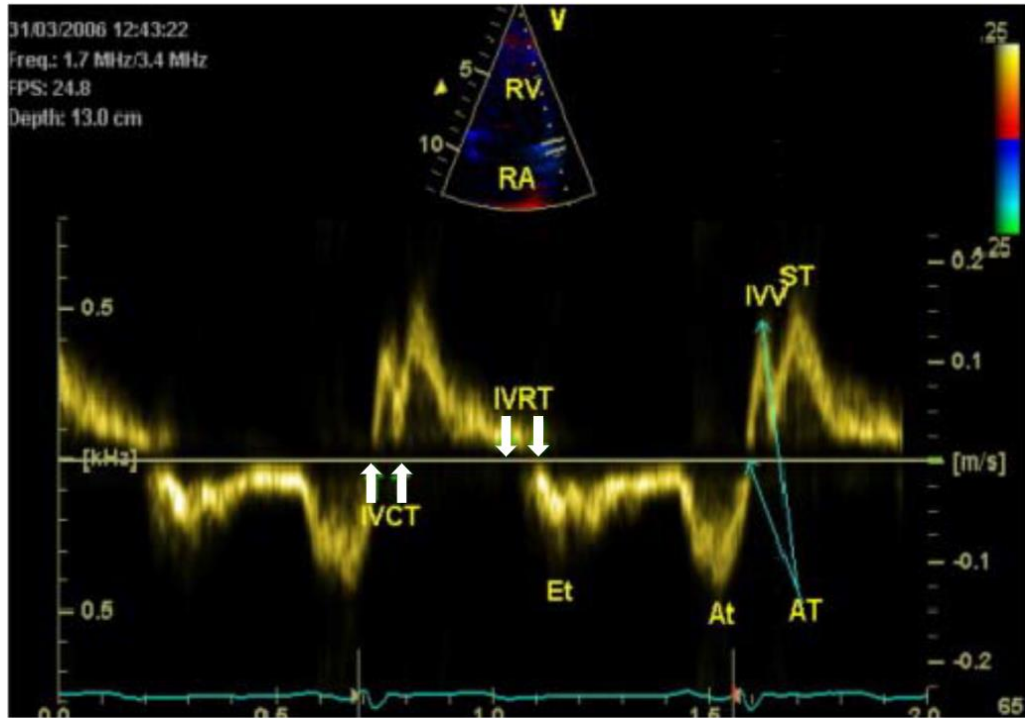
İzovolümetrik Akselerasyon zamanı, relaksasyon zamanı ve kontraksiyon zamanı

Doku Doppler ile belirlenen triküspid kapak anular izovolümik miyokardiyal akselerasyonun (IVA) SağV fonksiyonlarının

değerlendirilmesinde güvenilir bir parametre olduğu görülmüştür. IVA'nın kısalması SağV disfonksiyonunun erken belirteçleri arasında olduğu görülmüştür (236,237). Çalışmamızda IVA, R dalgasının pikinden hemen önce ortaya çıkan ve doku Doppler trasesinde, sistolik dalganın önünde yer alan dalganın maksimum hızının (İVV) zirve hıza ulaşmaya kadar geçen zaman aralığına (AT) bölünmesiyle hesaplandı:

$$IVA = IVV/AT$$

Sağ ventrikül için aynı zamanda ejeksiyon zamanının sonu ve e' dalgasının başlangıcı arasındaki süre olarak tanımlanan izovolümik relaksasyon zamanı (IVRT) ve a' dalgasının sonu ile ejeksiyon zamanının başlangıcı arasındaki süre olarak tanımlanan izovolümik kontraksiyon zamanı (IVCT) ölçüldü (Şekil 12).



Şekil-12: Doku Doppler tekniğiyle IVA'nın hesaplanması

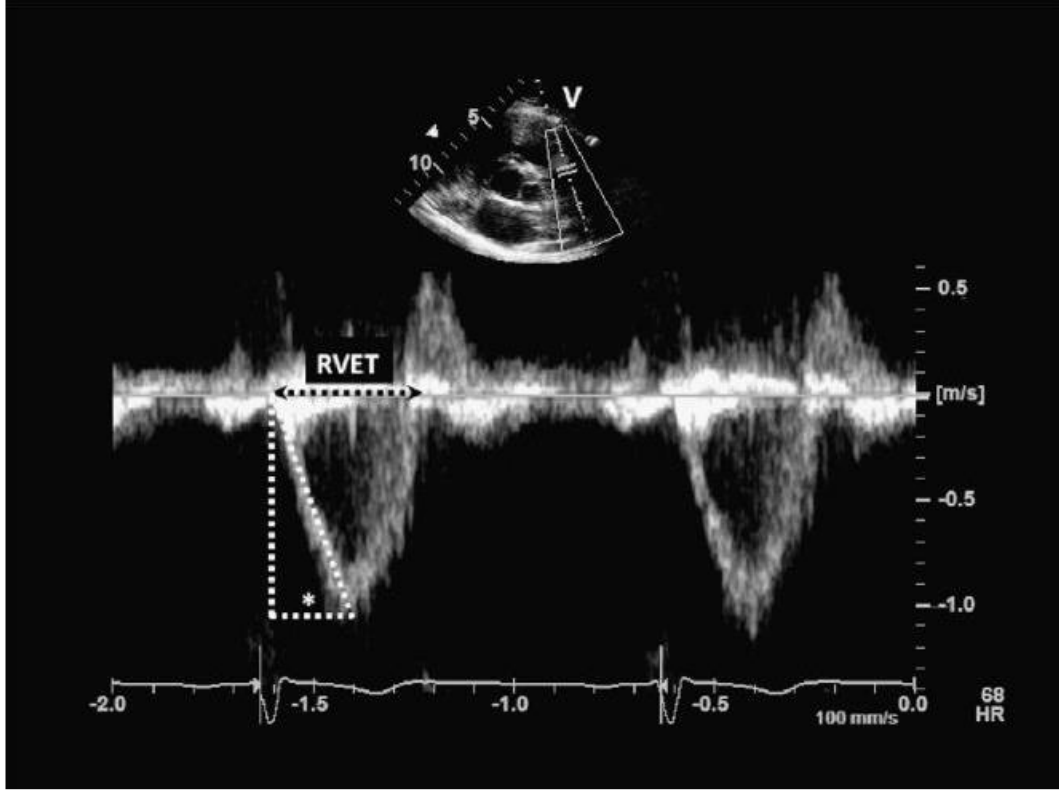
5.1.2. Hemodinamik Değerlendirme

Pulmoner arter basıncının ölçümü

Pulsed Doppler yöntemi ile SağVserbest duvar bazaline ve septum bazaline yerleştirilen alandan sistolik hız ölçümü yapılarak S', e' ve a' değerleri elde edildi. Sürekli Doppler ile triküspid regürjitasyon hızı (TRV) ölçüldü. Basitleştirilmiş Bernoulli denklemi ($P=4 \times TRV^2$) ile triküspid kapaktan sistolik basınç gradyanı hesaplandı. Hesaplanan değer ile vena cava inferior çapı ve venin solunum sırasındaki değişkenliği göz önüne alınarak hesaplanan sağ atriyum basıncı toplanarak sPAB değeri elde edildi ($sPAB = 4 \times TRV^2 + \text{tahmini sağ atriyum basıncı}$).

Pulmoner arter akselerasyon zamanı

Pulmoner arter akselerasyon zamanı; pulmoner kapaktan alınan SağVejeksiyon süresinin başlangıç hızı ve pik hızı arasındaki süre şeklinde hesaplandı (Şekil 13). Sağlıklı bireylerde akselerasyon zamanının 100ms üzerinde olması beklenmektedir. Düşük değerler pulmoner arter hastalıklarıyla ilişkilendirilmiştir (238).



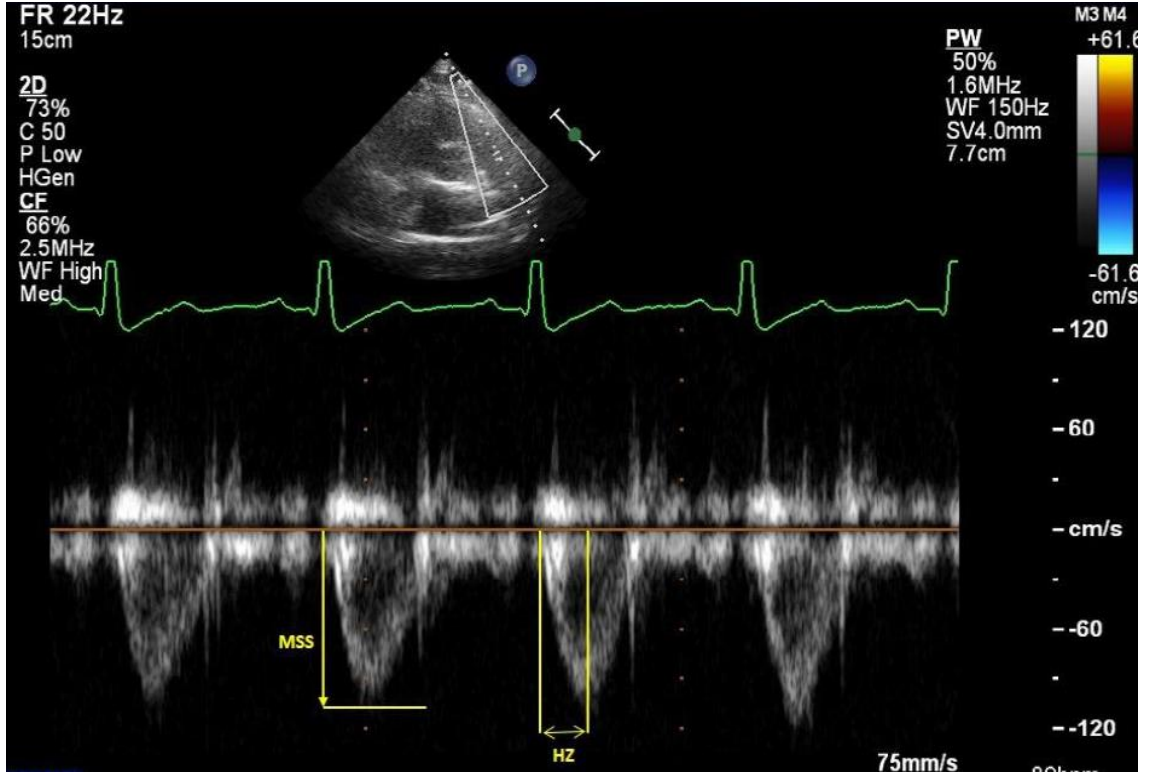
Şekil-13: Pulmoner arter akselerasyon zamanının değerlendirilmesi

(*Yıldız akselerasyon zamanının ölçümünü göstermektedir. RVET; sağ ventrikül ejeksiyon zamanı)

Pulmoner arter sertliğinin değerlendirilmesi

Pulmoner arter sertliği sağ kalp kateterizasyonu ve kardiyak MR ile değerlendirilebilmektedir. Pahalı olan bu yöntemlerin aksine transtorasik ekokardiyografi ile PAS ölçümleri yapılabilmektedir. Çalışmamızda Doppler ekokardiyografi ile parasternal kısa aks görüntüde, örneklem hacmi pulmoner arter annulusunun 1 cm distalinde olacak şekilde, 100 mm/sn hızında Doppler frekans shifti, akselerasyon zamanı, maksimal akım hızı, hız zaman integrali kaydedildi. Ölçümlerde kardiyak ve respiratuvar döngülerin etkisini önlemek için her parametre için yedi ardışık Doppler akım trasesi kaydedildi. Pik sistolik frekans shiftinin akselerasyon zamanına oranıyla PAS hesaplandı (239) (Şekil 14).

$$PAS \text{ (kHz/sn)} = \text{pulmoner akımda maksimal frekans kayması} / \text{akselerasyon zamanı}$$



Şekil-14: PAS değerinin hesaplanması

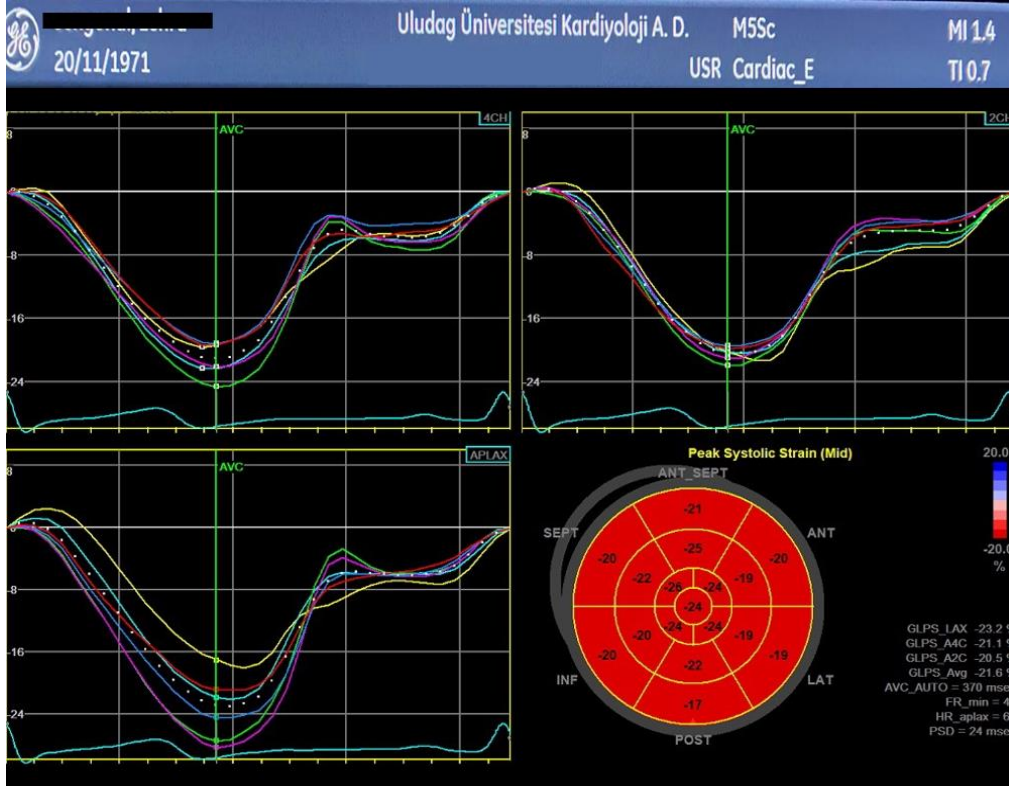
(Maksimal sistolik frekans shiftinin akselerasyon zamanına oranı ile hesaplandı)

5.2. Ventriküllerin *Strain* Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi

Sağ ventrikül fonksiyonlarının konvansiyonel ekokardiyografi ile değerlendirilmesi teknik açıdan oldukça zordur. Sağ ventrikülün SolV'den ayrılmasında anatomik ve fonksiyonel engeller bulunmaktadır. Trabeküler yapılar nedeniyle endokardiyal hattın belirlenmesi, toraks içerisindeki konumundan ötürü SağV serbest duvarının görüntülenmesi zordur. Bu nedenle SağV fonksiyonlarının kapsamlı görüntülenebilmesi için farklı tekniklerin bir arada kullanılması gerekmektedir. Sağ ventrikül fonksiyonu değişik patolojilerde farklılıklar göstermektedir ve heterojen yapısı nedeniyle bölgesel deformasyonların gösterilmesi gerekmektedir. Bu amaçla günümüzde "*strain* ekokardiyografi" kullanılmaya başlanmıştır. *Strain* değerleri renkli Doppler görüntüleme ve 2D ekokardiyografide "*speckle*" (benek) yöntemiyle analiz edilebilmektedir. Çalışmamızda *strain* değerlerinin analizinde, açı bağımlı olmaması, 2D görüntüleme kalitesine ve kare hızına

daha az bağımlı olması hem apikal hem de kesitsel görüntü elde edilebilmesi ve tekrarlanabilirliğinin yüksek olması nedeniyle “speckle” yöntemi tercih edildi. “Speckle” yönteminde apikal, 2D ve 3D ekokardiyografi probu ile apikal dört boşluk, apikal iki boşluk ve uzun eksen görüntüleri, kayıtlar üzerinden özel bir yazılım ile (EchoPAC 6.3.6) manuel olarak bir karede sağ ve SolV endokardiyal sınırları işaretlenerek, otomatik bir yazılım tarafından endokard sınırı çizildi ve “speckle” takibi yapılarak *strain* değerleri hesaplandı (240).

Sol ventrikül global *strain* ölçümü için görüntülerin 60 fps'den büyük olmasına, en az beş kalp siklusunu içermesine dikkat edildi. Kardiyak hareketlerin etkisini minimuma indirmek için kayıtlar ekspiryum sonunda alındı. Görüntü sektörün merkezi hedef alınarak ve ölçüm yapılacak duvar segmenti transdusere paralel yapılarak açı ile ilişkili oluşabilecek hatalardan kaçınıldı. *Strain* ölçümlerinde 2-20 mm boyutlarında örnek hacim kullanıldı, ancak seçilen büyüklük ölçüm yapılacak bölgeye göre ayarlandı. Örnek volümünün yeri miyokard ile sınırlandırıldı. Apikal dört boşluk, iki boşluk ve uzun eksen görüntülerinden SolVpik sistolik *strain* ölçümü ve bunların ortalaması alınarak SolV global sistolik *strain* değerleri (LVGS) elde edildi. *Strain* hesaplamasında EchoPAC 6.3.6 programı kullanıldı (Şekil 15).

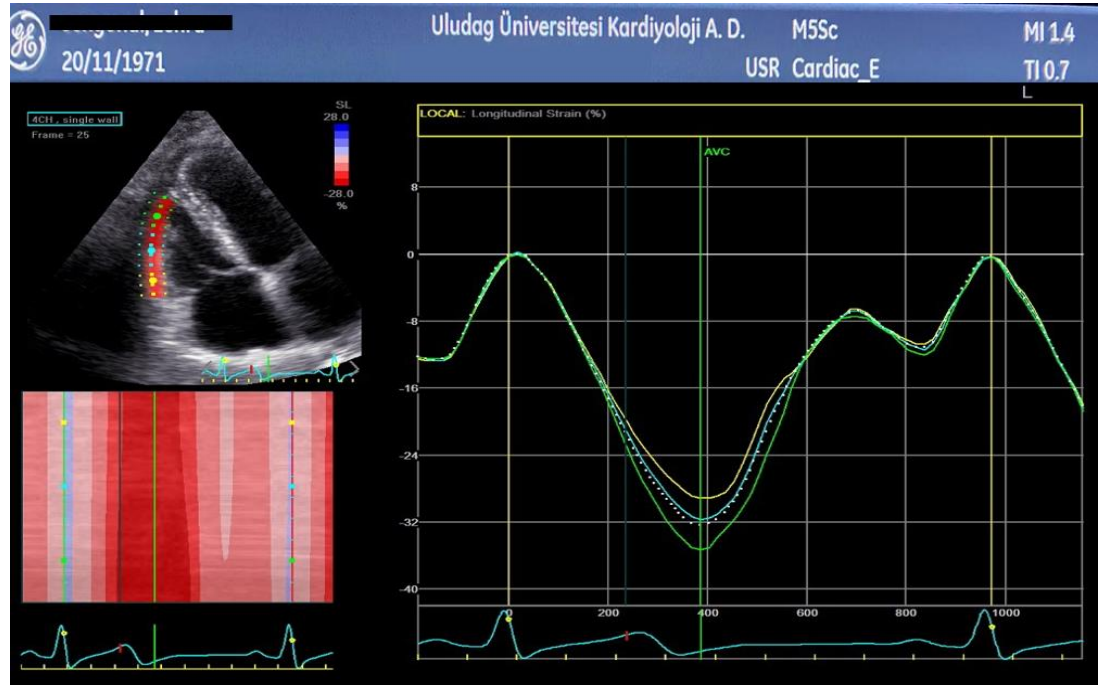


Şekil-15: Sol ventrikül global *strain* değerlerinin analizi

Sağ ventrikül serbest duvarı ve ventriküler septumun her ikisi de üç segmente ayrılmaktadır (bazal, mid ve apikal). Sağ ventrikül global longitudinal *strain* (RVGS) ölçümünde bu altı segmentin ortalama değerleri temel alındı (Şekil 16). Sağ ventrikül serbest duvarının global *strain* ölçümünde (RV-FWS) ise SağVserbest duvar segmentlerinin ortalaması temel alındı. Hesaplamalarda EchoPAC 6.3.6 kullanıldı. Diyastol sonu görüntüde endokardiyal sınırlar triküspid annulusun apeks, lateral ve septal noktaları ayrı ayrı seçilerek işaretlendi. İlgili bölgesi (region of interest) otomatik olarak hesaplandı ve SağVserbest duvarı ve septumun kalınlığına uyacak şekilde ayarlandı. Ayrıca 3D prob ile elde edilen SağVgörüntüleri üzerinden EchoPAC 6.3.6 yazılımıyla 4D Auto RVQ fonksiyonu ile işlenerek SağVfraksiyonel alan değişimi (RV FAC 3D) ve SağVejeksiyon fraksiyonu (RV EF) verileri elde edildi. Şekil 16 ve şekil 17’de RVGS ve RV-FWS hesaplamalarımız gösterilmiştir (241).



Şekil-16: Sağ ventrikül global *strain* değerlerinin analizi



Şekil-17: Sağ ventrikül serbest duvar *strain* değerlerinin analizi

6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon15.0 (Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogrov Smirnov, Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan sayısal verilerde ortalama ve standart sapma, normal dağılmayanlarda ortanca şeklinde, nominal verilerde sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Normal dağılan sayısal değişkenler iki grup arasında “t testi”, üç veya daha fazla grup arasında “One Way ANOVA testi” kullanılarak analiz edildi. Nominal verilerin karşılaştırılmasında “Ki-kare analizi” kullanıldı. Korelasyon analizlerinde normal dağılan değişkenlerde “Pearson testi”, normal dağılmayanlarda “Spearman testi” tercih edildi. Korelasyon analizlerinde korelasyon katsayısı 0,05-0,30 arasında düşük veya önemsiz korelasyon, 0,30-0,40 arasında düşük-orta korelasyon, 0,40-0,60 arasında orta derecede korelasyon, 0,60-0,70 arasında iyi derecede korelasyon, 0,70-0,75 arasında çok iyi derecede korelasyon, 0,75-1,00 arasında mükemmel korelasyon şeklinde kabul edildi. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde $p < 0,05$ 'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

1. Sosyo-Demografik Özellikler

Obez grubunun yaş ortalaması $43,3 \pm 7,7$ yıl, kontrol grubunun $43,2 \pm 10,3$ yılıdır. Obezlerin %59'u kadın, %41'i erkek, kontrol grubunun %64'ü kadın, %36'sı erkektir. Gruplar arasında yaş ($p=0,656$) ve cinsiyet ($p=0,555$) açısından anlamlı farklılık yoktur. Obezlerin VKİ ortalaması $33,9 \pm 4,0 \text{ kg/m}^2$, kontrol grubunun $22,7 \pm 2,8 \text{ kg/m}^2$ 'dir. Bel çevresi obezlerde $103,7 \pm 7,0 \text{ cm}$, kontrollerde $76,4 \pm 7,0 \text{ cm}$ 'dir. Obezlerde beklediği üzere VKİ ($p<0,001$) ve bel çevresi ($p<0,001$) kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksektir (Tablo 7).

Tablo-7: Grupların sosyo-demografik özellikleri ve analizi

		Obez (n=100)	Kontrol (n=50)	p değeri
Yaş	Yıl	$43,3 \pm 7,7$	$43,2 \pm 10,3$	0,656
Cinsiyet	N (%)			0,555
Erkek		41 (41)	18 (36)	
Kadın		59 (59)	32 (64)	
VKİ	Kg/m ²	$33,9 \pm 4,0$	$22,7 \pm 2,8$	<0,001
Bel çevresi	cm	$103,7 \pm 7,0$	$76,4 \pm 7,0$	<0,001

2. Laboratuvar Bulguları

Obezlerin ve kontrol grubunun laboratuvar sonuçları Tablo 7'de verilmiştir. Gruplar arasında Hb ($p=0,865$), üre ($p=0,645$), kreatinin ($p=0,762$), açlık kan şekeri ($p=0,056$), trigliserid ($p=0,068$), HDL kolesterol ($p=0,353$), LDL kolesterol ($p=0,052$), HbA1c ($p=0,082$), AST ($p=0,065$), ALT ($p=0,075$) ve TSH ($p=0,547$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 8).

Tablo-8: Grupların laboratuvar özellikleri ve analizi

		Obez (n=100)	Kontrol (n=50)	p değeri
Hb	g/dl	13,5 ± 1,8	13,6 ± 1,7	0,865
Üre	Mg/dl	19 ± 8	18 ± 9	0,645
Kreatinin	Mg/dl	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,3	0,762
Açlık kan şekeri	Mg/dl	103 ± 15	98 ± 12	0,056
Trigliserid	Mg/dl	140 ± 14	130 ± 18	0,068
HDL kolesterol	Mg/dl	45 ± 12	46 ± 13	0,353
LDL kolesterol	Mg/dl	150 ± 16	130 ± 15	0,052
HBA1c	%	5,7 ± 1,2	5,2 ± 0,8	0,082
AST	U/L	35 ± 8	29 ± 4	0,065
ALT	U/L	44 ± 9	39 ± 6	0,075
TSH	mU/L	2,3 ± 1,2	2,4 ± 0,9	0,547

* Bağımsız gruplarda t testi

3. M-mod ve Doppler ekokardiyografi bulguları

Obezlerde LVED ($p=0,005$), LVES ($p=0,013$), IVS kalınlığı ($<0,001$), arka duvar kalınlığı ($p<0,001$), LA çapı ($p<0,001$) ve PA çapı ($p<0,001$) kontrol grubundan anlamlı derecede daha fazla bulundu. Bununla birlikte LVEF ($p=0,407$), RA çapı ($p=0,057$) ve RV bazal çapı ($p=0,082$) gruplar arasında istatistiksel açıdan farklılık göstermemekteydi. Obezlerde pulmoner akım hızı kontrol grubundan daha yüksek ($p=0,009$), pulmoner akselerasyon zamanı daha kısaydı ($p<0,001$).

Diyastolik fonksiyonları gösteren Mitral E dalga hızının obezlerde daha düşük ($p=0,023$), Mitral A dalga hızının ise obezlerde daha yüksek ($p=0,004$) olduğu görüldü. Benzer şekilde Triküspid E dalga hızı obezlerde hızlı ($p=0,001$), Triküspid A hızı daha yavaştı ($p<0,001$). Triküspid E/A oranı obezlerde kontrollere kıyasla daha düşüktü ($p<0,001$). Triküspid e' hızı obezlerde kontrollerden daha düşük bulunurken ($p<0,001$), triküspid a' hızı gruplar arasında benzerdi ($p=0,101$). Her iki grup arasında triküspid S' ($p=0,058$), triküspid E/e' oranı ($p=0,269$) açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

İki grup arasında RV FAC yüzdesi ($p=0,116$), RV IVCT ($p=0,663$), RV IVRT ($p=0,402$) ve RV IVA değerleri ($p=0,649$) açısından istatistiksel olarak

anlamli farklilik izlenmedi. Obezlerde RV MPI değerinin kontrol grubundan istatiksels olarak anlamli derecede daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,003$). Gruplar arasinda TAPSE ($p=0,057$) ve sPAB değerleri ($p=0,508$) açısından istatiksels olarak anlamli farklilik olmadığı görüldü. Tablo 9'da M-mod ve Doppler EKO bulgularının gruplar arasındaki karşılaştırması gösterilmiştir.

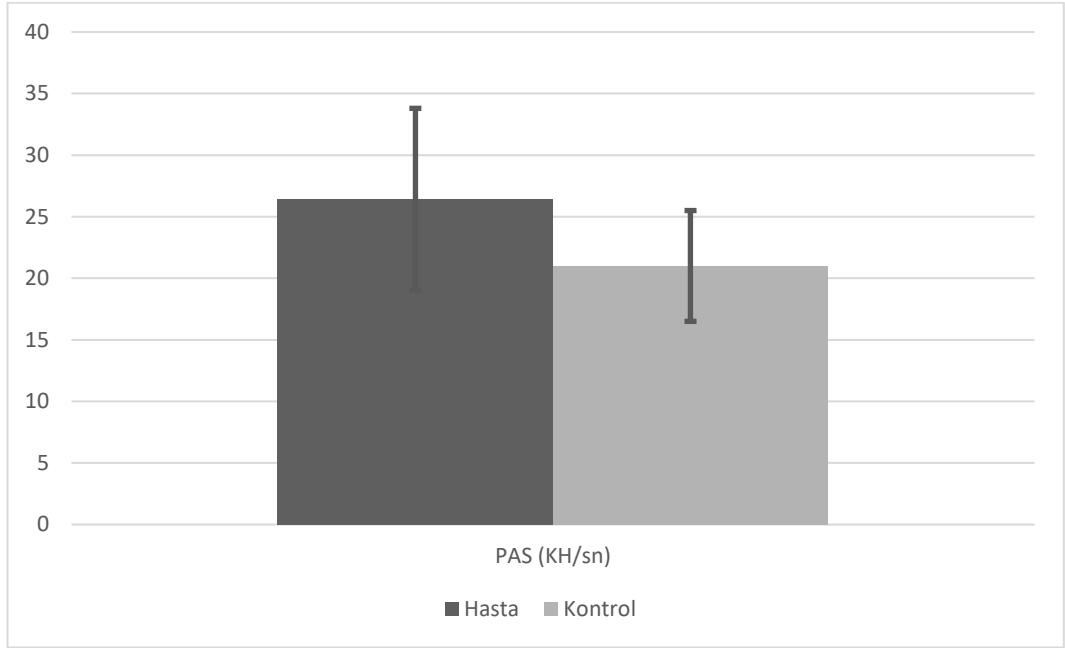
Tablo-9: M-mod ve Doppler ekokardiyografi bulguları ve karşılaştırması

Parametre	Birim	Obez (n=100)	Kontrol (n=50)	p değeri
LVED ap	mm	44,1 ± 2,9	42,3 ± 3,8	0,005
LVES ap	mm	28,5 ± 2,8	27,0 ± 3,5	0,013
LVEF	%	61,9 ± 1,9	62,2 ± 1,9	0,407
IVS kalınlığı	mm	10,5 ± 1,0	9,2 ± 1,1	<0,001
Arka duvar	mm	10,7 ± 1,0	9,6 ± 1,0	<0,001
LA apı	mm	36,0 ± 3,4	31,6 ± 3,9	<0,001
RA apı	mm	30,7 ± 2,9	31,9 ± 3,2	0,057
RV bazal çapı	mm	30,6 ± 2,5	29,2 ± 2,8	0,082
PA apı	mm	17,1 ± 1,5	14,5 ± 2,3	<0,001
Pulmoner akım hızı	m/sn	1,10 ± 0,20	1,02 ± 0,18	0,009
Pulmoner akselerasyon zamanı	ms	113 ± 19	131 ± 18	<0,001
Mitral E	m/sn	0,87 ± 0,17	0,93 ± 0,12	0,023
Mitral A	m/sn	0,74 ± 0,13	0,68 ± 0,08	0,004
Triküspid E	m/sn	0,64 ± 0,11	0,70 ± 0,08	0,001
Triküspid A	m/sn	0,56 ± 0,10	0,49 ± 0,09	<0,001
Triküspid E/A		1,17 ± 0,23	1,45 ± 0,25	<0,001
Triküspid e'	cm/sn	15,1 ± 3,2	17,2 ± 3,7	<0,001
Triküspid a'	cm/sn	17,9 ± 3,7	16,8 ± 3,7	0,101
Triküspid S'	cm/sn	16,1 ± 2,5	17,0 ± 2,3	0,058
Triküspid E/e'		4,4 ± 1,0	4,2 ± 0,8	0,269
RV FAC	%	42,8 ± 7,8	45,0 ± 7,7	0,116
RV IVCT	ms	64,5 ± 13,1	65,5 ± 12,6	0,663
RV IVRT	ms	65,3 ± 12,2	63,8 ± 8,4	0,402
IVA	m/sn ²	3,9 ± 1,0	3,8 ± 1,0	0,649
RV MPI		0,52 ± 0,10	0,48 ± 0,06	0,003
TAPSE	mm	23,5 ± 2,6	24,4 ± 2,6	0,057
sPAB (n=41)	mmHg	25,0 ± 3,8	24,3 ± 2,8	0,508
PAS	KHz/sn	26,4 ± 7,4	21,0 ± 4,5	<0,001

*Bağımsız gruplarda t testi

LVED; sol ventrikül diyastol sonu, LVES; sol ventrikül sistol sonu, LVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, IVS; interventriküler septum, LA; sol atriyum, RA; sağ atriyum, RV; sağ ventrikül, PA; pulmoner arter, RV FAC; sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi, IVRT; isovolumik relaksasyon zamanı, IVCT; isovolumik kontraksiyon zamanı, RV MPI; sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi, TAPSE; triküspid anüler düzlem sistolik hareketi, sPAB; sistolik pulmoner arter basıncı, PAS; pulmoner arter sertliği

Obezlerde PAS değerinin kontrol grubundan istatiksels olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$) (Şekil 18).



Şekil-18: Obezlerde ve kontrol grubunda PAS değerleri

Olguların “speckle tracking” yöntemi ile değerlendirilen *strain* verileri analiz edildi. Obezlerde LVGS değerindeki kısalma kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşüktü ($p=0,005$). Bununla birlikte RVGS ($p=0,307$), RV-FWS ($p=0,237$), RV EF ($p=0,213$) ve RV FAC (3D *strain*) ($p=0,634$) *strain* değerleri açısından gruplar arasında istatiksels olarak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 10).

Tablo-10: Strain ekokardiyografi bulguları ve karşılaştırması

Parametre	Birim	Obez (n=20)	Kontrol (n=50)	p değeri
LVGS	%	-17,1 ± 3,1	-21,3 ± 2,6	0,005
RVGS	%	-20,7 ± 5,1	-22,2 ± 3,6	0,307
RV- FWS	%	-26,0 ± 3,4	-27,4 ± 4,1	0,237
RV EF	%	47,1 ± 7,5	49,9 ± 6,4	0,213
RV FAC (3D strain)	%	44,1 ± 7,8	45,2 ± 6,5	0,634

*Bağımsız gruplarda t testi

*LVGS; sol ventrikül global longitudinal strain RVGS; sağ ventrikül global longitudinal strain, RV-FWS; sağ ventrikül serbest duvar strain, RV EF; sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, RV FAC; sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi

4. PAS değerleri ile M-mod, Doppler ve strain ekokardiyografi bulgularının korelasyonu

Obez ve kontrol grubunda PAS değerlerinin sosyodemografik ve antropometrik özellikler arasındaki korelasyon analiz edildi. Her iki grupta da PAS değerleri ile yaş, VKİ ve bel çevresi arasında anlamlı korelasyon izlenmedi (Tablo 11).

Tablo-11: PAS ile strain ekokardiyografi bulguları arasındaki ilişki

Parametre	Birim	Obez (n=20)	Kontrol (n=50)
		PAS	PAS
		Korelasyon katsayısı	Korelasyon katsayısı
Yaş	Yıl	0,002	-0,150
VKİ	Kg/m ²	0,057	0,010
Bel çevresi	cm	0,083	-0,072

*Pearson korelasyon testi

PAS değerleri ile M-mod ve Doppler EKO bulguları arasındaki korelasyon analiz edildi. Obezlerde PAS değeri ile pulmoner akım hızı (r=0,718), mitral A (r=0,214), triküspid A (r=0,270), triküspid S' (r=0,317) dalgası arasında pozitif yönde bir korelasyon izlendi. Bununla birlikte

obezlerde PAS değerleri ile pulmoner akselerasyon zamanı arasında negatif yönde bir korelasyon görüldü ($r=-0,749$). Kontrol grubunda PAS değerleri ile pulmoner akım hızı ($r=0,734$), triküspid S' ($r=0,313$) dalgası arasında pozitif yönde korelasyon izlenirken, pulmoner akselerasyon zamanı arasında negatif yönde bir korelasyon izlendi ($r=-0,621$) (Tablo 12).

Tablo-12: PAS ile M-mod ve Doppler ekokardiyografi bulguları arasındaki ilişki

Parametre	Birim	Obez	Kontrol
		(n=100)	(n=50)
		PAS	PAS
		Korelasyon katsayısı	Korelasyon katsayısı
LVED çap	mm	0,038	0,149
LVES çap	mm	-0,023	0,083
LVEF	%	0,108	0,170
IVS kalınlığı	mm	0,179	0,017
Arka duvar	mm	0,182	0,082
LA çapı	mm	0,128	0,229
RA çapı	mm	-0,045	0,112
RV bazal çapı	mm	-0,014	0,111
PA çapı	mm	0,158	-0,048
Pulmoner akım hızı	m/sn	0,718^c	0,734^c
Pulmoner akselerasyon zamanı	ms	-0,749^c	-0,621^c
Mitral E	m/sn	-0,047	-0,084
Mitral A	m/sn	0,214^a	-0,255
Triküspid E	m/sn	0,052	-0,055
Triküspid A	m/sn	0,270^b	0,104
Triküspid E/A		-0,168	-0,145
Triküspid e'	cm/sn	-0,041	0,110
Triküspid a'	cm/sn	-0,005	0,097
Triküspid S'	cm/sn	0,317^b	0,313^a
Triküspid E/e'		0,103	-0,176
RV FAC	%	0,090	-0,012
IVCT	ms	-0,015	-0,210
IVRT	ms	-0,131	0,074
IVA	m/sn ²	-0,052	0,117
RV MPI		0,031	0,026
TAPSE	mm	0,078	0,007
sPAB (n=41)	mmHg	0,365^a	0,218

^ap<0,05, ^bp<0,01, ^cp<0,001 *Pearson korelasyon testi

PAS değerleri ile *strain* EKO bulguları arasındaki korelasyon analiz edildi. Obezlerde PAS değerleri ile LVGS, RVGS, RV-FWS ve RVEF *strain* verileri arasında anlamlı korelasyon izlenmezken, PAS değerleri ile RV FAC (3D *strain*) arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon izlendi ($r=-$

0,515). Kontrol grubunda ise PAS ile *strain* EKO verileri arasında anlamlı korelasyon izlenmedi (Tablo 13).

Tablo-13: PAS ile *strain* ekokardiyografi bulguları arasındaki ilişki

Parametre	Birim	Obez (n=20)	Kontrol (n=50)
		PAS	PAS
		Korelasyon katsayısı	Korelasyon katsayısı
LVGS		0,302	0,047
RVGS		0,144	-0,155
RV- FWS		0,057	0,070
RVEF		-0,175	-0,239
RV FAC (3D <i>strain</i>)	%	-0,515^a	-0,167

^ap<0,05, ^bp<0,01, ^cp<0,001

*Pearson korelasyon testi

TARTIŞMA VE SONUÇ

Obezite gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sıklığı giderek artan, hipertansiyon, Diabetes Mellitus, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Obezite kardiyak debi ve total kan volümünü artırarak kardiyak yükü artırmaktadır. Obezitenin SolVüzerindeki etkilerini araştıran pek çok çalışma mevcut olmasına rağmen SağV ile ilgili araştırmaların daha kısıtlı sayıda olduğu görülmektedir. Komplikasyonların eşlik etmediği izole obezitenin SağV fonksiyonları üzerinde subklinik değişimlere neden olduğu bildirilmiştir (144). Obezite SağVard yükünün, kan akımının artması, hormonal etkiler ve obezite ilişkili miyokardiyal etkiler ile SağVmorfolojisini değiştirmektedir (131). Ancak SağVfonksiyonlarının değerlendirilmesi için daha önce yetişkin obez bireylerde PAS değeri tercih edilmemiştir. Pulmoner arter sertliği SağV fonksiyonlarının güçlü bir göstergesidir (239). PAS değerleri endotelial disfonksiyon ve inflamasyon ile artabilmektedir (242). PAS'ın SağV fonksiyonları, pulmoner hipertansiyon ve pulmoner hipertansiyon etiyolojisiyle ilgili hastalıklarda hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu yönünde kanıtlar vardır (232,243,244). Sağ kalp kateterizasyonu ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme gibi pahalı yöntemlerle ölçülebilen PAS ekokardiyografi ile de değerlendirilebilmektedir (239). Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilen pulmoner kan akımının maksimal hıza bölünmesiyle ölçülebilir. Bu yöntemle elde edilen PAS değerinin sağ kalp katererizasyonu ile yapılan ölçümlerle yakından korelasyon gösterdiği görülmüştür (239). Sağ ventrül fonksiyonlarını göstermesi nedeniyle spesifik hastalıkların takibinde PAS önemli olabilir. PAS değeri özellikle pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda incelenmiştir (245). Ancak daha önce PAS konjenital kalp hastalıklarında (239), HIV enfekte hastalarda (246), Behçet hastalarında (247), KOAH hastalarında (248) ve kalp yetersizliğinde (249) değerlendirilmiştir. Pulmoner arter sertliğinin artması ard yükün artması, SağV üzerindeki stresin artarak önce hipertrofiye uğraması, sonrasında dilate olarak sağ kalp yetersizliğiyle sonuçlanmaktadır (250). Bu nedenle çalışmamızda obezlerde PAS değerinin transtorasik

ekokardiyografi ile ölçülmesi, kontrol grubuyla karşılaştırılması, SağV ve SolV konvansiyonel ve *strain* ekokardiyografi bulgularıyla ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda başlıca olarak obezlerde PAS değerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu izlendi. Pulmoner arteryal hipertansiyon ile obezite arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. McQuillan ve ark'nın yaptığı retrospektif çalışmada VKİ>30kg/m² üzerinde olan obezlerin %5'inde orta veya şiddetli pulmoner hipertansiyon olduğu bildirilmiştir (151). Başka bir çalışmada ise primer pulmoner hipertansiyon hastalarının %38'inin obez olduğu, sekonder pulmoner hipertansiyonu olanların ise %48'inin obez olduğu bildirilmiştir (156). Wong ve ark. ise VKİ ve SağV disfonksiyonu arasında yaş, insülin ve kan basıncına göre düzeltme yapıldığında dahi pozitif bir ilişki olduğunu bildirmiştir(153). Bu bulgular ışığında obezitenin pulmoner arteryal hipertansiyonla yakından ilişkili olduğu söylenebilir. Pulmoner arteryal hipertansiyon ve SağV fonksiyonuyla ilişkili olan PAS ölçümü ile özellikle obez olgular pulmoner hipertansiyon gelişmeden saptanabilir. Çalışmamızda, Doppler ekokardiyografi ile PAS değerinin ölçülmesi ile invazif ve pahalı yöntemler kullanılmadan, hızlı bir şekilde değerlendirme sağlanmıştır.

Obezite ve pulmoner hipertansiyon birlikteliğinden bazı mekanizma ve komorbiditeler sorumlu tutulmuştur. Obezite hastalarının önemli bir kısmına obstruktif uyku apnesi eşlik etmektedir ve obez hastalardaki sıklığı %40'lara çıkmaktadır (17). Obstruktif uyku apnesi ise pulmoner hipertansiyonun iyi bilinen risk faktörleri arasında yer almaktadır (251). Obstruktif uyku apnesi olanlarda pulmoner arteryal hipertansiyon sıklığı %17-50 arasında değişmektedir (17). Obstruktif uyku apnesi tekrarlayan noktürnal hipoksemiye, hiperkapniye, asidoza, sempatik tonus artışına ve intratorasik basınçta geniş dalgalanmalara yol açar. Aynı zamanda endotel ilişkili vazoreaktivite bozulmaktadır. Bu süreçler pulmoner arterde hipoksik vazokonstriksiyona ve sonrasında pulmoner arteriolar remodellinge neden olur. Hayvan çalışmalarında tekrarlayan hipokseminin birkaç hafta içerisinde pulmoner arteriolar remodellinge ve SağV hipertrofisine neden olduğu

gösterilmiştir (252,253). Obstrüktif uyku apnesi sıklıkla henüz tedavi gerektirmeyen hafif bir pulmoner hipertansiyona neden olmaktadır. Ancak eşlik eden KOAH, kalp yetersizliği gibi hipoksik durumları artıran komorbid hastalık varlığında şiddetli pulmoner hipertansiyon gelişebilmektedir(17). Obezlerde karşılaşılan diğer bir uyku problemi obezite hipoventilasyon sendromudur (OHS). OHS sıklığı ve şiddeti VKİ ile korelasyon göstermektedir. VKİ 35kg/m² olanların yaklaşık %30'unda izlenen OHS kronik hipoventilasyon ve hipoksemi ile karakterizedir. Obstrüktif uyku apnesi olan hastalara kıyasla OHS hastalarında pulmoner hipertansiyon sıklığı daha yüksektir (%50 & %20)(183,254). OHS ile ilişkili diürenal hipoksemi, hiperkapni ve asidoz pulmoner hipertansiyonla ilişkilidir. Pulmoner vasküler yatakların hipoksemiye ilk yanıtı pulmoner arteriolar ve kapiller seviyede vazokonstriksiyondur. Hipoksemiminin geçmesiyle vazokonstriksiyon geri dönmektedir, ancak OHS'deki gibi kronik hipoksemide pulmoner arteriolar remodeling gelişmektedir (17). 1960'lı yıllarda anoreksijenik olarak kullanılan aminoreks DSÖ tarafından pulmoner hipertansiyonla ilişkilendirilmiş ve 1973 yılında piyasadan çekilmiştir (255). Bu anoreksijenik ilaç obez hastalarda pulmoner hipertansiyon gelişim mekanizmalarından birisi olmasına rağmen çalışmamızla ilişkili değildir. Obezite kalp yetersizliği için bildirilen risk faktörleri arasındadır. Obezite kardiyomiyopatisi eksantrik ventriküler hipertrofi ve diyastolik kalp yetmezliği ile karakterize klinik bir sendromdur. Sol ventrikül dolum basıncının kronik artışı SolVyetmezliği ve sonrasında sekonder gelişen pulmoner hipertansiyonla ilişkilendirilmiştir. Obezite ilişkili kardiyomiyopati için miyokardiyal hücrelerde trigliserid depolanması (256,257) ve SolV'de aşırı volüm yükünün etkisi sorumlu tutulmaktadır (258). Obezlerde kronik tromboembolik olayların daha sık izlenmesi ise pulmoner hipertansiyonla ilişkili olabilecek bir diğer mekanizmadır (259). Obezite ile pulmoner hipertansiyon ilişkisine aracılık ettiği düşünülen yeni mekanizmalar içerisinde ise obezite kaynaklı endotelial disfonksiyon, oksidatif stres, insülin direnci ve hiperürisemi yer almaktadır, ancak spesifik sonuçlara ulaşmak için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır(17).

Çalışmamızda obezlerde PAS değerleri ile pulmoner akım hızı, mitral A, triküspid S' ve sPAB arasında pozitif yönde, pulmoner akselerasyon zamanı ile negatif yönde korelasyon gösterdiği izlendi. PAS hesaplaması pulmoner akım hızı ve pulmoner akselerasyon zamanını temel almaktadır. Bu nedenle PAS ile akselerasyon zamanı ve pulmoner akım hızı arasındaki ilişki beklenmekteydi.

Mitral A dalgası atriyal kontraktıl fonksiyonun ve dolayısıyla SolVdiyastolik fonksiyonların bir göstergesidir. Çalışmamızda obez bireylerde mitral E dalga hızında azalma, mitral A dalga hızında artış izlenmiştir. Daha önce pulmoner hipertansiyon hastalarında mitral E dalga hızında azalma ve mitral A dalga hızının artış gösterdiği bildirilmiştir (260). Bu nedenle pulmoner hipertansiyona yatkınlık yaratan pulmoner arter sertliğinin çalışmamızda da SolVdiyastolik disfonksiyonuna eşlik ettiği söylenebilir.

İnvazif bir yöntem olan sağ kalp kateterizasyonu sPAB ölçümlerinde altın standart kabul edilmektedir. Ancak transtorasik ekokardiyografi ile sPAB ölçümleri invazif olmayan bir şekilde yapılmaktadır. Greiner ve ark'nın (261) 2014 yılındaki çalışmasında transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen PAB değerlerinin sağ kalp katerizasyonu ile ölçülen değerlerle iyi korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmamızda da PAS değerleri ile sPAB değerleri arasında pozitif yönde bir korelasyon izlenmesi bu bulgularla örtüşmektedir. Ancak transtorasik ekokardiyografi ile sPAB'ın değerlendirilmesinde her zaman doğru sonuçlar alınamamaktadır. Ventriküler basınç artışının neden olduğu kompanse SağV'de TRV daha az izlenmekte ve sPAB olduğundan daha az hesaplanmaktadır. Benzer şekilde, şiddetli triküspid yetmezliği (TY) sağ atriyal ve ventriküler basınçların eşitlenmesine neden olabilir, bu da TY Doppler zarfının kısa kesilmesine ve sPAB'nin olduğundan daha az bulunmasına neden olabilir. Bu kısıtlılıkların aşılması için TY sinyallerinin en iyi parasternal ve apikal pencerelerden alınabileceği, RV odaklı veya kısaltılmış dört odacık görüntünün en iyi sinyali sağlayacağı önerilmiştir. Ayrıca *frame* hızı, renkli Doppler ile 20 Hz'e kadar optimize edilmelidir. TRV sinyalleri kötü olduğunda intravenöz salin ile kontrast önerilen bir diğer yöntemdir. Çalışmamızda TRV ölçümüyle sPAB değerlendirilmiştir. Bu

yöntem haricinde pik pulmoner regürjitasyon Doppler sinyali ve SağV çıkım yolu akselerasyon zamanı ile de sPAB ölçümleri yapılabilmektedir. Bu yöntemlerin her biri için farklı kısıtlılıklar bildirilmiştir (262). sPAB için bildirilen kısıtlılıklar dikkate alındığında PAS ölçümlerinin pulmoner hipertansiyon hastalarında dikkate alınması önemli yararlar sağlayabilir. Çalışmamızda SağV sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde TAPSE, RV FAC, RV MPI ve triküspid S' dalgası değerlendirildi. Ancak PAS değerleri SağVsistolik fonksiyonlardan sadece triküspid S' dalgasıyla korelasyon gösterdiği izlendi. Ek olarak *strain* ekokardiyografi ile "speckle tracking" yöntemiyle tekrar değerlendirilen RV FAC (3D) ile PAS değeri arasında negatif yönde bir korelasyon izlendi. RV FAC değeri sıklıkla konvansiyonel ekokardiyografiyle incelenmiştir. Vitarelli ve ark'nın (263) 2015 yılında yaptığı çalışmada pulmoner hipertansiyon hastalarında RV FAC değerlerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda RV FAC değerleri 3D *strain* ekokardiyografi yöntemi ile de değerlendirilmiş olup, PAS ile negatif yönde bir korelasyon izlenmesi pulmoner hipertansiyonda izlenen SağV sistolik disfonksiyonuna işaret etmekteydi. Obez olgularımızda ileri bir SağVdisfonksiyonunun olmaması, PAS değerleri ile tüm SağV fonksiyon göstergeleri arasında belirgin bir ilişkinin görülmemesine yol açmış olabilir. Ancak SağV disfonksiyonunun erken teşhisi hasta yönetimine anlamlı katkılar sağlayabilir. Diğer taraftan çalışmamızda PAS ile SolV sistolik fonksiyonları arasında ilişki izlenmemiştir ve PAS değerlerinin SolV boyutları veya ejeksiyon fraksiyonuyla korele olmadığı görülmüştür. Bu nedenle PAS değerinin SolV sistolik fonksiyonlarından ziyade SağV fonksiyonlarıyla ilişkili olduğu söylenebilir. Yapılan çalışmalarda da pulmoner arter darlığı veya sertliği SağV ardyüku artırdığı, artan SağV ardyükünün ise pulmoner arteriyel hipertansiyonun artışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (264).

Sağlıklı bireylerde SağV için normal *strain* değerleri daha önce bildirilmiştir. Normal sağlıklı popülasyonda RVGS'nin -%20'nin üzerinde, LVGS'nin benzer şekilde -%20'nin üzerinde, RV FWS'nin $-30,5 \pm 3,9$ olduğu ifade edilmiştir(123,265). Çalışmamızda obez bireylerin sadece LVGS ölçümlerinde kontrol grubundan daha düşük olduğu izlendi. Diğer *strain*

ekokardiyografi bulguları gruplar arasında benzer düzeyde bulundu. Kibar ve ark'nın 2015 yılında yaptığı çalışmada obez bireylerde bulgularımıza benzer şekilde LVGS değerinin kontrollerden daha düşük olduğu izlenmiştir (266). Çalışmada SolV'nin analizi ile gelecekte obezite ilişkili kardiyak hastalıkların tahmin edilebileceği belirtilmiştir. Ancak bu çalışma yetişkinlerde değil adölesan ve çocuk obez bireylerde yapılmıştır. Lee ve ark'nın (267) 2019 yılındaki çalışmasında ise obezite durumuna göre yetişkinlerde SolV'nin yapı ve fonksiyonundaki değişimler incelenmiştir. Çalışmada obezlerde LVGS daha düşük bulunmuş, yüksek VKI'nin daha kötü (düşük) LVGS değerleri ile sonuçlandığı ve LV EF *strain* verilerinde obeziteye bağlı değişim olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda da benzer şekilde obez bireylerde LV EF'de anlamlı değişiklik izlenmezken LVGS değerleri anlamlı düşük bulunmuştur. Yine Barbosa ve ark'nın (268) 2011 yılında yaptığı çalışmada da obez bireylerde LVGS değerleri daha düşük izlenmiştir. Bu bulgulara bakıldığında obez bireylerde subklinik SolV'de disfonksiyon olduğu düşünülmektedir.

Pulmoner hipertansiyon hastalarında daha önce RVGS ve RV FWS ölçümlerinin sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu bildirilmiştir (269). Pulmoner emboli hastalarında da benzer farklılıklar bildirilmiştir (270). İnterstisyel pulmoner fibrozis hastalarında RV FWS'nin %12'nin altına düşmesinin kardiyak olaylarda belirleyici olduğu ifade edilmiştir (271). Ancak çalışmamızda RVGS ve RV FWS ölçümlerinin obez bireylerde kontrollerden farklı olmadığı izlendi. Daha önce metabolik sendromu olan bireylerde RVGS'nin kontrollerden daha düşük olduğu izlenmiştir (272). Çalışmamızda ise obez bireylere metabolik sendrom veya Tip 2 DM gibi komorbid durumların eşlik etmemesi ve pulmoner hipertansiyonda izlenen değişimlerin tam anlamıyla bulunmaması nedeniyle *strain* değerlerinde belirgin farklılıklar izlenmediği söylenebilir (273).

Çalışmamızda obez olgularda kontrol grubundan farklı ekokardiyografik bulgular izlenmiştir. Obezitenin neden olduğu kardiyak değişimler daha önce çok sayıda çalışmada incelenmiştir. Rocha ve ark'nın (274) çalışmasında obezlerin %42,9'unda SolVçapında artma, %54,6'sında diyastolik disfonksiyon, %82,1'inde SolV'de hipertrofi izlenmiştir. Morricone

ve ark'nın (275) çalışmasında ise HT'u olmayan obezlerde kontrol grubuna kıyasla LVED çapı daha geniş, LA çapı daha büyük, end-diastolik septum ve arka duvar daha kalın izlenmiştir. Çalışmada ayrıca mitral A dalga hızı daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular bizim çalışmamızda da benzer şekilde saptanmıştır. Pulmoner hipertansiyonun ekokardiyografik bulguları içerisinde PA çapının 25 mm üzerinde olması yer almaktadır (276). Çalışmamızda obezlerde PA çapının kontrol grubundan belirgin derecede yüksek olmasına rağmen 25 mm'den daha düşük izlenmiştir. Almeida ve ark'nın (277) 2013 yılındaki çalışmasında aşikar pulmoner hipertansiyonu olanlarda triküspid S' dalga hızı, TAPSE ve RV FAC değerlerinin sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamızda ise obezlerde triküspid S', TAPSE ve RV FAC değerlerinin anlamlılık sınırında olmasa da kontrollerden daha düşük olduğu görüldü. Bu bulgular obezlerde, pulmoner hipertansiyon hastalarında izlenen ekokardiyografik bulguların henüz belirgin olarak ortaya çıkmadan gözlenebileceği, obezlerde izlenen ekokardiyografik bulguların subklinik pulmoner hipertansiyon varlığını gösterebileceğine işaret etmekteydi. Bu nedenle PAS gibi ekokardiyografik bulguların dikkate alınmasıyla, pulmoner hipertansiyon için risk teşkil eden obezitede pulmoner hipertansiyonun gelişmeden önlenmesi sağlanabilir.

Bulgularımız obezlerle kontrol grubu arasında RV IVCT ve RV IVRT arasında anlamlı farklılık izlenmediği yönündeydi. S dalgasının bitişi ile E dalgasının başlangıcı arasındaki ölçüme dayanan RV IVRT, daha önce pulmoner hipertansiyon hastalarının tanısında kullanılmıştır. 75 ms üzerindeki değerler pulmoner hipertansiyonda belirleyici bulunurken, 40 ms altındaki değerlerin pulmoner hipertansiyon için yüksek oranda negatif predikte olduğu ifade edilmiştir (262). Çalışmamızda ise hem obezlerde hem de kontrol grubunda yaklaşık 65 ms gibi ortalama değerler izlenmiştir. Sokmen ve ark'nın (144) çalışmasında VKİ artış gösterdikçe IVRT değerinin arttığı izlenmiştir. İlgili çalışmada $VKI > 35 \text{ kg/m}^2$ olanlarda IVRT değerinin 78,6 ms'ye kadar yükseldiği bildirilmiştir. Çalışmamızdaki obez bireylerin VKİ ortalaması $33,9 \pm 4,0 \text{ kg/m}^2$ ydi. Bu nedenle çalışmamızda VKİ'nin çok

yüksek olmaması IVRT değerlerinin kontrol grubuyla benzer bulunmasıyla sonuçlanmış olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Birincisi obez hastalarda ekojenite nedeniyle ekokardiyografik değerlendirme kalitesi azalmaktadır. Sol ventrikül ölçümlerinin benzer başarı oranına sahip olmasına rağmen, pulmoner arter sistolik basınç ölçümlerinin başarısının obezlerde azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca obezlerde görüntü kalitesinin artırılması için intravenöz kontrast madde daha sık kullanılmaktadır (278). Ek olarak 3D “speckle tracking” ekokardiyografi son on yıldır kullanılmaktadır. Ancak klinik kullanımı özellikle SağV için henüz yaygın olmayıp bu yöntemde kullanılan programlar geliştirilmeye devam etmektedir. Ayrıca *strain* ölçümlerinin sağlıklı olabilmesi için elde edilen 2D görüntülerin yüksek kalitede olması gerekliliği ve obez hastalardaki ekojenite yetersizliği, *strain* verilerini daha kısıtlı hasta sayısında değerlendirmemize neden olmuştur. Çalışmamızda SağV fonksiyonlarının hem konvansiyonel hem de *strain* ekokardiyografi ile değerlendirilmesi daha kapsamlı bilgiler sağlamıştır. Diğer bir kısıtlılık ise obezitenin tedavisinin çalışmamızda değerlendirilmemesiydi. Yapılacak olan prospektif çalışmalarla obezitenin devam etmesi durumunda, obezitenin tedavisi sonrasında PAS'taki değişimler izlenebilir, obezite tedavisinin SağV fonksiyonları ve PAS'ın geri döndürülebilirliğine etkisi incelenebilir.

Çalışmamızda bildiğimiz kadarıyla ilk defa yetişkin obez bireylerde, PAS değerleri incelenmiş, SağV fonksiyonlarının konvansiyonel ve *strain* ekokardiyografik bulgularıyla ilişkisi analiz edilmiştir.

Obez bireylerde sPAB değerleri kontrol grubundan farklı değilken PAS değerleri sağlıklı kontrollerden daha yüksek seyretmektedir. PAS değerleri obezlerde RV FAC (3D *strain*) ve triküspid S' dalgası ile de korele bulunmuştur. Bulgularımız obez bireylerde PAS değerlerinin ileri dönem SağV fonksiyonları ve PAH gelişim riski ile ilişkili olabileceği yönündedir. Pulmoner hipertansiyon için iyi bilinen bir risk faktörü olan obezitede PAS değerleri ile pulmoner hipertansiyon açısından riskli bireyler tanımlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Purnell JQ. Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. [Updated 2018 Apr 12]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279167/>.
2. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH, World Obesity F. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev* 2017;18(7):715-23.
3. Withrow D, Alter DA. The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity. *Obes Rev* 2011;12:131-41.
4. Kyrou I, Randeve HS, Tsigos C, et al. Clinical Problems Caused by Obesity. [Updated 2018 Jan 11]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278973/>.
5. Kwon H, Kim D, Kim JS. Body Fat Distribution and the Risk of Incident Metabolic Syndrome: A Longitudinal Cohort Study. *Sci Rep* 2017;7(1):10955.
6. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: Cells, Cytokines, and Chemokines. *ISRN Inflamm* 2013:139239.
7. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2009;6(6):399-409.
8. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev* 2008;88(2):389-419.
9. Meyer P, Filippatos GS, Ahmed MI, et al. Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation* 2010;121(2):252-8.
10. Aroor AR, Jia G, Sowers JR. Cellular mechanisms underlying obesity-induced arterial stiffness. *Am J Phys Regul Integr Comp Phys* 2018;314(3):387-98.
11. Ayinapudi K, Singh T, Motwani A, Le Jemtel TH, Oparil S. Obesity and Pulmonary Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2018 ;20(12):99.
12. Schäfer M, Myers C, Brown RD, et al. Pulmonary Arterial Stiffness: Toward a New Paradigm in Pulmonary Arterial Hypertension Pathophysiology and Assessment. *Curr Hypertens Rep* 2016;18(1):4.
13. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D22-33.

14. Saouti N, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. The arterial load in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2010;19(117):197–203.
15. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2015; 46: 903-75.
16. Sun W, Chan SY. Pulmonary Arterial Stiffness: An Early and Pervasive Driver of Pulmonary Arterial Hypertension. *Front Med (Lausanne)*2018;5:204.
17. Friedman SE, Andrus BW. Obesity and pulmonary hypertension: a review of pathophysiologic mechanisms. *J Obes* 2012;2012:505274.
18. James WP. Obesity-a modern pandemic: the burden of disease. *Endocrinol Nutr* 2013;60 Suppl 1:3-6.
19. Kelly T, Yang W, Chen C-S, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes* 2008; 32(9):1431–7.
20. Collaboration NCDRF. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017;390(10113):2627-42.
21. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1998.
22. NHLBI Expert Panel. 2002 Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: evidence report. Bethesda, MD: NIH, (NIH publication no: 02-4084).
23. Segula D. Complications of obesity in adults: a short review of the literature. *Malawi Med J* 2014;26(1):20–24.
24. Farooqi IS, O'Rahilly S. The Genetics of Obesity in Humans. [Updated 2017 Dec 23]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, . Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279064/>.
25. Jackson AS, Stanforth PR, Gagnon J et al. The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: The Heritage Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26: 789-96.
26. Hu FB. Obesity and Mortality: Watch Your Waist, Not Just Your Weight. *Arch Intern Med* 2007;167(9):875.
27. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 6 Suppl 1998;2:51S-209S.
28. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and

Blood. Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009 120(16):1640–5.

29. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics* 2015;33(7):673–89.

30. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, et al Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007; 85(9):660–7.

31. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, et al. CDC growth charts: United States. *Adv Data* 2000 ;(314):1–27.

32. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. *NCHS data brief* 2017;1-8.

33. Fryar CD, Carroll MD, Ogden CL. Prevalence of Overweight, Obesity, and Extreme Obesity Among Adults Aged 20 and Over: United States, 1960–1962 Through 2013–2014. In: National Center for Health Statistics.

34. Hughes VA, Frontera WR, Roubenoff R, Evans WJ, Singh MA. Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity. *Am J Clin Nutr* 2002;76:473-81.

35. Ley CJ, Lees B, Stevenson JC. Sex- and menopause-associated changes in body-fat distribution. *Am J Clin Nutr* 1992;55:950-954.

36. Ogden CL, Fakhouri TH, Carroll MD, et al. Prevalence of Obesity Among Adults, by Household Income and Education - United States, 2011-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66:1369-73.

37. York DA, Rossner S, Caterson I, et al. Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: Group I: worldwide demographics of obesity. *Circulation* 2004;110:e463-470.

38. Popkin BM, Horton S, Kim S, Mahal A, Shuigao J. 2001 Trends in diet, nutritional status, and diet-related noncommunicable diseases in China and India: the economic costs of the nutrition transition. *Nutr Rev* 59:379-90.

39. Lee A, Cardel M, Donahoo WT. Social and Environmental Factors Influencing Obesity. [Updated 2019 Oct 12]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278977/>.

40. Satman İ. Türkiye’de obezite sorunu. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2016;9(2):1-11.

41. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(2):169-80.

42. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25(9):1551-6.
43. Sansoy V. Obesity, abdominal obesity and their relation with other risk factors in Turkish adults. In: Onat A (ed.). TEKHARF. MAS: Istanbul, 2003, pp. 64–9.
44. Özcebe H, Bosi TB; Özkan S, Yardım N (eds). Türkiye Çocukluk Çağı (7-8 Yaş) Şişmanlık Araştırması (COSI- TUR), 2013. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Milli Eğitim Bakanlığı, Hacettepe Üniversitesi. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 920. Sistem Ofset, Ankara, 2014.
45. Özcebe H, Bosi TB, Yardım N ve ark.; Özcebe H, Bosi TB, Yardım MS ve ark. (eds). Türkiye Çocukluk Çağı (İlkokul İkinci Sınıf Öğrencileri) Şişmanlık Araştırması: COSI-TUR 2016. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Milli Eğitim Bakanlığı,. Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölge Ofisi. Sağlık Bakanlığı. Yayın No: 1080. Efe Matbaacılık, Ankara 2017.
46. Tsai AG, Histon T, Kyle TK, Rubenstein N, Donahoo WT. Evidence of a gap in understanding obesity among physicians. *Obes Sci Pract* 2018;4(1):46–51.
47. Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet* 1997;27:325-51.
48. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *The American journal of clinical nutrition* 2008;87:398-404.
49. Sorensen TI, Price RA, Stunkard AJ, Schulsinger F. Genetics of obesity in adult adoptees and their biological siblings. *Bmj* 1989;298:87-90.
50. Flier JS, Maratos-Flier E. Leptin's Physiologic Role: Does the Emperor of Energy Balance Have No Clothes? *Cell Metab* 2017;26:24-6.
51. Gautron L, Elmquist JK, Williams KW. Neural control of energy balance: translating circuits to therapies. *Cell* 2015;161:133-45.
52. Hill JO, Wyatt HR, Peters JC. Energy Balance and Obesity. *Circulation*. 2012;126(1):126–32.
53. Wadden TA, Webb VL, Moran CH, Bailer BA. Lifestyle Modification for Obesity: New Developments in Diet, Physical Activity, and Behavior Therapy. *Circulation* 2012;125(9):1157–70.
54. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Weight Loss with a Low-Carbohydrate, Mediterranean, or Low-Fat Diet. *N Engl J Med*;359(3):229–41.
55. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in Diet and Lifestyle and Long-Term Weight Gain in Women and Men. *N Engl J Med* 2011;364(25):2392–404.

56. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres J-P, Hu FB. Sugar-Sweetened Beverages, Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, and Cardiovascular Disease Risk. *Circulation* 2010;121(11):1356–64.
57. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, et al. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41(2):459–71.
58. Levine JA. Poverty and Obesity in the U.S. *Diabetes*. 2011;60(11):2667–8.
59. Devaux M, Sassi F. Social inequalities in obesity and overweight in 11 OECD countries. *Eur J Public Health*. 2013;1;23(3):464–9.
60. Papas MA, Alberg AJ, Ewing R, et al. The built environment and obesity. *Epidemiol Rev* 2007;29:129–43.
61. Holsten JE. Obesity and the community food environment: a systematic review. *Public Health Nutr* 2009;12(3):397–405.
62. Sallis JF, Floyd MF, Rodríguez DA, Saelens BE. Role of built environments in physical activity, obesity, and cardiovascular disease. *Circulation* 2012;125(5):729–37.
63. Christakis NA, Fowler JH. The Spread of Obesity in a Large Social Network over 32 Years. *N Engl J Med* 2007;357(4):370–9.
64. Leroux JS, Moore S, Dubé L. Beyond the “I” in the Obesity Epidemic: A Review of Social Relational and Network Interventions on Obesity. *J Obes* 2013;2013:1–10.
65. Atkinson RL, Dhurandhar NV, Allison DB, et al. Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. *Int J Obes* 2005;29(3):281–6.
66. Clarke SF, Murphy EF, Nilaweera K, et al. The gut microbiota and its relationship to diet and obesity: new insights. *Gut Microbes* 2012;3(3):186–202.
67. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444(7122):1022–3.
68. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Obesity* 2013;34(1):39–58.
69. Cameron AJ, Magliano DJ, Soderberg S. A systematic review of the impact of including both waist and hip circumference in risk models for cardiovascular diseases, diabetes and mortality. *Obes Rev* 2013;14(1):86-94.
70. ADA. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1: 14-80.

71. Temneanu OR, Trandafir LM, Purcarea MR. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a relatively new clinical problem within pediatric practice. *J Med Life* 2016;9(3):235-9.
72. Fazeli Farsani S, van der Aa MP, van der Vorst MM, Knibbe CA, de Boer A. Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: a systematic review and evaluation of methodological approaches. *Diabetologia* 2013;56(7):1471-88.
73. Schienkiewitz A, Schulze MB, Hoffmann K, Kroke A, Boeing H. Body mass index history and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Am J Clin Nutr* 2006;84(2):427-33.
74. Kautzky-Willer A, Handisurya A. Metabolic diseases and associated complications: sex and gender matter! *Eur J Clin Invest* 2009;39(8):631-48.
75. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 2004;88(4):787-835.
76. Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2017;377(21):2063-72.
77. Smith BW, Adams LA. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(8):456-65.
78. Kyrou I, Tsigos C. Chronic stress, visceral obesity and gonadal dysfunction. *Hormones (Athens)* 2008;7(4):287-93.
79. Meldrum DR. Introduction: Obesity and reproduction. *Fertil Steril* 2017;107(4):831-2.
80. Ehrmann DA. Medical Progress. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223–36.
81. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005;143:199–211.
82. Shaffer EA. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20(6):981-96.
83. Zapata R, Severin C, Manriquez M, Valdivieso V. Gallbladder motility and lithogenesis in obese patients during diet-induced weight loss. *Dig Dis Sci* 2000;45(2):421-8.
84. Khatua B, El-Kurdi B, Singh VP. Obesity and pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2017;33(5):374–82.
85. Atlantis E, Goldney RD, Wittert GA. Obesity and depression or anxiety. *Bmj* 2009;339:b3868.
86. Steptoe A, Kivimaki M. Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge. *Annu Rev Public Health* 2013;34:337-54.

87. Gariepy G, Nitka D, Schmitz N. The association between obesity and anxiety disorders in the population: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2009;34(3):407-19.
88. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body mass index and the incidence of cancer: a systematic review and meta analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008:371–578.
89. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist* 2010;15(6):556-65.
90. Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2013;39(1):1-19.
91. Lee R, Kean WF. Obesity and knee osteoarthritis. *Inflammopharmacology*. 2012;20(2):53-8.
92. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1992;116(7):535-9.
93. Francisco V, Perez T, Pino J, et al. Biomechanics, obesity, and osteoarthritis. The role of adipokines: When the levee breaks. *J Orthop Res* 2018;36(2):594-604.
94. McClean KM, Kee F, Young IS, Elborn JS. Obesity and the lung: 1. Epidemiology. *Thorax* 2008;63(7):649-54.
95. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2017;34:70-81.
96. Crummy F, Piper AJ, Naughton MT. Obesity and the lung: 2. Obesity and sleep-disordered breathing. *Thorax* 2008;63(8):738-46.
97. Despres JP. Obesity and lipid metabolism: relevance of body fat distribution. *Curr Opin Lipidol* 1991;2:5–15.
98. Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton PM, et al. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: A consensus statement from the National Lipid Association. *J Clinical Lipidol* 2013; 7,304-83.
99. Brown CD, Higgins M, Donato KA, et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res* 2000; 8(9):605-19.
100. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). . Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001;285(19):2486.
101. Mandviwala T, Khalid U, Deswal A. Obesity and Cardiovascular Disease: a Risk Factor or a Risk Marker? *Curr Atheroscler Rep* 2016;18(5):21.

102. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* 2011;29:415-45.
103. Rheinheimer J, de Souza BM, Cardoso NS, Bauer AC, Crispim D. Current role of the NLRP3 inflammasome on obesity and insulin resistance: A systematic review. *Metabolism* 2017;74:1-9.
104. Lee J. Adipose tissue macrophages in the development of obesity-induced inflammation, insulin resistance and type 2 diabetes. *Arch Pharm Res* 2013;36(2):208-22.
105. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12):1785-8.
106. Samad F, Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood* 2013;122(20):3415-22.
107. Nieuwdorp M, Stroes ES, Meijers JC, Buller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5(2):155-9.
108. Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol* 2012;34(1):43-62.
109. Chen R, Yan J, Liu P, Wang Z, Wang C. Plasminogen activator inhibitor links obesity and thrombotic cerebrovascular diseases: The roles of PAI-1 and obesity on stroke. *Metab Brain Dis* 2017;32(3):667-73.
110. Mertens I, Ballaux D, Funahashi T, et al. Inverse relationship between plasminogen activator inhibitor-I activity and adiponectin in overweight and obese women. . Interrelationship with visceral adipose tissue, insulin resistance, HDL-chol and inflammation. *Thromb Haemost* 2005;94(6):1190-5.
111. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med* 2011;9:48.
112. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(14):1113-32.
113. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk; the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002;162:1867–72.
114. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305–13.
115. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, et al. The obesity paradox. Body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005;165:55–61.
116. D'Amico A, Ragusa R, Caruso R, et al. Uncovering the cathepsin system in heart failure patients submitted to Left Ventricular Assist Device (LVAD) implantation. *J Transl Med* 2014;12:350.

117. Mueller TC, Bachmann J, Prokopchuk O, Friess H, Martignoni ME. Molecular pathways leading to loss of skeletal muscle mass in cancer cachexia--can findings from animal models be translated to humans?. *BMC Cancer* 2016;16:75.
118. Hamzeh N, Ghadimi F, Farzaneh R, Hosseini SK. Obesity, Heart Failure, and Obesity Paradox. *J Tehran Heart Cent* 2017;12(1):1-5.
119. Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2018;61(2):151-6.
120. De Simone G, Kizer JR, Chinali M, et al. Normalization for body size and population-attributable risk of left ventricular hypertrophy: the Strong Heart Study. *Am J Hypertens* 2005;18:191-6.
121. Gupta RK, Gupta R, Makar N, et al. The Association of Left Ventricular Mass Index with Metabolic Syndrome in Comparison to Hypertensive Patients. *J Cardiovasc Echogr* 2016;26(2):42-7.
122. Chirinos JA, Segers P, De Buyzere ML, et al. Left ventricular mass: allometric scaling, normative values, effect of obesity, and prognostic performance. *Hypertension* 2010;56(1):91-8.
123. Lang RM, Badano L, Afilalo J, Chamber Quantification Writing Group, American Society of Echocardiography's Guidelines, Standards Committee, European Association of Echocardiography. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28:1-39.
124. Murdolo G, Angeli F, Reboldi G, et al. Left ventricular hypertrophy and obesity: only a matter of fat?. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2015;22(1):29-41.
125. Alpert MA, Hashimi MW. Obesity and the heart. *Am J Med Sci* 1993;306:117-23.
126. Iacobellis G. True uncomplicated obesity is not related to increased left ventricular mass and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2257-8.
127. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, et al. Adapted changes in left ventricular structure and function in severe uncomplicated obesity. *Obes Res* 2004;12:1616-21.
128. Alexander JK. The cardiomyopathy of obesity. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:325-34.
129. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6300-2.
130. Tansey DK, Aly Z, Sheppard MN. Fat in the right ventricle of the normal heart. *Histopathology* 2005;46:98-104.

131. Chahal H, McClelland RL, Tandri H, et al. Obesity and right ventricular structure and function: the MESA-Right Ventricle Study. *Chest* 2012;141(2):388–395.
132. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *J Am Med Assoc* 2004;292:2471–7.
133. Singh JP, Evans JC, Levy D, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, aortic regurgitation (the Framingham Heart Study) *Am J Cardiol* 1999;83:897–902.
134. Larsson SC, Wolk A, Håkansson N, Bäck M. Overall and abdominal obesity and incident aortic valve stenosis: two prospective cohort studies. *Eur Heart J* 2017;38(28):2192–7.
135. Pellikka PA, She L, Holly TA, et al. Variability in Ejection Fraction Measured By Echocardiography, Gated Single-Photon Emission Computed Tomography, and Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction. *JAMA Netw Open* 2018;1(4):e181456.
136. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, et al. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation* 2004;110:3081–7.
137. Antonini-Canterin F, Pellegrinet M, Marinigh R, Favretto G. Role of Cardiovascular Ultrasound in the Evaluation of Obese Subjects. *J Cardiovasc Echogr* 2014;24(3):67-71.
138. Di Bello V, Fabiani I, Conte L, et al. New echocardiographic techniques in the evaluation of left ventricular function in obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:881–92.
139. Peterson LR, Waggoner AD, Schechtman KB, et al. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1399–404.
140. Pascual M, Pascual DA, Soria F, et al. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. *Heart* 2003;89:1152–6.
141. Mottram PM, Marwick TH. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know. *Heart* 2005;91:681–95.
142. Hu G, Jousilahti P, Antikainen R, Katzmarzyk PT, Tuomilehto J. Joint effects of physical activity, body mass index, waist circumference, and waist-to-hip ratio on the risk of heart failure. *Circulation* 2010;121(2):237–44.
143. Alpert MA, Karthikeyan K, Abdullah O, Ghadban R. Obesity and Cardiac Remodeling in Adults: Mechanisms and Clinical Implications. *Prog Cardiovasc Dis* 2018; 61(2):114-23.

144. Sokmen A, Sokmen G, Acar G, et al. The impact of isolated obesity on right ventricular function in young adults. *Arq Bras Cardiol* 2013;101(2):160–8.
145. Abouzeid CM, Shah T, Johri A, Weinsaft JW, Kim J. Multimodality Imaging of the Right Ventricle. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;19(11):82.
146. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53(1):1801913.
147. Iushi B, Beckhoff F, Leistner D, et al. Pulmonary Hypertension in Patients With Severe Aortic Stenosis: Prognostic Impact After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Pulmonary Hypertension in Patients Undergoing TAVR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12(4):591-601.
148. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American college of cardiology foundation task force on expert consensus documents and the American heart association: developed in collaboration with the American college of chest physicians; American thoracic society, inc.; and the pulmonary hypertension association. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;53(17):1573–619.
149. Kane GC, Sachdev A, Villarraga HR, et al. Impact of age on pulmonary artery systolic pressures at rest and with exercise. *Echo Res Pract* 2016;3(2):53-61.
150. Perrotta F, Nigro E, Mollica M, et al. Pulmonary Hypertension and Obesity: Focus on Adiponectin. *Int J Mol Sci* 2019;20(4):912.
151. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001;104(23):2797–802.
152. Weatherald J, Huertas A, Boucly A, et al. Association Between BMI and Obesity With Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2018;154(4):872-81.
153. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, et al. Association of subclinical right ventricular dysfunction with obesity. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:611–6.
154. Lai YC, Potoka KC, Champion HC, Mora AL, Gladwin MT. Pulmonary arterial hypertension: the clinical syndrome. *Circ Res* 2014;115(1):115–30.
155. Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, Nicolls MR. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res* 2014;115(1):165–75.
156. Taraseviciute A, Voelkel NF. Severe pulmonary hypertension in postmenopausal obese women. *European Journal of Medical Research* 2006;11(5):198–202.

157. Chin KM, Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(16):1527–38.
158. Groth A, Vrugt B, Brock M, et al. Inflammatory cytokines in pulmonary hypertension. *Respir Res* 2014;15:47.
159. Costa RM, Neves KB, Tostes RC, Lobato NS. Perivascular adipose tissue as a relevant fat depot for cardiovascular risk in obesity. *Front Physiol* 2018;9:253.
160. Price LC, Wort SJ, Perros F, et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141(1):210–21.
161. Agabiti-Rosei C, Painsi A, De Ciuceis C, et al. Modulation of vascular reactivity by perivascular adipose tissue (PVAT). *Curr Hypertens Rep* 2018;20(5):44.
162. Siegel-Axel DI, Haring HU. Perivascular adipose tissue: An unique fat compartment relevant for the cardiometabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2016;17(1):51–60.
163. Greenstein AS, Khavandi K, Withers SB, et al. Local inflammation and hypoxia abolish the protective anticontractile properties of perivascular fat in obese patients. *Circulation* 2009;119(12):1661–70.
164. Savai R, Pullamsetti SS, Kolbe J, et al. Immune and inflammatory cell involvement in the pathology of idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186(9):897–908.
165. Ricard N, Tu L, Le Hiress M, et al. Increased pericyte coverage mediated by endothelial-derived fibroblast growth factor-2 and interleukin-6 is a source of smooth muscle-like cells in pulmonary hypertension. *Circulation* . 2014;129(15):1586–97.
166. Ferrannini E, Natali A, Bell P, et al. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European group for the study of insulin resistance (EGIR). *J Clin Invest* 1997;100(5):1166–73.
167. Shimobayashi M, Albert V, Woelnerhanssen B, et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2018;128(4):1538–50.
168. Jia G, Aroor AR, DeMarco VG, et al. Vascular stiffness in insulin resistance and obesity. *Front Physiol* 2015;6:231.
169. Reho JJ, Rahmouni K. Oxidative and inflammatory signals in obesity-associated vascular abnormalities. *Clin Sci (Lond)* 2017;131(14):1689–700.
170. Schinzari F, Tesauro M, Cardillo C. Endothelial and perivascular adipose tissue abnormalities in obesity-related vascular dysfunction: novel targets for treatment. *J Cardiovasc Pharmacol* 2017;69(6):360–8.
171. Rajsheker S, Manka D, Blomkalns AL, et al. Crosstalk between perivascular adipose tissue and blood vessels. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10(2):191–6.

172. Manna P, Jain SK. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: causes and therapeutic strategies. *Metab Syndr Relat Disord* 2015;13(10):423–44.
173. Aggarwal S, Gross CM, Sharma S, Fineman JR, Black SM. Reactive oxygen species in pulmonary vascular remodeling. *Compr Physiol* 2013;3(3):1011–34.
174. Gao YJ, Takemori K, Su LY, et al. Perivascular adipose tissue promotes vasoconstriction: the role of superoxide anion. *Cardiovasc Res* 2006;71(2):363–73.
175. Dupont S, Morsut L, Aragona M, et al. Role of YAP/TAZ in mechanotransduction. *Nature* 2011;474(7350):179–83.
176. Turkbey EB, McClelland RL, Kronmal RA, et al. The impact of obesity on the left ventricle: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3(3):266–74.
177. Neeland IJ, Gupta S, Ayers CR, et al. Relation of regional fat distribution to left ventricular structure and function. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6(5):800–7.
178. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2017;136(1):6–19.
179. Marwick TH, Ritchie R, Shaw JE, Kaye D. Implications of underlying mechanisms for the recognition and management of diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(3):339–51.
180. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, et al. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med* 1994;154(15):1705–11.
181. Alam I, Lewis K, Stephens JW, Baxter JN. Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all pro-inflammatory states. *Obes Rev* 2007;8(2):119–27.
182. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1):19–25.
183. Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, et al. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J* 1996;9(4):787–94.
184. Lohmeier TE, Iliescu R, Tudorancea I, et al. Chronic interactions between carotid baroreceptors and chemoreceptors in obesity hypertension. *Hypertension* 2016;68(1):227–35.
185. Suratt BT, Ubags NDJ, Rastogi D, et al. An official American Thoracic Society workshop report: obesity and metabolism. An emerging frontier in lung health and disease. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14(6):1050–9.

186. Piper AJ. Obesity hypoventilation syndrome--the big and the breathless. *Sleep Med Rev* 2011;15(2):79–89.
187. Block AJ, Wynne JW, Boysen PG. Sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in postmenopausal women. *Am J Med* 1980;69(1):75–9.
188. Kauppert CA, Dvorak I, Kollert F, et al. Pulmonary hypertension in obesity-hypoventilation syndrome. *Respir Med* 2013;107(12):2061–70.
189. Teichtahl H. The obesity-hypoventilation syndrome revisited. *Chest* 2001;120(2):336–9.
190. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, et al. Overweight, obesity and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2008;168:1678–83.
191. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:564-7.
192. Wagenseil JE, Mecham RP. Elastin in large artery stiffness and hypertension. *J Cardiovasc Transl Res* 2012;5(3):264–73.
193. Tsamis A, Krawiec JT, Vorp DA. Elastin and collagen fibre microstructure of the human aorta in ageing and disease: a review. *J R Soc Interface* 2013;10(83):20121004.
194. Lammers S, Scott D, Hunter K, et al. Mechanics and function of the pulmonary vasculature: implications for pulmonary vascular disease and right ventricular function. *Comp Physiol* 2012;2(1):295–319.
195. Huertas A, Guignabert C, Barberà JA, et al. Pulmonary vascular endothelium: the orchestra conductor in respiratory diseases: Highlights from basic research to therapy. *Eur Respir J* 2018;51(4):1700745.
196. Stankovic Z, Allen BD, Garcia J, Jarvis KB, Markl M. 4D flow imaging with MRI. *Cardiovasc Diagn Ther* 2014;4(2):173–92.
197. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2019;53(1):1801887.
198. Aragona M, Panciera T, Manfrin A, et al. A mechanical checkpoint controls multicellular growth through YAP/TAZ regulation by actin-processing factors. *Cell* 2013;154(5):1047–59.
199. Liu F, Lagares D, Choi KM, et al. Mechanosignaling through YAP and TAZ drives fibroblast activation and fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015;308(4):L344–57.
200. Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D4–12.

201. Dorfmuller P, Gunther S, Ghigna MR, de Montpreville VT, Boulate D, Paul JF, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J* 2014; 44: 1275–88.
202. Montani D, Lau EM, Dorfmuller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2016; 47: 1518–34.
203. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351(16):1655–65.
204. Sutendra G, Michelakis ED. Pulmonary arterial hypertension: challenges in translational research and a vision for change. *Sci Transl Med* 2013;5(208):208sr5.
205. Vonk Noordegraaf A, Haddad F, Bogaard HJ, Hassoun PM. Noninvasive imaging in the assessment of the cardiopulmonary vascular unit. *Circulation* 2015;131(10):899–913.
206. Ashley EA, Niebauer J. *Cardiology Explained*. London: Remedica; 2004. Chapter 4, Understanding the echocardiogram. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2215/>.
207. Steeds RP. Echocardiography: frontier imaging in cardiology. *Br J Radiol* 2011;84 Spec No 3(Spec Iss 3):237–45.
208. Roelandt JR. Ultrasound stethoscopy: a renaissance of the physical examination? *Heart* 2003;89:971–3.
209. Boyd AC, Schiller NB, Thomas L. Principles of transthoracic echocardiographic evaluation. *Nat Rev Cardiol* 2015 Jul;12(7):426-40.
210. He S. Echocardiography. In: Zhang M. (eds) *Atlas of Human Body Ultrasound Scanning*. Singapore; Springer. 2018.
211. Lindqvist P, Calcuttea A, Henein M Echocardiography in the assessment of right heart function. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9: 225– 34.
212. Jawad IA, *A Practical Guide to Echocardiography and Cardiac Doppler Ultrasound*. 2nd ed. Boston; Brown and Company. 1996; 39-58.
213. Oh JK, Sewart JB, Tajik AJ. *The Echo Manual*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2006.
214. Schneider M, Binder T. Echocardiographic evaluation of the right heart. *Wien Klin Wochenschr* 2018;130(13-14):413-420.
215. Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 5th Edition. Washington, USA. Saunders 2013.
216. Yared K, Noseworthy P, Weyman AE, et al. Pulmonary artery acceleration time provides an accurate estimate of systolic pulmonary arterial pressure during transthoracic echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24(6):687-92.

217. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr* 2002;15, 167–84.
218. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J. Am. Soc Echocardiogr.* 2009;22, 1–23.
219. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr* 2001;24, 277–313.
220. Voigt JU, Nixdorff U, Bogdan R, et al. Comparison of deformation imaging and velocity imaging for detecting regional inducible ischaemia during dobutamine stress echocardiography. *Eur. Heart J* 2004;25, 1517–25.
221. Nikitin NP, Loh PH, Silva Rd, et al. Prognostic value of systolic mitral annular velocity measured with Doppler tissue imaging in patients with chronic heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2006; 92, 775–9.
222. Agarwal R, Gosain P, Kirkpatrick JN, et al. Tissue Doppler imaging for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc. Ultrasound* 2012;10, 47.
223. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr* 2009; 22, 107–33.
224. Dokainish H, Sengupta R, Pillai M, Bobek J, Lakkis N. Usefulness of new diastolic strain and strain rate indexes for the estimation of left ventricular filling pressure. *Am. J. Cardiol* 2008; 101, 1504–9.
225. Bansal M, Kasliwal RR. How do I do it? Speckle-tracking echocardiography. *Indian Heart J* 2013;65(1):117–23.
226. Blessberger H, Binder T. Non-invasive imaging: two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart* 2010;96:716–22.
227. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr* 2007; 20, 1021–41.
228. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur. J. Echocardiogr* 2008; 9, 415–37.

229. Senior R, Becher H, Monaghan M, et al. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography. *Eur. J. Echocardiogr* 2009; 10, 194–212.
230. Hung J, Lang R, Flachskampf F, et al. 3D echocardiography: a review of the current status and future directions. *J. Am. Soc. Echocardiogr* 2007; 20, 213–33.
231. Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation* 2009;120(11):992–1007.
232. Duman D, Masatlıoğlu S, Demirtunç R, Karadağ B. Sistemik lupus eritematozusta pulmoner arter sertliğinde artma ve sağ ventrikül fonksiyonu ile ilişkisi. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2008; 36(2): 82-9.
233. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the J Am Soc Echocardiogr 2010;23(7):685-713.
234. Adel W, William V, Josef M, Al-Mahallawy N. Tissue Doppler systolic annular velocity and myocardial performance index as predictors of right ventricular affection and culprit lesion location in acute inferior myocardial infarction. *Egypt Hear J* 2014;66(4):327-33.
235. DiLorenzo MP, Bhatt SM, Mercer-Rosa L. How best to assess right ventricular function by echocardiography. *Cardiol Young* 2015;25(8):1473-81.
236. Turhan S, Tulunay C, Ozduman CM, et al. Effects of thyroxine therapy on right ventricular systolic and diastolic function in patients with subclinical hypothyroidism: a study by pulsed wave tissue Doppler imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91 (9):3490-3.
237. Ueti OM, Camargo EE, Ueti Ade A, Lima-Filho EC, Nogueira E. Assessment of right ventricular function with Doppler echocardiographic indices derived from tricuspid annular motion comparison with radionuclide angiography. *Heart* 2002;88:244-8.
238. Arkles JS, Opatowsky AR, Ojeda J, et al. Shape of the right ventricular Doppler envelope predicts hemodynamics and right heart function in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(2):268–76.
239. Gorgülü S, Eren M, Yildirim A, et al: A new echocardiographic approach in assessing pulmonary vascular bed in patients with congenital heart disease: Pulmonary artery stiffness. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3:92–7.
240. Badano LP, Muraru D, Parati G, Haugaa K, Voigt JU. How to do right ventricular strain. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2020;0: 1–3.

241. Lee JH, Park JH. Strain Analysis of the Right Ventricle Using Two-dimensional Echocardiography. *J Cardiovasc Imaging* 2018;26(3):111-24.
242. Li M, Scott DE, Shandas R, Stenmark KR, Tan W. High pulsatility flow induces adhesion molecule and cytokine mRNA expression in distal pulmonary artery endothelial cells. *Ann Biomed Eng* 2009;37:1082–92.
243. Weir-McCall JR, Struthers AD, Lipworth BJ, Houston JG. The role of pulmonary arterial stiffness in COPD. *Respir Med* 2015;109:1381–90.
244. Altıparmak HI, Erkus ME, Polat M, et al. Evaluation of pulmonary artery stiffness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Echocardiography* 2016;33:362–71.
245. Kang KW, Chang HJ, Kim YJ, et al. Cardiac magnetic resonance imaging-derived pulmonary artery distensibility index correlates with pulmonary artery stiffness and predicts functional capacity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2011;75:2244–51.
246. Cerik IB, Meric M, Gulel O, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary arterial stiffness in human immunodeficiency virus-infected patients. *Echocardiography* 2019;36(6):1123-31.
247. Yaşar S. Behçet hastalarında pulmoner arter sertliği ile sağ ventrikül fonksiyonları arasındaki ilişkinin transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi, Ankara, 2015. ET: 10/06/2020. URL: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp>.*
248. Agoston-Coldea L, Lupu S, Mocan T. Pulmonary Artery Stiffness by Cardiac Magnetic Resonance Imaging Predicts Major Adverse Cardiovascular Events in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Sci Rep* 2018;8(1):14447.
249. Yildirim E, Celik M, Yuksel UC, et al. Relationship between Pulmonary Artery Stiffness and Functional Capacity in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Korean Circ J* 2017;47(6):929-38.
250. Bogaard HJ, Abe K, Vonk Noordegraaf A, Voelkel NF. The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. *Chest* 2009;135:794–804.
251. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54(1, supplement):S43–S54.
252. Campen MJ, Shimoda LA, O'Donnell CP. Acute and chronic cardiovascular effects of intermittent hypoxia in C57BL/6J mice. *Journal of Applied Physiology* 2005;99(5):2028–35.
253. McGuire M, Bradford A. Chronic intermittent hypercapnic hypoxia increases pulmonary arterial pressure and haematocrit in rats. *European Respiratory Journal* 2001;18(2):279–85.

254. Atwood CW, Jr., McCrory D, Garcia JG, Abman SH, Ahearn GS. Pulmonary artery hypertension and sleep-disordered breathing: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(1, supplement):72S–77S.
255. Michelakis ED, Weir EK. Anorectic drugs and pulmonary hypertension from the bedside to the bench. *American Journal of the Medical Sciences* 2001;321(4):292–9.
256. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;52(22):1793–9.
257. Wong C, Marwick TH. Obesity cardiomyopathy: pathogenesis and pathophysiology. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 2007;4(8):436–43.
258. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *American Journal of the Medical Sciences* 2001;321(4):225–36.
259. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *The New England Journal of Medicine* 2004;350(22):2257–64.
260. Acikel M, Kose N, Aribas A, et al. The effect of pulmonary hypertension on left ventricular diastolic function in chronic obstructive lung disease: a tissue Doppler imaging and right cardiac catheterization study. *Clin Cardiol* 2010;33(8):E13-E18.
261. Greiner S, Jud A, Aurich M, et al. Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: analysis in a large patient population. *J Am Heart Assoc* 2014;3(4):e001103.
262. Parasuraman S, Walker S, Loudon BL, et al. Assessment of pulmonary artery pressure by echocardiography-A comprehensive review. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2016;12:45-51.
263. Vitarelli A, Mangieri E, Terzano C, et al. Three-dimensional echocardiography and 2D-3D speckle-tracking imaging in chronic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy in detecting hemodynamic signs of right ventricular (RV) failure. *J Am Heart Assoc* 2015;4(3):e001584.
264. Wang Z, Chesler NC. Pulmonary vascular wall stiffness: An important contributor to the increased right ventricular afterload with pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2011;1(2):212-23.
265. Ayach B, Fine NM, Rudski LG. Right ventricular strain: measurement and clinical application. *Curr Opin Cardiol* 2018;33(5):486-92.

266. Kibar AE, Pac FA, Ece İ, et al. Effect of obesity on left ventricular longitudinal myocardial strain by speckle tracking echocardiography in children and adolescents. *Balkan Med J* 2015;32(1):56-63.
267. Lee HJ, Kim HL, Lim WH, et al. Subclinical alterations in left ventricular structure and function according to obesity and metabolic health status. *PLoS One* 2019; 14(9): e0222118.
268. Barbosa MM, Beleigoli AM, de Fatima Diniz M, et al. Strain imaging in morbid obesity: insights into subclinical ventricular dysfunction. *Clin Cardiol* 2011;34(5):288-93.
269. Werther Evaldsson A, Ingvarsson A, Waktare J, et al. Right ventricular speckle tracking assessment for differentiation of pressure- versus volume-overloaded right ventricle. *Clin Physiol Funct Imaging* 2018;38(5):763-71.
270. Khan UA, Aurigemma GP, Tighe DA. Vector velocity imaging echocardiography to study the effects of submassive pulmonary embolism on the rightatrium. *Echocardiography* 2018; 35:204–10.
271. D'Andrea A, Stanziola A, D'Alto M, et al. Right ventricular strain: an independent predictor of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Cardiol* 2016;222:908–10.
272. Serrano-Ferrer J, Walther G, Crendal E, et al. Right ventricle free wall mechanics in metabolic syndrome without type-2 diabetes: effects of a 3-month lifestyle intervention program. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:116.
273. Parsaee M, Bahmanziari P, Ardeshiri M, Esmaeilzadeh M. Obvious or Subclinical Right Ventricular Dysfunction in Diabetes Mellitus (Type II): An Echocardiographic Tissue Deformation Study. *J Tehran Heart Cent* 2012;7(4):177-81.
274. Rocha IE, Victor EG, Braga MC, Barbosa Silva O, Becker MM. Echocardiography evaluation for asymptomatic patients with severe obesity. *Arq Bras Cardiol* 2007 ;88(4):499].
275. Morricone L, Malavazos AE, Coman C, et al. Echocardiographic abnormalities in normotensive obese patients: relationship with visceral fat. *Obes Res* 2002;10(6):489-98.
276. Augustine DX, Coates-Bradshaw LD, Willis J, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract* 2018;5(3):G11-G24.
277. Almeida AR, Loureiro MJ, Lopes L, et al. Echocardiographic assessment of right ventricular contractile reserve in patients with pulmonary hypertension. *Rev Port Cardiol* 2014;33(3):155-63.
278. Finkelhor RS, Moallem M, Bahler RC. Characteristics and impact of obesity on the outpatient echocardiography laboratory. *Am J Cardiol* 2006;97(7):1082-4.

KISALTMALAR

AHA	:	Amerikan Kalp Derneği
ALT	:	Alanin aminotransferaz
AST	:	Aspartat aminotransferaz
AV	:	Aort kapağı
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
COSI-TUR	:	Türkiye Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırması
CPAP	:	Sürekli pozitif hava yolu basıncı
CRP	:	C reaktif protein
CW	:	Sürekli akım
DEXA	:	Çift enerjili x-ışını absorpsiyometrisi
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
ECM	:	Ekstraselüler matriks
EF	:	Ejeksiyon fraksiyonu
EKO	:	Ekokardiyografi
ET	:	Endotelin
FAC	:	Fraksiyonel alan değişimi
FFA	:	Serbest yağ asidi
GÖRH	:	Gastroözofageal reflü hastalığı
Hb	:	Hemoglobin
HbA1c	:	Hemoglobin A1c
HDL	:	Yüksek dansiteli lipoprotein

HFpEF	:	Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
HFrfEF	:	Azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
HIV	:	İnsan immÜN yetmezlik virüsü;
HT	:	Hipertansiyon
IDF	:	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IL	:	İnterlökin
IVA	:	İzovolümik akselerasyon zamanı
IVC	:	İzovolümik kontraksiyon
IVRT	:	İzovolumik relaksasyon zamanı
KAH	:	Koroner arter hastalığı
KOAH	:	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
KTEPH	:	Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
KVH	:	Kardiyovasküler hastalık
KY	:	Kalp yetmezliği
LA	:	Sol atriyum
LDL	:	Düşük dansiteli lipoprotein
LVED	:	Sol ventrikül diyastol sonu
LVES	:	Sol ventrikül sistol sonu
LVGS	:	Sol ventrikül global sistolik <i>strain</i>
LVH	:	Sol ventrikül hipertrofisi
MAPK	:	Mitojen aktive protein kinaz
MCP	:	Monositik kemotaktik protein
miRNA	:	mikro-RNA

MPI	:	Miyokardiyal performans indeksi
MRG	:	Manyetik rezonans görüntüleme
NHLBI	:	Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü
NLRP	:	Nod-like receptor pyrin domain-containing
NO	:	Nitrit oksit
OA	:	Osteoartrit
OECD	:	Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü
OHS	:	Obezite hipoventilasyon sendromu
OUA	:	Obstruktif uyku apnesi
PA	:	Pulmoner arter
PAH	:	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PAI	:	Plazminojen aktivatör inhibitörü
PAS	:	Pulmoner arter sertliği
PCH	:	Pulmoner kapiller hemanjiomatosis
PCOS	:	Polikistik over sendromu
PH	:	Pulmoner hipertansiyon
POMC	:	Pro-opiomelanokortin
PPAR	:	Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör
PVAT	:	Perivasküler adipoz dokuda
PVOD	:	Pulmoner veno-oklusiv hastalık
PW	:	Vuru akım
ROS	:	Reaktif oksijen ürünleri
RVET	:	Sağ ventrikül ejeksiyon zamanı

RV-FWS	:	Sağventrikül serbest duvar <i>strain</i>
RVGS	:	Sağventrikül global sistolik <i>strain</i>
SağV	:	Sağ ventrikül
SolV	:	Sol ventrikül
sPAB	:	Sistolik pulmoner arter basıncı
T2DM	:	Tip 2 Diyabetes Mellitus
TAPSE	:	triküspid anulus düzlemsel sistolik hareketi
TEKHARF	:	Türkiye Erişkin Kalp Sağlığı ve Hipertansiyon Araştırması ve Risk Faktörleri
TNF	:	Tümör nekrozis faktör
TRV	:	Triküspid regürjitasyon hızı
TSH	:	Troid stimulan hormon
TURDEP	:	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
VKİ	:	Vücut kitle indeksi
VYA	:	Vücut yüzey alanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmam sırasında değerli fikirleriyle bana yol gösteren, gece gündüz destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. N. Sümeyye GÜLLÜLÜ'ye, asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali AYDINLAR başta olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Osman Akın SERDAR, Prof. Dr. Dilek YEŞİLBURSA, Prof. Dr. Mustafa YILMAZ, Prof. Dr. Bülent ÖZDEMİR, Prof. Dr. Tunay ŞENTÜRK'e, sabır ve özverisiyle her zaman yanımda olan Uzm. Dr. Şeyda GÜNAY'a, yardımcı danışman hocam Endokrinoloji Anabilim Dalının kıymetli hocası Doç. Dr. Özen ÖZ GÜL'e, asistanlık dönemim süresince birlikte çalışmış olduğum, hem zor hem güzel günlerimi paylaştığım çok değerli asistan arkadaşlarıma;

Tez verilerimin elde edilme sürecinde desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım başta hemşirelerimiz Munise DIRİK ve Ayşe MUTLU olmak üzere tüm değerli Kardiyoloji çalışanlarına, asistanlığımın ilk gününden beri pozitif enerjisi ve güler yüzüyle her zaman yanımda olan ve desteğini hissettiğim Hem. Züleyha GÜLER'e, bu süreçte tanıdığım ve arkadaştan çok kız kardeşim olan Ayşenur TÜRKMEN'e;

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, hayatlarını ben ve kardeşlerim için adayan, kızları olmaktan büyük gurur duyduğum canım annem Şerife BERBER ve sevgili babam Ömer BERBER'e, yaşadığım güçlükleri atlatmamda verdikleri moral ve motivasyon ile hep yanımda olan en kıymetlilerim, kardeşlerim H.Kübra BERBER ve Büşra BERBER'e, bu süreçte beni hiç yalnız bırakmayan sevgili eşim M. Tuğrul GEDİK ve ailesine;

En içten teşekkürlerimle...

ÖZGEÇMİŞ

27.07.1990 tarihinde Antakya'da doğdum. İlköğrenimimi 1996-2001 yılları arasında, orta ve lise öğrenimimi 2001-2008 yılları arasında Bursa'da tamamladım. 2008 yılında lisans eğitimim için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım. 2014 yılında fakülteyi tamamladıktan sonra Sakarya Yenikent Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak göreve başladım. Eylül 2014 tarihinde girdiğim Tıpta Uzmanlık Sınavı sonucunda uzmanlık eğitimime ilk olarak Trabzon Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda başladım, Nisan 2015'ten itibaren ise Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime devam ettim. Halen bu bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.