



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

**KAŞEKSİ TANISIYLA TAKİP EDİLEN ERGEN
HASTALARIN SOL VENTRİKÜL MEKANİĞİNİN
DOKU DOPPLER İNCELEMESİ VE İNSÜLİN
REZİSTANSI İLE İLGİLİ KLİNİK İLİŞKİLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Orhan GÖKSU

ANTALYA, 2024



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

KAŞEKSİ TANISIYLA TAKİP EDİLEN ERGEN
HASTALARIN SOL VENTRİKÜL MEKANİĞİNİN
DOKU DOPPLER İNCELEMESİ VE İNSÜLİN
REZİSTANSI İLE İLGİLİ KLİNİK İLİŞKİLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Orhan GÖKSU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Fırat KARDELEN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

ANTALYA, 2024

TEŞEKKÜR

Yapmış olduğum bu tez çalışmamın her aşamasında titizlikle duran, bilgi ve birikimleriyle bu çalışmanın ortaya çıkmasında yol göstericim olan, birlikte çalışabilme şansına sahip olmuş olduğum, bilgi birikimi ve sakinliğiyle her fırsatta kendine hayran bırakan saygı değer tez danışmanım Prof. Dr. Fırat KARDELEN'e

Tezimin başlangıç aşaması ve sonrasındaki fikirleri ve destekleyici yaklaşımlarıyla her daim yanımda olduğunu hissettiğim, uzmanlık eğitimi sürecimde çalışma prensibi ve çözüm anlayışını kendime örmek aldığım saygı değer hocam Prof. Dr. Mesut PARLAK'a

Hekimliği, bilgi birikimi ve bizlerle olan iletişimiyle uzmanlık eğitimime önemli dokunuşlarda bulunan saygı değer hocam Prof. Dr. Filiz EKİCİ'ye

Asistanlık ve başasistanlık sürecimde ellerinden gelen her türlü yardımı hiçbir zaman esirgemeyen, her türlü sıkıntıda ilk koştuğum kişiler olan değerli anabilim dalı sekreterlerimiz Canan KÖMÜR ve Yeliz ÖZ'e

Asistanlık sürecinin bana katmış olduğu, bir arkadaş veya dosttan öte bu süreçte zaman zaman ailemden bile çok daha yakın olan Mehmet İzzet ACAR, Zehra Gizem ÇELİKBAŞ, Zekiye Aybuke ŞEN ERSÖZ, Alican ERSÖZ, Ayşe TEKİN ACAR, Süleyman ÇELİKBAŞ, Oktay AKTÜRK ve Mert Kadir GINALI'ya

Doğduğum andan itibaren her türlü derdimi sıkıntımı çeken, yürüdüğüm bu uzun ve meşakkatli yolda hiçbir zaman desteğini ve dualarını esirgemeyen sevgili annem Meryem GÖKSU'ya, sevgili babam Cevat GÖKSU'ya, ağabeyim Nizamettin GÖKSU'ya, kardeşim Deniz GÖKSU'ya

Asistanlık hayatım içerisindeki sürecimde denk geldiğim ve sonraki hayatımın her anını beraber yaşamak için sabırsızlandığım sevgilim, her şeyim, asistanlığımın bana en büyük hediyesi canım eşim Tuğba GÖKSU'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Dr. Orhan GÖKSU

2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLO DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Malnütrisyonun saptanmasında kullanılan ölçütler, göstergeler ve sınıflamalar	3
2.1.1. Vücut Kitle İndeksi.....	3
2.1.2. Biyokimyasal Değerlendirme	5
2.1.3. Serum Proteinleri Ölçümü:.....	5
2.2. Patofizyoloji.....	5
2.3. Malnütrisyonlu Hastalarda Organ Sistemlerinde Değişiklikler	5
2.3.1. Bağışıklık Sistemi.....	5
2.3.2. Gastrointestinal Sistem.....	6
2.3.3. Hematolojik Sistem.....	6
2.3.4. Solunum Sistemi.....	6
2.3.5. Üriner Sistem.....	7
2.3.6. Nörolojik Sistem.....	7
2.3.7. Endokrin Sistem	7
2.4. Malnütrisyon ve Kardiyovasküler Sistem	8
2.4.1. Kardiyak fonksiyonların Ekokardiyografik ölçümü.....	9
2.4.2. İki Boyutlu ve M-mode inceleme	10
2.4.3. Doppler İnceleme.....	10
2.4.4. Sol Ventrikül Kitle, Hacim ve Çap Ölçümleri	11
2.4.5. LV ejeksiyon fonksiyon göstergeleri	12
a) Sistolik fonksiyonlar.....	12
2.4.6. Malnütrisyonla Kardiyovasküler Sistemde Oluşan Değişiklikler	19
2.4.7. Malnütrisyon ve Kardiyak Ritm Bozuklukları.....	21
2.5. İnsülin Rezistansı	28
2.5.1. İnsülin Direnci Patofizyolojisi	28

2.5.2.	İnsülin Direncinin Nedenleri	29
2.5.3.	İnsülin Rezistansı Risk Faktörleri	30
2.5.4.	İnsülin Direnci Ölçüm Teknikleri	30
2.5.5.	Tedavi	32
2.5.6.	Malnütrisyon ve İnsülin Rezistansı	32
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1.	Hastaların Seçimi	34
3.2.	Fizik Muayene	34
3.3.	Laboratuvar	35
3.4.	Elektrokardiyogram.....	35
3.5.	Ekokardiyografi	35
3.6.	24 Saatlik Ambulatuvar EKG Kaydı	36
3.7.	Efor-Stress Testi.....	37
3.8.	İstatistiksel Analiz	37
3.9.	Dışlama Kriterleri	Error! Bookmark not defined.
4.	BULGULAR	38
4.1.	Demografik ve Tanımlayıcı Özellikler	38
4.2.	Biyokimya Bulguları	40
4.3.	Elektrokardiyogram Bulguları	42
4.4.	Ekokardiyografi	43
4.4.1.	Ekokardiyografi M-mode bulguları	43
4.4.2.	Doku Doppler Ekokardiyografi Bulguları	44
4.4.	24 Saatlik Ambulatuvar EKG Kaydı (Holter) Bulguları.....	51
4.4.1.	Holter Genel Bulguları	51
4.4.2.	Kalp Hızı Değişkenliği Bulguları	52
4.5.	Efor-Stres Testi Bulguları	53
5.	TARTIŞMA.....	55
6.	SONUÇLAR	61
7.	ÖZET	64

8. ABSTRACT.....	66
9. KAYNAKÇA.....	68



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

2B:	İki Boyutlu
ALT:	Alanin Aminotransferaz
AN:	Anoreksiya Nervoza
ASE:	Amerikan Ekokardiyografi Derneği
AV:	Atriyoventriküler
BAEP:	Brainstem Auditory Evoked Potentials
BMI	Body Mass Index
CK-MB:	Kreatin Kinaz Miyokardiyal Band
CW:	Kontinü Dalga
Doku TG IgA:	Doku Transglutaminaz Immünglobülin A
Doku TG IgG:	Doku Transglutaminaz Immünglobülin G
DT:	Deselerasyon zamanı
EAT:	E dalgası akselerasyon zamanı
EDV:	End Diyastolik Volüm
EF:	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG:	Elektrokardiyogram
EKO:	Ekokardiyografi
ET:	Ejeksiyon Zamanı
HDL:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
IgA:	Immünglobulin A
IGF-1:	İnsülin like Growth Factor-1(İnsülin benzeri büyüme faktörü-1)
IGFBP:	Insulin Like Growth Factor Binding Protein(İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
IgG:	Immünglobulin G
IVCT:	İzovolümetrik kontraksiyon zamanı
IVRT:	İzovolümetrik relaksasyon zamanı

IVS:	İnterventriküler septum
IVSd:	İnterventriküler septum kalınlığı
KB	Kan Basıncı
KHD:	Kalp Hızı Değişkenliği
LA:	Sol atrium
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
LV:	Sol ventrikül
LVEDd:	Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVPWd:	Sol ventrikül diyastol sonu posterior duvar kalınlığı
MAC:	Mid Arm Circumflex(Orta kol çevresi)
MHz:	Megahertz
MI:	Miyokard Infarktüsü
MPİ:	Miyokardiyal Performans İndeksi
MRI:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA:	Mitokondriyal RNA
MY:	Mitral Yetmezlik
NAFLD:	Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı
PAB:	Prealbumin
PEM:	Protein-Enerji Malnütrisyonu
pNN50:	NN50 aralığı yüzdesi
ProBNP:	Pro Brain Natriuretic Peptid
PW:	Pulsed Wave(Atımlı Dalga)
RA:	Sağ atriyum
RBP:	Retinol Bağlayıcı Protein
RMSSD:	Root of the mean squared of successive NN intervals
RV:	Sağ ventrikül
SDANN:	Standart deviation of the average NN interval

SDNN:	Standart Deviation of the NN interval
SDS:	Standart Deviasyon Sapması
sT3:	Serbest T3 hormonu
sT4:	Serbest T4 hormonu
SV:	Stroke Volume(Atım hacmi)
SVE:	Supraventriküler ektopik atım
SVT:	Supraventriküler Taşikardi
TA:	Tansiyon Arteriyel
TSH:	Tiroid Stimülizan Hormon
UNICEF:	United Nations Children's Fund(Birleşmiş Milletler Uluslararası Çocuklara Acil Yardım Fonu)
VA:	Vücut Ağırlığı
VCI:	Vena Kava İnferior
VES:	Ventriküler Ekstra Sistol
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
VT:	Ventriküler Taşikardi
WHO:	World Health Organisation(Dünya Sağlık Örgütü)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde transdüserin yerleşim pozisyonu	14
Şekil 2: Diyastolik fonksiyon bozuklukların şematik gösterimi	16
Şekil 3: Pulsed Doppler ekokardiyografi ile MPI ölçümü.....	17
Şekil 4: Hasta grubunda VKİ-SDS dağılımı.....	39



TABLO DİZİNİ

Tablo 1: VKİ'ne göre beslenme durumu [20]	4
Tablo 2: VKİ-SDS'ye Göre Beslenme Durumu [20]	4
Tablo 3: Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonunda 2B ve Doppler EKO ile LV Relaksasyonu ve Doluş Basınçları [43].....	18
Tablo 4: Çalışma Grubu Tanımlayıcı İstatistikler.....	38
Tablo 5: Biyokimya Sonuçları İnceleme Verileri İstatistikleri (N=25).....	40
Tablo 6 : Elektrokardiyogram Analiz Verileri (N=20).....	42
Tablo 7: M-Mode Ekokardiyografi Referans Değerleri [102].....	43
Tablo 8: Çalışma Grubunun M Mod Değerleri (N=25)	44
Tablo 9: Pulsed Doppler ve Doku Doppler Ekokardiyografi Referans Aralıkları [102]...45	
Tablo 10: Diyastolik Fonksiyonlar Pearson Korelasyonları (N=21).....	46
Tablo 11: Pulsed Doppler Mitral Valv Veri Analizi İstatistikleri (N=21).....	47
Tablo 12: Pulsed Doppler Triküspit Valv Veri Analizi İstatistikleri (N=21)	47
Tablo 13: Doku Doppler Sol Ventrikül Lateral Duvar Veri Analizi İstatistikleri (N=21) 48	
Tablo 14: Doku Doppler İnterventriküler Septum Veri Analizi İstatistikleri (N=21)	49
Tablo 15: Doku Doppler Sağ Ventrikül Veri Analizi İstatistikleri (N=21)	49
Tablo 16: Zayıf ve Ciddi Zayıf Grubun Doku Doppler Ekokardiyografi Verilene Göre Karşılaştırılması (N=21).....	50
Tablo 17: Holter Genel Bulgular (N=19)	51
Tablo 18: Holter Kalp Hızı Değişkenliği Bulguları (N=12).....	53
Tablo 19: Efor stres testi bulguları (N=19)	54

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Malnütrisyon ve zayıflık çocuklarda günden güne sıklığı gittikçe artan klinik bir durumdur. Özellikle infant döneminde malnütrisyon sık olarak görülmesine rağmen kalori alım azlığına bağlı olarak ergenlerde de malnütrisyon ve zayıflık azımsanmayacak kadar fazladır. Daha önce yapılan çalışmalarda çocuk ve adolesanlarda zayıflık prevalansının %7,7 ile %21,4 olarak saptandığı bildirilmiştir [1, 2].

Yapılan çalışmalarda malnütrisyonlu ve zayıf çocuk hastalarda kardiyak aritmi, kardiyak fonksiyonlarda düşüklük, kardiyak atrofi ve efor kapasitelerinde azalma olduğu dikkat çekmektedir [3-6].

Daha önce zayıf ve ciddi zayıf adolesanlarda yapılmış bir çalışmada bu hasta grubunda açlık insülininde daha yüksek artışlara ve daha zayıf insülin duyarlılığına sahip olduğu saptanmıştır [7].

Bu çalışmada daha önceki yapılan çalışmalardan yola çıkılarak zayıf ve ciddi zayıf adolesan çocukların kardiyak sistolik ve diyastolik fonksiyonları, kardiyak ritm bozuklukları, kalp hızı değişkenlikleri ve efor stres testi karşısındaki yanıtları değerlendirilerek insülin rezistansı ile aralarındaki korelasyonun açıklanması amaçlanmıştır.

Çalışmadan elde edilecek verilerle VKİ<-2 SDS ile takip edilen zayıf hastaların kardiyak ve endokrinolojik komplikasyonlarına yönelik yapılmış olan çalışmalara destek sağlamak ve kardiyovasküler hasarlanma bulgusu olan sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ile olabilecek ilişkilerin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Malnütrisyon, büyüme ve gelişme için elzem olan bir veya birden fazla besin ögesinin yetersiz veya vücut homeostazisini bozacak şekilde dengesiz alınması durumunda ortaya çıkan klinik ve takip edilmesi gereken bir durumdur [8, 9].

Protein enerji malnütrisyonu (PEM), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanımına göre, her birinin besindeki noksanlık derecesi değişebilmekle beraber, gerek protein gerek enerjiden fakir bir beslenme sonrasında oluşan, en fazla infant ve küçük çocuklarda rastlanan, sık olarak enfeksiyöz hastalıkların da eşlik ettiği patolojik sendromlar grubudur. [8, 9].

Primer PEM genellikle sosyoekonomik, politik ve çevresel faktörler nedeniyle gelişmekte olan ülkelerin en yaygın sağlık sorunlarından biri olup daha çok 6 ay ile 5 yaş arasındaki çocukları etkilemektedir. Dünya Sağlık Örgütünün raporlarına göre dünyada 300-500 milyon kişi yeterli besin alamamakta, 1.5 milyar insan da dengeli beslenememektedir [10].

Kaşeksi ise altta yatan kronik hastalıkla ilişkili, yağ kaybı olan veya olmayan, kas kaybı ile karakterize patofizyolojisinde kronik hastalığa bağlı proinflatuar sitokin ve mediyatörlerin rol oynadığı karmaşık bir metabolik sendromdur. Kaşeksi tanısı koyulabilmesi için son 12 ayda %5'ten fazla tartı kaybına ek olarak azalmış kas kütlesi kaybı, yorgunluk, anoreksiya, düşük yağsız kütle indeksi biyokimyasal tetkiklerde anormallikler (yüksek inflamatuvar markerlar (CRP, IL-6), hemoglobinin (Hb) 12 g/dL'den düşük olması, serum albüminin 3,2 g/dL'nin altında olması) kriterlerinden en az 3'ünün olması gerekmektedir [11].

Zayıflık, tüm dünya genelinde özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur [12]. Çocuk ve ergenlerde boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi (VKİ), beslenme durumunu değerlendiren basit yöntemlerdir. Dünya Sağlık Örgütü, VKİ Z skorunun -2 SDS altında olmasını zayıflık olarak tanımlamaktadır. Bu çocukların eşlik eden herhangi bir kronik hastalık tanıları olmamalarıyla kaşeksi ayırıcı tanısından ayrılmaktadırlar [13].

Zayıflık çocukların gelişimini ve onların ideal sağlıklı yapıya ulaşmalarını olumsuz etkilemektedir [12]. Zayıf çocuklarla ilgili yapılan çalışmalar kısıtlı olup yaşamlarının ileriki dönemlerinde insülin rezistansı, şizofreni, dislipidemi görülme sıklıklarının arttığı bildirilmiştir [14-16].

2.1. Malnütrisyonun saptanmasında kullanılan ölçütler, göstergeler ve sınıflamalar

Malnütrisyonun saptanması için çoğunlukla antropometrik ve biyokimyasal çeşitli değerlendirmeler kullanılmaktadır. Bu konuda özellikle toplum taramalarında antropometrik ölçümler oldukça önemli bir yere sahiptir. Vücut ağırlığı, boy, orta kol çevresi, göğüs çevresi, kol çevresi baş çevresi oranı ve deri kıvrım kalınlığı ölçümleri en sık kullanılan antropometrik ölçümler olup çocukluk yaş grubunda en sık kullanılan antropometrik göstergeler ise yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve boya göre ağırlıktır. 2000’li yıllardan itibaren altı yaşın üstündeki çocuklar için vücut kitle indeksi kullanımı da yaygınlaşmıştır [17-19].

Ağır malnütrisyonunda tanı kolaylıkla saptanabilirken, orta veya hafif malnütrisyonu olan hastalarda tanı koymada güçlükler yaşanabilmekte olup hastalara gereksiz tetkikler yapılabilmektedir. Orta veya hafif malnütrisyonu belirlemede izlenecek yöntem; hastanın diyetinin monitörizasyonu, kalori ihtiyacının belirlenmesi, antropometrik ölçümler ve biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi şeklinde olmalıdır. Yaş olarak büyük yaş gruplarındaki çocuklarda ise VKİ’ne göre malnütrisyonun derecelendirilmesi yapılmaktadır [12, 14].

2.1.1. Vücut Kitle İndeksi

Vücut kitle indeksi 2000’li yıllardan sonra özellikle kullanılmaya başlanmış olup son yıllarda kullanımının kolay olması sebebiyle kullanımı yaygınlaşmıştır. Aşağıda formülize edildiği şekilde hesaplanmaktadır [20].

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

Tablo 1: VKİ'ne göre beslenme durumu [20]

Vücut Kitle İndeksi	Beslenme Durumu
<%5	Zayıf
%85- %95	Aşırı Kilolu
>%95	Obez

Antropometrik göstergelerin yorumlanmasında en önemli nokta büyüme standartları veya referans popülasyona göre yapılan değerlendirmelerdir. Bunun için Z skoru, persentil ve ortanca kullanılır. Z-skoru bir antropometrik ölçümün referans popülasyon ortalamasından standart sapma cinsinden ne kadar uzakta olduğunu göstermektedir [17, 19]. Çocuk ve adolesanlarda antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesinde bireyin değerlendirilmesi için persentil değerlerinin, toplum değerlendirilmeleri için de özellikle Z-skor ve gerektiğinde persentil değerlerinin kullanılması önerilmektedir [20].

Tablo 2: VKİ-SDS'ye Göre Beslenme Durumu [20]

VKİ Z SKORU	BESLENME DURUMU
>3 SDS	Morbid Obez
2-3 SDS	Obez
1-2 SDS	Aşırı Kilolu
1-(-2)SDS	Normal
(-2) - (-3) SDS	Zayıf
< (-3) SDS	Ciddi Zayıf

2.1.2. Biyokimyasal Değerlendirme

Beslenme durumunu değerlendirmek için protein ve yağ metabolizması ile ilgili tetkikler, ayrıca vitamin ve eser element düzeylerini belirleyen tetkikler kullanılır.

2.1.3. Serum Proteinleri Ölçümü:

Albumin

Genellikle vücudun proteinle ilgili beslenme durumunu gösterir. Yarılanma ömrü 18-20 gün olup; enfeksiyon ve enflamasyondan oldukça fazla etkilenir [17, 19]. Albuminin vücuttaki depoları oldukça fazla olup genellikle erken dönemdeki malnütrisyonla ilgili bilgi vermemektedir [17, 19]. Ayrıca nefrotik sendrom gibi protein kaybettiren tübülopatilerde yanlış sonuçlar gösterebilmektedir [17].

2.2. Patofizyoloji

Yetersiz enerji alımı, büyüme gelişmede duraksama (yağ, kas ve visseral kitlenin kaybı), bazal metabolik hızın azalması ve toplam enerji tüketiminin azalması gibi değişik fizyolojik uyum süreçlerine sebep olur. Uzun süreli açlık durumunda metabolik, hormonal ve glukoreglatuvar mekanizmalarda büyük değişiklikler görülür. Metabolik değişiklikler erken dönem değişiklikler olarak sınıflandırılan aminoasit, piruvat ve laktat kullanımı sonucu çizgili kas kaybına neden olan hızlı glukoneogeneze, lipoliz ve ketogeneze neden olan yağ mobilizasyonu ile karakterize geç protein koruma dönemine doğru ilerler. Sodyum birikimi ve hücre içi potasyum azalması en önemli elektrolit değişiklikleridir. Bu değişiklikler glycosidesensitif enerji bağımlı sodyum pompasının aktivitesinin azalması sonucu hücre membranlarının geçirgenliğinin artması ile açıklanmaktadır [10, 18].

2.3. Malnütrisyonlu Hastalarda Organ Sistemlerinde Değişiklikler

2.3.1. Bağışıklık Sistemi

Timus, lenf nodlarındaki ve tonsillerdeki atrofi nedeniyle en çok hücresel bağışıklık etkilenir, CD4 lenfosit hücre sayısı düşer, göreceli olarak CD8-T lenfosit hücreleri korunmaktadır. Gecikmiş hipersensitivite kaybı, fagositoz fonksiyonlarında bozulma, salgısal immunoglobulin A'da azalma gözlenir.

Serumda kompleman aktivitesi, özellikle C3 komponenti azalmıştır. Hücresel immunitedeki protein, mineral, vitamin eksikliğine bağlanan bozulmanın aksine, bu hastalarda antikor yanıtı genellikle normaldir. Bu değişiklikler kaşektik çocukları invaziv enfeksiyonlara açık hale getirmektedir [19].

2.3.2. Gastrointestinal Sistem

Villusların atrofisi, sindirim enzimlerinin kaybı, kript hipoplazisi, intestinal permeabilite değişiklikleri gözlenir ancak beslenme düzelince bu değişiklikler de hızla düzelir. Mide asit salgısının azalması nedeniyle bakteriyel aşırı çoğalma sık görülür. Pankreas atrofisi de sık görülür ve yağ malabsorbsiyonuna sebep olur. Karaciğer yağlanmasına sık rastlanmasına rağmen sentez fonksiyonları genellikle korunur. Protein sentezi, glukoneogenez ve ilaç metabolizması azalır [19].

2.3.3. Hematolojik Sistem

Malnütrisyon ile takip edilen çocuklarda anemi sık görülmektedir[4]. Total eritrosit kütlesi ve total hemoglobin düzeyi vücut ağırlığına oranla önemli miktarda azalmıştır. Hematokrit ve hemoglobin düzeyi normal kalabilir, ancak aktif doku kütlesindeki azalma ile doğru orantılı olarak total hemoglobin miktarında mutlaka azalma vardır. İyileşme evresinde yeterli demir verilmezse anemi hızla gelişebilir. Zira aktif doku kütlesi arttıkça, gerekli hemoglobin konsantrasyonunun sağlanması için hızlı bir hematopoetik süreç oluşur ve bu dönemde demir, folat ve diğer eritropoetik faktörler yetersiz kalır [18, 19].

2.3.4. Solunum Sistemi

Torakik kas kitlesinde azalma, azalmış metabolik hız, elektrolit imbalansı (hipokalemi, hipofosfatemi) ventilasyonu etkileyerek hipoksiye ventilasyon cevabını bozar [18, 19]. Yetersiz beslenme ve kaşeksinin tüberküloza yakalanma riskini artırdığı bilinmektedir. Zatürreye sık yakalanma ihtimalinin artmış olması sebebiyle akciğerlerde sekellere yol açmasını kolaylaştırmaktadır [21].

2.3.5. Üriner Sistem

Böbrek tübüllerinin yağlı dejenerasyonu ve glomerüllerin hyalinizasyonu gözlenmiştir. Bunun dışında böbreklerde belirli bir yapısal ve fonksiyonel bozukluk yoktur. Glomerüler filtrasyon hızı azalmış kalp debisi nedeniyle düşük olabilir. Potasyum eksikliğine bağlı olarak böbreklerin konsantrasyon yeteneği genellikle azalmıştır [18, 19].

2.3.6. Nörolojik Sistem

Malnütrisyon nöronların sayısını, sinaps sayısını, dendritik dallanmaları ve miyelinizasyonunu azaltır, bu etkilerinin sonucunda beynin büyüklüğü etkilenir. Beyin korteksi incelmıştır ve beyin büyümesi yavaşlamıştır. Beynin global, motor fonksiyonlarında gecikme görülür. Bebek beyninin plastisite özelliğine rağmen en çok etkilenenler yenidoğanlar ve süt çocuklarıdır [18, 19]. Yapılan çalışmalarda yenidoğanlarda özellikle de prematürelde anne sütüyle beslenmenin kognitif fonksiyonlarda önemli artışlara yol açtığı gösterilmiştir [9, 22]. Dünya sağlık örgütü motor-mental gelişimin korunması için ilk 6 ay mutlaka anne sütüyle beslenmeyi önermektedir [9].

2.3.7. Endokrin Sistem

Tiroid hormonları, insülin ve büyüme hormonu başlıca etkilenen hormonlardır. Triiyodotiroksin(T3), insülin, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1 ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP)-3 azalır, IGFBP-1, büyüme hormonu ve kortizol artar. IGF-1 düzeylerindeki azalmanın karaciğerde IGF-1- mesajcı Ribonükleik Asit (mRNA) düşüklüğüne bağlı olduğu düşünülmektedir. Malnütrisyonunda yükselmiş büyüme hormonu düzeyinin yeterli beslenmeyle normale geldiği görülmüştür. Büyüme hormonu düzeyindeki artış klirens düşüklüğünden ziyade yapım artışıyla ilgili bulunmuştur. Malnütrisyonunda büyüme hormonuna rezistans olduğu düşünülmektedir. Glukoz seviyesi glukojen depoları yetersiz olduğundan başlangıçta düşüktür. Hastaların çoğunda nedeni bilinmeyen glukoz intoleransı vardır ve tedavi sırasında ağır hipoglisemiler görülebilir. Ayrıca malnütrisyonunda bir miktar adrenal yetersizlik olabileceği, gonadotropin relasing hormon salınımının azaldığı rapor edilmiştir [19, 23].

Özellikle çocuklarda büyüme ve gelişmenin önemli bir düzenleyicisi olan büyüme hormonunun sentezi ve salınımı için yeterli beslenme şarttır. Yetersiz beslenme, özellikle kritik büyüme dönemlerinde, büyüme hormonu üretiminin bozulmasına neden olarak bodur büyümeye ve gelişimsel gecikmelere neden olabilir [24].

Hem erkeklerde hem de kadınlarda yetersiz beslenme, üreme hormonlarının üretimini ve dengesini bozabilir. Dişiler düzensiz adet döngüleri veya amenore yaşayabilirken, erkekler doğurganlığı ve cinsel gelişimi etkileyen düşük testosteron seviyeleri ile karşı karşıya kalabilir [25].

Yapılan çalışmalarda yetersiz beslenmenin uzun vadeli süreçte insülin rezistansına sebep olduğu görülmüştür [26, 27]. Yine yapılan başka bir çalışmada da yaşamın ilk dönemlerinde yetersiz beslenme sonucu malnütrisyonu olan zayıf hastalarda yaşamlarının ileriki dönemlerinde karın çevresi yağlanmanın daha fazla olduğu görülmüştür [28].

İnsülin pankreas Beta hücrelerinden salgılanmakta olup kan içeriğindeki glukozun hücre içerisine girmesinde rol oynamaktadır [29]. Çocuklarda ağır malnütrisyonun özellikle pankreas Beta hücresi disfonksiyonuna bağlı bozulmuş glukoz intoleransı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [30]. İnsülin direnci malnütrisyonu olan çocuklarda görülebildiği gibi ileriki dönemlerde kardiyovasküler hastalık riskini de artırmakta ve metabolik sendromun en önemli komponentlerinden birini oluşturmaktadır [31].

Zayıf çocuklarda kemik mineral yoğunluğunun malnütrisyonun derecesinin arttıkça daha belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir [32].

2.4. Malnütrisyon ve Kardiyovasküler Sistem

Çocuklarda yetersiz beslenme, geniş kapsamlı sonuçları olan küresel bir sağlık sorunudur ve birçok zararlı etkisinin yanı sıra, kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi özellikle dikkat çekicidir. İleri derecede malnütrisyonu olan kaşektik hastalarda miyokardiyal atrofi, elektrolit dengesizlikleri, kardiyak debide azalma ve hipotansiyon gibi komplikasyonlar görülmektedir [33].

Temel besin maddelerinin yetersiz alımı ile karakterize yetersiz beslenme, çocuklarda kalp kaslarının atrofisine yol açabilir. Kendisi de bir kas olan kalp, boyut ve kütlede bir azalma yaşayabilir ve bu da vücuda etkili bir şekilde kan pompalama yeteneğini tehlikeye atabilir [33].

Şiddetli yetersiz beslenme durumlarında, kalbin yeterli miktarda kan pompalama kuvveti (kalp debisi) tehlikeye girebilir. Kardiyak debideki bu azalma, çeşitli organ ve dokuları etkileyen zayıf dolaşıma yol açabilmektedir [34].

Yetersiz beslenme genellikle kalbin normal çalışması için çok önemli olan potasyum, sodyum ve kalsiyum dahil olmak üzere elektrolitlerin dengesizliğine neden olur. Elektrolit bozuklukları kalbin elektriksel sinyalizasyonunu ve ritmini bozarak potansiyel olarak aritmilere yol açabilir [33].

Kronik yetersiz beslenme, çocuklarda hipotansiyona katkıda bulunabilir. Düşük kan basıncı, kalbin kan pompalama kuvvetini etkileyerek potansiyel olarak yorgunluğa, baş dönmesine sebebiyet verebilirken ciddi vakalarda organ perfüzyonunu tehlikeye atabilir [34].

Yetersiz beslenme, miyokardiyal fonksiyonu bozarak kalbin düzgün bir şekilde kasılma ve gevşeme yeteneğini etkileyebilir. Bu işlev bozukluğu, kalbin vücudun ihtiyaçlarını karşılamak için yeterince kan pompalayamadığı bir durum olan kalp yetmezliğine yol açabilir [34].

2.4.1. Kardiyak fonksiyonların Ekokardiyografik ölçümü

Ekokardiyografi (EKO) incelemesinde kardiyovasküler sistemin yapısal, fonksiyonel ve hemodinamik durumunu değerlendirmek amacı ile yüksek frekanslı ses dalgaları (2-7,5 MHz) kullanılmaktadır. İki boyutlu (2B) inceleme 1970'lerin ortalarında, Doppler EKO ise 1970'lerin sonlarında kullanıma girmiştir. Böylece EKO sadece görüntüleme işleminden öteye giderek hemodinamik değerlendirme tekniği olarak da kabul edilmiştir [35, 36].

Tanısal ultrasonografi en az 2 MHz frekansa ihtiyaç duyar, ses frekansı arttıkça ses dalgasının vücut içinde ilerleyebildiği mesafe azalmaktadır. Görüntü

rezolüsyonu ise frekans arttıkça iyileşmektedir. EKO ile kalbin 2 boyutlu, M-mode ve Doppler tekniği ile görüntülenmesi sağlanır [37].

2.4.2. İki Boyutlu ve M-mode inceleme

Eko incelemesi transtorasik dört standart pencerenin (parasternal, apikal, substernal ve suprasternal) incelenmesi ile başlar. Bu pencerelerde kalbin kısa ve uzun aksında çok sayıda görüntü incelenir. Uzun aks kalbin tabanından apekse sagittal veya koronal kesiti, kısa aks ise uzun aksa dik olan kesiti tanımlar. Kalbin morfolojik ve fonksiyonel durumu iki boyutlu eko ile incelenir. Kalbin kantitatif çap, alan, hacim gibi ölçümleri iki boyutlu veya iki boyutlu yardımı ile sağlanan M-mode görüntülerden ölçülür [35-37].

2.4.3. Doppler İnceleme

Doppler etkisine göre gözlemci ses kaynağına yaklaştıkça sesin frekansı artar, uzaklaştıkça azalır. En iyi Doppler ultrason incelemesi transdüser hedefe paralelse olur. Bu M-mode ve iki boyutlu incelemeye zıttır, çünkü onlarda en iyi görüntü 90°'lik açı ile sağlanır. En iyi Doppler incelemesi düşük frekanslı transdüser ile yapılır, bu da M-mode ve 2B Ekokardiyografide kullanılanın tersinedir [36, 37].

İlk olarak 1956 yılında Doppler tekniği kan akım hızını ölçmek için kullanılmıştır. En sık kullanılan vurulu (Pulsed, PW) ve sürekli (CW) dalga formlu Doppler Ekokardiyografidir. Pulsed Doppler tekniğinde tek bir ultrason kristali ses dalgalarını gönderir ve geri alır. Avantajı M-mode ve 2-boyutlu ile eş zamanlı çalışabilmesi, noktasal bir bölgeden Doppler sinyali alınmasını sağlamasıyken dezavantajı velosite ölçümünün kısıtlı olmasıdır. Pulsed Doppler sisteminin yüksek frekanslı Doppler dalgalarını saptamadaki yetersizliğine aliasing denir. Pulsed Doppler sisteminde saptanabilen en üst frekans sınırına Nyquist limiti denir. Nyquist limitini aşan akımlar ters yönde kayıt verebilir. CW Doppler modunda transdüser iki kristalle çalışır, birisi devamlı dalga gönderirken diğeri ise yansıyan dalgaları alır ve maksimal Doppler değişimi Nyquist limiti ile sınırlı değildir. Bu nedenle CW Doppler en yüksek velositeleri bile kayıt altına almada kullanılabilir. Renkli Doppler görüntüleme bir Pulsed Doppler

fonksiyonudur. Bu yüzden yüksek velositeleri görüntülemesi sınırlıdır. Sıklıkla transdüsere yaklaşan akım kırmızı, uzaklaşan akım ise mavi olarak boyanır. Aliasing renkli Doppler’de renklerin karışımı olarak görülür, renklenme çoksa o bölgede yüksek bir akım hızı olduğunu gösterir [36, 37].

Ekokardiyografinin değişik modları ile kalp ölçütleri, sistolik ve diyastolik ventrikül işlevleri, debi, basınçlar ve şantlar ölçülebilmektedir. Doğuştan kalp hastalığı olan çocukları değerlendirmede kardiyak boyutlar önemlidir. Kardiyak boşluklar ve damarların boyutları doğumda erişkinin %50’si iken 5 yaşında %75’ine ulaşır, 12 yaşında %90’ıdır. Kardiyak boşlukların normal değerlerini elde etmek için birçok çalışma yapılmıştır. Bu değerler hastanın boyuna, kilosuna veya vücut yüzeyine indekslenebilir. Kardiyak yapıların ölçümünde M-mode en uygun yöntemdir. M-mode ölçümleri ön kenardan ön kenara doğru yapılır. Normal değerler Roge ve arkadaşları tarafından vücut yüzeyine göre indekslenerek oluşturulmuştur. Pediatrik kardiyolojide 2 boyutlu görüntülerde de sıklıkla ölçümler yapılır. Ölçüm içten içe olacak şekilde yapılmalıdır [36, 37].

2.4.4. Sol Ventrikül Kitle, Hacim ve Çap Ölçümleri

Sol ventrikül çap ölçümleri 2B ekokardiyografi rehberliğinde M-mode ekokardiyografi ile papiller kas seviyesinde ve parasternal uzun aks pozisyonunda ölçülür. Sol ventrikül (LV) kavitesinin uzun çapı, alanı ve hacminin 2B ekokardiyografi ile tespitinin standardizasyonu Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu (American Society of Echocardiography, ASE)’nce sağlanmıştır [35-37].

Sol ventrikül kitle ölçümü bugün için hipertansiyon, kalp kapak hastalıkları, kardiyomiyopatilerde görülen LV hipertrofilerinin tanı ve tedavisi ile düzeltilmesinin tespitinde, prognozun incelenmesinde yararlanılan bir yöntemdir. LV kitle ölçümü M mod ve iki boyutlu ekokardiyografik incelemelerle yapılmaktadır. En sık kullanılan yöntemde kitle ölçümü LV total volümünden ventrikül içi kan volümünün çıkarılmasıyla elde edilen miyokard volümünün miyokard özgül ağırlığı olan 1,04 ile çarpımıyla elde edilir. ASE bu değere çeşitli düzeltme faktörleri ekleyerek kitle ölçümü için şu formülü önermektedir [35, 37].

$$LV \text{ Mass} = 0,8 (1,04 (IVSd + LVIDd + LVPWd)^3 - (LVIDd)^3) + 0,6 \text{ gr}$$

(IVSd= İnterventriküler septumun diyastolik kalınlığı, LVIDd= sol ventrikül diyastol sonu genişliği, LVPWd= sol ventrikül arka duvar diyastolik kalınlığı) Formülde hesaplanan değer vücut yüzey alanına bölünerek LV kitle indeksi bulunur.

2.4.5. LV ejeksiyon fonksiyon göstergeleri

a) Sistolik fonksiyonlar

Sol ventrikül sistolik fonksiyonu miyokardın kasılabilirliği, önyük, ardyük ve kalp hızının birbirleriyle karmaşık ve kompleks ilişkilerinin sonucudur. Kasılabilirlik miyokard liflerinin kısaltmalarına bağlıdır. Önyük ventrikülün diyastol sonundaki volümüdür ve Frank-Starling mekanizmasına göre sistolik performans ile ilişkilidir. Ardyük ise sistolde miyokard liflerinin kısaltmasına karşı duran dirençtir. Kalp hızı ise diyastolik dolun zamanını değiştirerek sistolik fonksiyonu etkiler, kalp hızı artarken diyastolik dolun zamanı azalır. Ejeksiyon fazı parametreleri önyük ve ardyüke sensitif olmasına rağmen sıklıkla LV fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılır [35].

LV ejeksiyon fazı parametreleri

Bunlar ejeksiyon fraksiyonu (EF), kısalma fraksiyonu (FS), fraksiyonel alan değişiklikleri, duvar stresi, birim zamandaki basınç değişimi olan dp/dt , sistolik zaman aralıkları, dairesel liflerin kısalma hızıdır. Tüm sistolik fonksiyonlar önyük ve ardyükten etkilenir. EF, sistolde aortaya atılan LV diyastolik volümüdür. Sol ventrikül atım hacminin (SV) diyastol sonu volüme oranıdır. EF klinisyenler tarafından daha çok tanınır, ancak ventrikül simetrik olarak kasılmıyorsa, EF değerlendirilmesi global sistolik fonksiyonu göstermez [35, 37].

$$EF = (EDV-ESV) \times 100 / EDV$$

(EF:Ejeksiyon fraksiyonu, EDV: End-diyastolik volüm, ESV:End- sistolik volüm)

Ejeksiyon fraksiyonu hesaplanmasında volüm faktörünü hesaba katmadan diyastol ve sistol sonu çaplarını kullanarak EF ölçümünü mümkün kılan bir formül geliştirilmiştir.

$$EF^* = (LVIDd^2 - LVISd^2) \times 100 / LVIDd^2$$

(EF*= düzeltilmemiş ejeksiyon fraksiyonu, LVIDd= sol ventrikül diyastol sonu genişliği, LVISd= sol ventrikül sistol sonu genişliği)

Bu formül düzeltilmemiş EF'yi verir, buna apeksin kontraksiyonu ile ilgili değişikliklerin eklenmesi gerekir. Apeks kasılması normal ise sonuç %15, hipokinetik ise %5 arttırılır, akinetik ise sonuç değiştirilmez, diskinetik ise %5, apikal anevrizma var ise %10 azaltılarak değiştirilir [35].

Kısalma oranı, sistolik kasılma sırasında LV çapının yüzde olarak değişimidir. Aşağıdaki formülle hesaplanır.

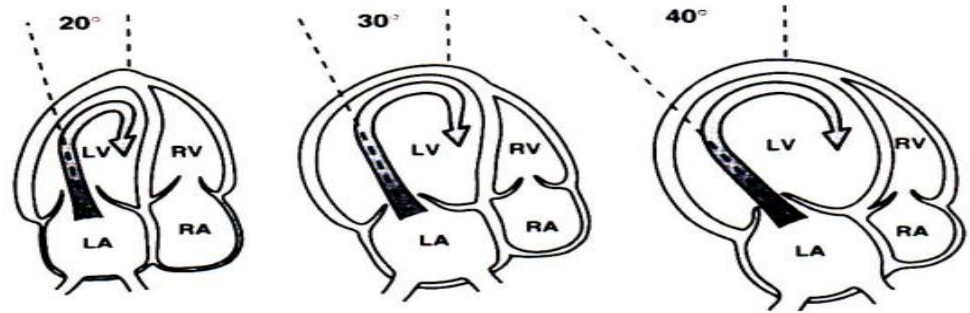
$$FS = (LVIDd - LVISd) \times 100 / LVIDd$$

Kısalma oranı ölçümünün bir avantajı ölçümde kare veya küp kullanılmaz, bu nedenle hata olasılığı azdır. FS, interventriküler septum (IVS) hareketlerinin düzleştiği prematürelerde, yenidoğanda doğumdan sonraki ilk bir kaç günde, sağ ventrikül (RV) hipertansiyonu ve volüm yüklenmesi olanlarda değersizdir. FS, önyük, artyük, kontraktilite ve kalp hızına aşırı derecede duyarlıdır. Yaşla değeri değişir. En yüksek değer yenidoğan döneminin başında saptanır ve ilk 4 yıl hızla daha sonrada yavaşça azalır. On dört yaşta plato çizer [35, 37].

b) Diyastolik fonksiyonlar

Diyastolik değerlendirmede EKO önemlidir. Önceleri digitize M-mode kullanılırken günümüzde Doppler EKO kullanılmaktadır. Mitral, triküspit, pulmoner ven ve vena kava inferior (VCI)'un Doppler akım paternleri analiz edilir. Diyastol 4 fazda incelenebilir. İlk faz izovolümik relaksasyon zamanı (IVRT)'dır. Bu süre LV basıncı düştüğünde aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süredir. Mitral kapağın açılması ile pasif doluş

zamanı başlar, bu da sol atrium (LA) ve LV arasındaki basınç farkı ile ilişkilidir. Erken doluştan sonra çok az bir ventriküler doluşun olduğu diyastazis periyodu gelir. Diyastolün son fazı aktif fazdır ve atriyal kasılmayı gerektirir. Diyastolik akım paternleri hastalığa özel olmayıp belirgin hemodinamik durumları gösterir. Yaş, önyük, artyük, PR mesafesi ve kalp hızı gibi bir çok faktör diyastolik Doppler akım eğrilerini etkiler. Doppler ekokardiyografi ile incelenen mitral akım velositesi transmitral basınç gradiyetini ve pulmoner venöz akımda LA doluşunu yansıtır [37]. Diyastolik fonksiyonların ölçümünde sıklıkla mitral akım kullanılır. Bunun için apikal dört boşluk pozisyonunda Pulsed Doppler akım örnek volümü atriyoventriküler kapaktan maksimum akımı kaydedecek sekilde yerleştirilir. Bu yer genellikle atriyoventriküler kapak anülüsünün ventrikül tarafında, kapakçıkların ucuna yakın bir bölgedir. Pulse ışınının pozisyonu ayarlanırken ışının kan akımına paralel olmasına dikkat edilmelidir. Normal büyüklükteki bir kalpte atriyoventriküler akım apikal dört boşluk pozisyonunda dikey düzlem ile yaklaşık 20° açı yapar. LV genişlemesi ile birlikte bu açı artar, bu nedenle transdüser ölçüm sırasında buna göre yerleştirilmelidir [37].



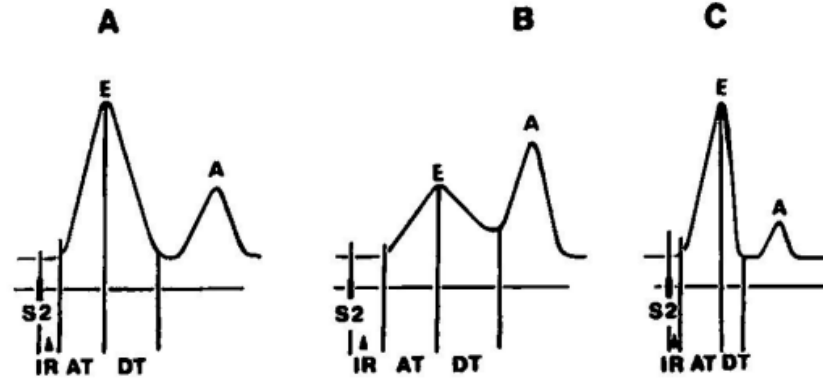
Şekil 1: Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde transdüserin yerleşim pozisyonu

Transmitral Doppler akımı yardımı ile ventrikül gevşemesi ile ilgili olan diyastolik süreler de ölçülebilir. Transmitral diyastolik akım trasesinden ölçülen değerler; E hızı ve hız-zaman integrali, A hızı ve hız-zaman integrali, E/A oranı,

akselerasyon zamanı (EAT), deselerasyon zamanı IVRT'dir. E hızı, hızlı ventriküler doluş sırasında pik ventriküler doluş hızını, A ise atriyal kasılma sırasında pik ventriküler doluş hızını gösterir. E ve A dalgalarının hız-zaman integralleri mevcut eğrilerin altındaki alandır. E/A oranı erken ve geç diyastolde ventriküler doluş hızlarının birbirine oranıdır [37].

Diyastolik fonksiyon bozuklukları

Şekil 2-A normal diyastolik akımı göstermektedir. Şekil 2-B'de ise diyastolik fonksiyon değişikliği sonucunda E dalgası yüksekliğinin azaldığı, A dalgası yüksekliğinin ise arttığı görülmektedir. Bu tip anomali genelde IVRT ve DT uzaması ile beraberdir. Buna neden olan olay LV gevşemesinde azalma ve LV basıncının düşmesindeki yavaşlamadır. Bu durum LV hipertrofisi, miyokardiyal iskemi, kardiyomiyopati ve hatta normal yaşlanma ile de olur. Atriyal kontraksiyon tam boşalmayan LA içinde bulunan kanı artmış bir hız ile LV'e iter, bu durum A dalgasının yüksekliğini artırır. LV'deki bu doluş şekli aynı zamanda LA doluş basıncı azalmasında da görülür. Şayet dehidratasyon veya hipovolemi varsa veya pulmoner hipertansiyon nedeni ile sol kalbe dönen kan akımı azalmışsa, LA'daki düşük doluş basıncı LV'in erken diyastolik doluşunu da azaltacaktır. Sistemik vazodilatör ilaçlar da benzer etki yaparlar [35, 37]. Şekil 2-C'de ise E dalgası uzun, A dalgası ise kısadır, IVRT ve DT kısalması ile birliktedir. Bu tipteki mitral akım, yüksek LV doluş basıncı (konjestif kalp yetmezliği, mitral yetersizlik (MY) gibi) ile oluşur. Mitral yetmezliğinde LA'da yükselen erken diyastolik basınç sonucunda LV'e olan erken akım hızlanır ve atriyal sistol ile görece az miktarda kan pompalanır. Mitral yetmezlikte artmış sol atriyum basıncı, yüksek E dalga velositesi yapar. Bu durum restriktif veya restriktif LV doluş şekline de benzer. Restriktif-konstriktif LV doluş paterninde, LA-LV basınç gradiyenti çok yüksektir, LV'e akım hızlanır, bununla beraber restriksiyon veya restriksiyon LV basıncında hızla artışa da neden olur ve LV'e olan akım aniden durur. Konstriksiyon veya restriksiyon ventriküle doluşu sınırlar ve A dalgasının yüksekliği azalır [37, 38].



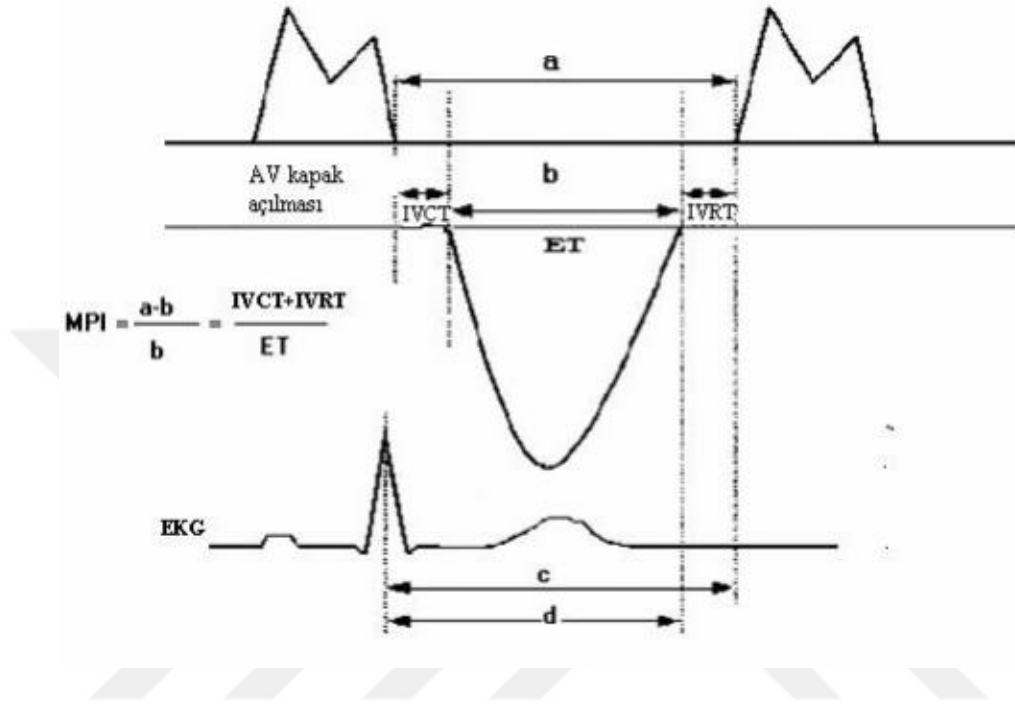
Şekil 2: Diyastolik fonksiyon bozukluklarının şematik gösterimi

Kalp yetmezliğinde genellikle sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu birlikte bulunmaktadır. EF ölçümü tek başına bu hastaların klinik seyirleri hakkında bilgi vermemekte ve ventrikülün şekil değişiklikleri veya endokard sınırının tam tanımlanamamasına bağlı olarak doğru ölçüleme yapılamayabilir. Diyastolik disfonksiyonu tespit etmede yardımcı olan mitral doluş akım hızları da karışabilir, çünkü bu hızlar önyük ve ardyük değişiklikleri ile taşikardiden belirgin şekilde etkilenmektedirler. Kardiyak fonksiyonları değerlendirirken tek tek zaman aralıkları Doppler akım profillerinden kolaylıkla elde edilseler de kalp hızı ve yüklenmelere duyarlı oldukları için klinik kullanımları sınırlıdır. Bu yüzden Tei ve arkadaşlarının önerdiği miyokard performans indeksi (MPI) bu zorlukları ortadan kaldırabilecek bir metod olarak klinik kullanıma girmiştir [39].

Aşağıdaki şekilde "a" değeri AV kapakların kapanmasından açılışına kadar geçen süredir. "c" değeri ise R dalgasının üst ucundan AV kapağın açılmasına kadar geçen süredir. Ejeksiyon zamanı (ET) (b değeri) semilunar kapaktan geçen akım süresidir. "d" değeri ise en yüksek R dalgasının tepesinden ejeksiyon zamanının sonuna kadar olan süredir. MPI şu şekilde hesaplanır: $MPI = (a-b)/b$. IVRT, ventrikül ejeksiyonunun bitiminden ventriküler doluşun başlamasına kadar geçen süredir. $IVRT = c - d$ formülü ile hesaplanır. IVCT, ventriküler doluşun bitiminden ventrikül ejeksiyonunun başlamasına kadar geçen süredir. $IVCT = (a -$

b)-IVRT formülü ile hesaplanır. Ventrikül fonksiyonunu değerlendirmeye yarayan MPI izovolümik zaman aralıklarının toplamının ejeksiyon zamanına oranıdır [39].

$$MPI = (IVCT + IVRT) / ET$$



Şekil 3: Pulsed Doppler ekokardiyografi ile MPI ölçümü

- **Diyastolik Disfonksiyon Evreleri**

Sol ventrikül relaksasyonu bozulduğunda sol ventrikül basıncı hafif artmış, sol atriyum basıncı henüz artmamışsa sol atriyum ve sol ventrikül basınç farkı azalır, erken diyastolik doluşun hızı azalır, süresi uzar [40, 41]. Erken diyastolde sol atriyum boşalmasında yavaşlamaya neden olan bu süreç atriyal önyükte artışa neden olurken atriyal kontraksiyon fazındaki sol ventrikül doluşunu artırır [40]. Doppler ekokardiyografide mitral diyastolik doluş paterninde “relaksasyon bozukluğu - evre 1 ” denilen, E dalgası hızının azaldığı, A dalgasının hızının arttığı ve E/A oranının azaldığı bir paterni ortaya çıkarır [40-42].

Sol atriyum basınçları artmaya başlayıp, sol atriyum ve ventrikül arasındaki basınç farkı tekrar eski halini aldığında, E dalga hızının yüksek, A

dalga hızının daha düşük olduğu ve E/A oranının normale döndüğü bir patern ortaya çıkar, E dalgasının deselerasyon zamanının normal, sol ventrikül diyastolik doluş süresinin normal sınırlarda olduğu “psödonormalizasyon-evre 2” olarak adlandırılan bir durum ortaya çıkar [40-42].

Sol ventrikülde pasif diyastolik sertliğin artması, sol atriyum basınçlarının daha da artması ile birlikte E dalgasının hızı daha da artar, atriyal artyük artar, A dalgasının hızında azalma izlenir. Sol ventrikül diyastolik doluşu esnasında sol ventrikül basınçları aniden yükseldiğinden E dalgasının deselerasyon zamanında kısalma meydana gelir. E/A oranında belirgin artışın izlendiği ‘‘Restrüktif - evre 3’’ adı verilen diyastolik doluş paterni ortaya çıkar [40].

Tablo 3: Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonunda 2B ve Doppler EKO ile LV Relaksasyonu ve Doluş Basınçları [43]

	NORMAL	EVRE 1	EVRE 2	EVRE 3
SV Relaksasyonu	Normal	Bozulmuş	Bozulmuş	Bozulmuş
Sol Atriyum Basıncı	Artmış	Düşük veya normal	Yüksek	Yüksek
Mitral E/A oranı	$\geq 0,8$	$\leq 0,8$	$>0,8 - <2$	>2
Ortalama E/e’ oranı	<10	<10	10-14	>14
LA volüm indeksi	Normal	Normal veya yüksek	Yüksek	Yüksek

- **Diyastolik Kalp Yetmezliği**

Diyastolik kalp yetmezliği son yıllarda korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFpEF) olarak adlandırılmakta ve kalp yetersizliği belirti ve bulguları ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) %50’den fazla olması ile karakterizedir [44]. Diyastolik kalp yetmezliği (DHF) kadınlarda ve yaşlı

popülasyonda daha sık görülür. DHF'nin hem aktif ventrikül relaksasyonunda hem de pasif ventrikül kompliyansında anormallikleri, atım hacminde ve kardiyak debide azalmaya yol açabilir [45]. Erişkin hastalarda DHF'ye esas olarak hipertansiyon, diyabet ve koroner kalp hastalıkları neden olur [46]. B-tipi natriüretik peptit (BNP) ölçümü DHF tanısında yararlı bir biyobelirteç olarak kabul edilir ve şiddet değerlendirmesinde değerli olarak kabul edilir [47]. Çok sayıda çalışma, ilaçların etkili bir tedavi olduğunu bulamamıştır, hatta ejeksiyon fraksiyonu azalmış kalp yetmezliği olan hastalarda etkili olan ilaçlar bile HFpEF'li hastalarda genellikle yararlı olmamıştır [48]. Bununla birlikte çocuklardaki çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu hastalarda da takipne, hepatomegali, solukluk, iştahsızlık, terleme ve siyanoz gibi kalp yetmezliğinin temel semptomları görülmektedir [49].

2.4.6. Malnütrisyonla Kardiyovasküler Sistemde Oluşan Değişiklikler

Malnütrisyonlu hastalarda tüm sistemlerde olduğu gibi kardiyovasküler sistemde de anatomik ve fonksiyonel değişiklikler oluşmaktadır [3, 5, 18, 19]. Malnütrisyonun kalp kütlesi ve fonksiyonlarına etkisi konusunda sınırlı sayıda çalışma olup malnütrisyon derecesi ve tipinin kalp fonksiyonlarına etkisi daha önce yeterince araştırılmamıştır [3, 5].

Malnütrisyonu olan hastalarda; hipotansiyon, ritm bozuklukları, kardiyomiopati, kalp yetmezliği ve bazı olgularda ani ölüm gibi kardiyovasküler bozukluklar bildirilmiştir. Ancak bu bozuklukların malnütrisyonu bağlı primer bir bozukluk mu, yoksa beraberinde olan sepsis, dehidratasyon veya kronik hastalığa mı bağlı olduğu tam olarak açıklanamamıştır. Ciddi malnütrisyonu olan hastalarda kalpte atrofi olduğu konusunda araştırmacıların çoğu aynı görüşte olmasına karşın, atrofik kalpte sol ventrikül fonksiyonlarının korunup korunmadığı konusu tartışmalıdır [3, 5, 6].

Kerpel-Fronius ve Varga 1949 yılında bir otopsi çalışmasında, malnütrisyonlu vakalarda kalbin ağırlığında %60 oranında azalma olduğunu göstermişlerdi [50]. Cunha ve ark. tarafından 2002 yılında yapılan bir otopsi çalışmasında ise malnütrisyonu olan hastalarda kalp doku kitlesinde azalma olmasına rağmen kalp ağırlığının vücut ağırlığına oranı kontrol grubuna göre daha

yüksek bulunmuştur [50]. Bu bulgu, akut ve ağır malnütrisiyonda kardiyak miyokardın nispeten korunmuş olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Ancak tam tersi olarak sol ventrikül kitlesinin vücut yüzey alanına oranını ifade eden sol ventrikül kitle indeksini malnütrisyonlu hastalarda anlamlı olarak düşük bulan çalışmalar da mevcuttur [6]. Malnütrisyonu olan çocuk hastalarda kalbin makroskobik olarak ince duvarlı, soluk ve gevşek yapıda olduğu, mikroskobik olarak ise kas fibrillerinde atrofi ve intertisyel ödem saptandığı rapor edilmiştir. Aynı şekilde 1998 yılında yetişkinlerde yapılan bir otopsi çalışmasında miyokard fibril çapında ve lipofuscin pigment miktarında azalma bildirilmiştir [51]. Ekokardiyografik olarak da birçok çalışmada kalbin atrofik olduğu bildirilmiştir [3, 5, 6, 52, 53]. Ayrıca kalp kütlesindeki azalma birçok çalışmada malnütrisyonun ağırlığı ve süresiyle korele seyretmektedir [3, 5, 52]. Bu sonuçlar malnütrisyonu olan çocuk hastalarda, kalbin diğer organları etkileyen atrofiden kaçamadığını göstermiştir. Bir çalışmada malnütrisyonu olan hastalarda kalp kütlesinin vücut kitlesine oranındaki azalmanın kötü prognoz göstergesi olduğu bildirilmiştir [53].

Yapılan çalışmalarda malnütrisyonu olan hastalarda kalp debisinde düşüş olduğu ve bu düşüşün malnütrisyonun derecesiyle korele olduğu görülmüştür. Kalp debisindeki azalmaya rağmen, kalp debisinin vücut yüzey alanına oranını ifade eden kardiyak indeksin birçok çalışmada değişmediği görülmüştür [3, 6]. Kardiyak indeksin hastalar ve kontrol grubunda değişiklik göstermemesi, kalp debisindeki azalmanın vücut kütlesi ve bazal metabolizmadaki azalma ile orantılı olduğunu ve kalbin fonksiyonel rezervinin düşük dolaşım yüküne göre yeterli olduğunu göstermektedir. Ancak birçok çalışmanın aksine Phosphatku ve ark. ise malnütrisyonlu hastalarda kardiyak indeksin azaldığını ve tedavinin ilk haftasından sonra normale döndüğünü bildirmişlerdir [54].

Daha önce yapılmış birçok çalışmada araştırılmış olmasına rağmen sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına malnütrisyonun etkisi konusunda net bir görüş birliği yoktur. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını ölçmek amacıyla en sık çalışılan parametrelerden olan ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma literatürde bazı çalışmalarda malnütrisyonlu hastalarda değişmemiş olarak

bulunurken [6, 53], bazı çalışmalarda ise özellikle ağır malnütrisyon formlarında bu değişkenlerin önemli oranda azaldığı saptamıştır [3, 5, 54]. Abu Faddan ve ark. tarafından yapılan ve 2010 yılında yayımlanan bir çalışmada ise kardiyak hasarın spesifik göstergelerinden biri olarak kabul edilen troponin-T düzeyleri malnütrisyonu olan hastalarda ölçülmüş ve özellikle ağır malnütrisyonu olan veya anemi, elektrolit bozuklukları, sepsis gibi patolojilerle komplike olmuş hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [5]. Kardiyomiyosit hasarının göstergesi olan bu durum prognoz ve mortaliteyle de ilişkili bulunmuştur. Malnütrisyonu olan hastalardaki kardiyomiyosit hasarının bu hastaların tedavi sonrasındaki uzun dönem yaşamlarında kardiyak rezervleri ve fonksiyonları nasıl etkileyeceği ise henüz netlik kazanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda malnütrisyonu olan hastalarda kalbin diastolik fonksiyonlarının genellikle korunmuş olduğu görülmüştür [3, 52]. Ancak bazı çalışmalarda özellikle ağır malnütrisyon formlarında kalbin sistolik fonksiyonları gibi diastolik fonksiyonlarında malnütrisyonun olumsuz etkilendiği bildirilmiştir [5, 55].

2.4.7. Malnütrisyon ve Kardiyak Ritm Bozuklukları

Malnütrisyonunda miyokarda doku kaybı ve hücre düzeyindeki morfolojik değişikliklerin yanı sıra, kalbin elektriksel aktivitesinde de bozulmalar meydana gelmektedir [56-58]. Yapılan çalışmalar malnütrisyonlu çocuklarda kalpte repolarizasyon süresinin uzadığı ve daha önemli olarak repolarizasyonun düzensiz olduğu bildirilmiştir. Ventriküler repolarizasyon süresinin uzaması veya heterojen olmasının ventriküler aritmi riskini arttırdığı bildirilmektedir [56, 57, 59].

Ülkemizin en önemli çocuk sağlığı sorunlarından biri olan malnütrisyon, infant ve erken çocukluk döneminde morbidite ve mortalitenin yüksek olmasında hala önemli bir neden olmakla birlikte adolesan grupta da morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. Malnütrisyonunda mortaliteye başlıca çocukluk çağı hastalıklarının ağır geçirilmesi yol açmaktadır [60]. Bunun yanı sıra malnütrisyonun kendisi de kardiyak nedenlerle ölüme yol açabilmektedir. Beslenme eksikliklerinde kardiyak mortalite araştırmaları daha çok adolesan ve genç erişkinlerde görülen anoreksiya Nervozalı hastalarda yapılmıştır. Değişik

serilerde anoreksiya Nervozalı hastalarda mortalitenin %20'ye kadar çıktığı bildirilmiştir. Bu hastaların yaklaşık yarısının suicidal girişim nedeniyle, diğerlerinin ise hastalıkla direkt ilişkili nedenlerle kaybedildiği gösterilmiştir. Bu nedenler ağır beslenme yetersizliği, elektrolit dengesizliği ve ani kardiyak ölümlerdir [61, 62].

Pek çok çalışmada malnütrisyonunda kalpte miyokardiyal kas kaybının yanında EKG'de bradikardi, QRS aksında sağa sapma, QRS kompleksi ve T dalgasında voltaj düşüklüğü ve QT intervalinde uzama gibi kalbin elektriksel aktivitesinde değişiklikler görülmüştür [57-59]. QT intervali ve QTD'de uzamanın ventriküler aritmi riskine yol açtığı bilinmektedir [63, 64]. Ani ölüm yaşayan anoreksiya nervozalı hastalarda ani ölüm öncesi yakın dönemde çekilen EKG'lerinde QT süresinde uzama ve ventriküler taşikaritmisi tespit edildiği bildirilmiştir [61, 62]. Ek olarak diyet sonucu kilo kaybeden obez hastalarda ventriküler aritmi ve ani ölüm görülmesi de bu görüşü desteklemektedir [65, 66].

Ağır malnütrisyonu olan hastalarda ani kardiyak ölümün nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte değişik hipotezler öne sürülmüştür. QT intervali uzun olan anoreksiya nervozalı hastalarda Siegel ve ark. tarafından yapılan bir postmortem çalışmada kalp ağırlığının normalin yarısı kadar olduğu ve miyokardiyal interstisyumda, sinirlerin çevresinde, ganglionlarda ve interventriküler septumda anormal bir şekilde lipofüksin ve mononükleer inflamasyon hücrelerinin depolandığı gösterilmiştir [67]. Buna karşın sinoatrial düğüm, atriyoventriküler düğüm ve his huzmesinde patolojik değişiklik saptanmamıştır. Bu çalışmada saptanan morfolojik değişikliklerin kalbin elektriksel uyarı sisteminde meydana gelen değişikliklerden sorumlu olabileceği görüşü ortaya atılmıştır.

Kalbin elektriksel uyarı sistemindeki değişikliklerin sebebi konusunda ortaya atılan bir başka görüşte anoreksiya nervozalı hastalarda beslenme bozukluğunun bir parçası olarak gelişen protein alımındaki eksikliklerin serotoninerjik prekürsörlerde ve nörotransmitterlerde azalmaya yol açması olarak bildirilmiştir [67, 68].

Serum elektrolit düzeylerindeki değişiklikler de kalbin repolarizasyonunu etkileyebilir. Hipokalseminin QT intervalini uzattığı bilinmektedir, ancak malnütrisyonu olan çocuklarda ve anoreksiya nervozalı hastalarda QT süresindeki uzamanın kalsiyum değeri ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Aynı şekilde magnezyum, sodyum ve potasyum değerleri ile QT arasında ilişki gösterilememiştir [62, 66].

▪ Kalp Hızı Değişkenliği

Kalp hızı değişkenliği, zaman içerisindeki sinüs hızındaki değişiklikler olarak tanımlanabilir. Diğer bir ifade ile ortalama kalp hızı çevresindeki kalp hızı dalgalanmalarıdır. Sağlıklı bir kalpte atımlar saat gibi düzenli değildir. Dinlenme durumunda bile kalp hızı sıklık olarak dalgalanır. Fiziksel ve mental stress, egzersiz, solunum ve metabolik nedenlere bağlı olarak kalp hızında otonomik tonusla ilişkili değişiklikler olmaktadır. Sempatik–parasempatik denge hakkında bilgi veren KHD’de kardiyak otonom tonusun bir ölçüsü ve kardiorespiratuar sistemin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır [69]. KHD indeksleri kompleks mekanizmaların sonuçlarını gösterdiği için birçok faktörden etkilenir. Buna rağmen KHD non-invaziv olması ve yoğun bakım hastalarında eş zamanlı monitörizasyona imkân tanınması açısından öne çıkmaktadır [69, 70]. Kalp hızı değişkenliği (KHD) değişmiş otonom sinir sistemi fonksiyonlarının kalbin üzerindeki etkisinin değerlendirilmesinde bir araç olarak kullanılmaktadır. Genel olarak artmış KHD artmış parasempatik aktiviteyi azalmış KHD ise tersini gösterir [71, 72].

Otonomik tonustaki değişikliklere kardiyovasküler yanıtları araştırmada kalp hızı değişkenliği (KHD) oldukça umut verici olarak görülmektedir [69]. KHD kardiyovasküler olay ya da ani ölümü göstermede kullanılmaktadır. Akut Miyokard İnfarktüsü (MI) geçirenlerde mortaliteyi öngörmeye ejeksiyon fraksiyonu kadar değerli bulunmuştur [73, 74]. KHD’nin klinikte kullanımını yaygınlaştıran en önemli etken KHD ölçümlerinin bilgisayarlar ile kolayca noninvaziv olarak yapılabilmesinden kaynaklanmaktadır [75]. Kalp hızı değişkenliği 24 saatlik 3 kanallı EKG kaydına, bu kayıtların bir bilgisayar yardımıyla analiz edildikten sonra ardışık R-R aralıklarının hesaplanmasına

dayanılarak yapılan ve kalbin otonomik nöral aktivitesini gösteren bir testtir. Sürekli EKG kaydında her R dalgası veya QRS kompleksi saptanır ve normal (N) veya anormal olarak işaretlenir. Ardışık normal atımlar arası (NN) milisaniye olarak hesaplanarak zamana dayalı ölçümler olarak gösterilir. Zamana dayalı ölçümler ardışık kalp atımları değişkenliğinde kısa veya uzun dönem değişiklikleri gösterir. Sinus nodunda nöral ve humoral faktörlerin etkilerini belirlemek için çok sayıda ölçüm gereklidir. R-R intervalleri bir histogram şeklinde verilebilir, ancak ani ölüm için belirleyici değildir. Eğer kaydedilen R dalgalarının % 85 ve fazlası normal R vurusu ise ölçüm geçerli kabul edilir. Dijital sistemlerin devreye girmesiyle kısa süreli kayıtlar EKG ile uzun süreli kayıtlar ise holterle ölçülerek yapılmış olsa da KHD ölçümü genellikle holter analizi esnasında elde edilen kayıtlar kullanılarak yapılır [76, 77]. KHD ölçümünde, alınan EKG kayıtlarında zamana bağlı ölçümler kullanılmıştır.

Zamana Bağlı Ölçümler

En basit ölçüm, zamana dayalı olan yöntemdir. Bu yöntemde, herhangi bir zamandaki kalp hızı ve normal kompleksler arasındaki intervaller incelenir. Devamlı bir EKG kaydında her bir QRS kompleksi taranır ve bu kompleksler normal-normal (NN) intervaller olarak adlandırılır. Aynı zamanda anlık kalp hızı da ölçülür. Zamana bağlı değişkenler; ortalama NN intervali, ortalama kalp hızı, en uzun ve en kısa NN intervali arasındaki fark ve gündüz-gece kalp hızı arasındaki farkı içerir. Diğer zamana dayalı ölçümler ise solunum, tilt, valsava manevrası ve fenilefrin infüzyonuna sekonder anlık kalp hızındaki değişimlerdir [78]. Kompleks istatistiksel zamana dayalı ölçümlerin hesaplanması NN intervalleri veya anlık kalp hızının direkt ölçülmesi ve NN intervalleri arasındaki farklılıkların ölçülmesi gibi iki grupta incelenir. Bu metod istirahat, uyku gibi farklı aktivitelerdeki KHD'nin karşılaştırılmasını sağlar [79].

Zaman-Alan Analizi (Time domain analysis), İstatistiksel yöntem ve Geometrik yöntem olmak üzere iki şekilde incelenebilir. Geometrik yöntem, NN intervallerinin geometrik örneklerle dönüştürülmesiyle elde edilir. Burada kullanılan parametre trianguler indekstir. Total NN aralık sayısının histogram yüksekliğine oranıdır. KHD'nin tüm bileşenleri hakkında bilgi verir ancak teknik

zorluklar nedeniyle fazla kullanılmaz [75]. İstatistiksel yöntem, sürekli kaydın yapıldığı EKG kaydında normal atımlarda ardışık siklus uzunlukları arasındaki mesafelerin ölçülmesi ile kaydedilen peryottaki ortalama kalp hızı değişikliklerinin standart derivasyonudur ve önemli olan üç parametresi bulunmaktadır [80].

Bunlar aşağıdaki şekilde sıralanmıştır.

- **Standard deviation of the NN interval (SDNN) :** Tüm RR intervallerinin standart deviasyonudur. Tüm KHD bileşenleri hakkında bilgi verir. En basit değişken NN intervallerinin standart deviasyonunun (SDNN) hesaplanmasıdır ve kayıt süresindeki tüm siklik komponentleri yansıtır. Pratikte farklı sürelerde alınan kayıtlardaki SDNN ölçümlerini karşılaştırmak uygun olmaması nedeniyle en az 5 dakikalık ve en uzun dönem 24 saatlik kayıtlar uygun seçeneklerdir.
- **Standart deviation of the averages of NN intervals in all 5-minute segments of the entire recording (SDANN) :** Tüm kayıttaki beşer dakikalık segmentlerin ortalama NN aralıklarının standart sapmasıdır. 5 dakikalık döngülerde kalp hızı değişikliklerini tahmin eder[78, 79]. KHD'nin uzun süreli bileşenleri hakkında bilgi verir.
24x12=288 (24 saatteki 5 dakikalık period sayısı) ortalama değerin standart deviasyonu düşük frekans için daha sensitiftir (sempatik tonus).
Kalp hızında gündüz/gece değişkenliğine duyarlıdır ve mortalite için belirleyicidir.
- **RMSSD (The square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals):** Komşu NN aralıklarının arasındaki farkın karesinin toplamı alındıktan sonraki ortalamanın kareköküdür. KHD'nin kısa süreli bileşenleri hakkında bilgi verir. Hemen daima dominant olarak vagal sistemi yansıtan otonomik tonus değişiklikleri hakkında bilgi verir. Daha iyi istatistiksel özelliklerinin olması nedeniyle daha çok tercih edilen bir parametredir. RMSSD, ardıl NN intervalleri arasındaki farkı, NN50, 50 msn'den uzun süreli ardıl NN intervalleri arasındaki farkı, pNN50 ise bu farkın total NN interval sayısı ile ilişkisini inceler.

Aşağıdaki formüle göre hesaplanır. Yüksek frekans için duyarlıdır (parasempatik tonus).

$$\sqrt{\frac{\sum(\text{Ortalama}_{288} - \text{mRR}_1)^2 + (\text{Ortalama}_{288} - \text{mRR}_2)^2 + \dots + (\text{Ortalama}_{288} - \text{mRR}_{288})^2}{N-1}}$$

SDNN İndeks: Ortalama $(SD_1 + SD_2 + \dots + SD_{288})/288$

NN50 Sayısı: Ardışık NN aralıklarının 50 milisaniyeden farklı olduğu çiftlerin sayısı

PNN50: Aşağıdaki formüle göre hesaplanır.

$NN_n - NN_{n+1} > 50 \text{ msn}$ ise evet

$< 50 \text{ msn}$ ise hayır

$$\left(\frac{\text{Evet sayısı} \times 100}{\text{Evet sayısı} + \text{Hayır sayısı}} \right)$$

Yüksek frekans için duyarlıdır ve mortalite için belirleyicidir [81].

Tablo 4: KHD'nin zaman-alan yönteminde değerlendirilen parametreleri [81]

	İstatistiksel Ölçümler	
Parametreler	Birim	Tanım
SDNN (Standart deviation of NN interval)	Milisaniye (msn)	Tüm kayıttaki intervallerin standart sapması
SDANN (Standart deviation averages of NN interval)	msn	Tüm kayıttaki 5'er dakikalık segmentlerin ortalama NN intervallerinin standart sapması
RMSSD (The square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals)	msn	Komşu NN intervallerinin arasındaki farkların karelerinin toplamının ortalamasının karekökü
Trianguler indeks		Total NN sayısının histogram yüksekliğine bölünmesiyle elde edilen indeks

Kalp hızı değişkenliği verileri birçok değişkenden etkilenmektedir. Bunların başında sigara tüketimi, çay - kahve tüketimi, kullanılmakta olan ilaçlar ve enfeksiyonlar gelmektedir [82]. Yapılan çalışmalarda antiepileptikler ve metilfenidat gibi bazı antipsikotiklerin kalp hızı değişkenliği verilerinde değişiklikler yaptığı saptanmıştır [83, 84].

2.5. İnsülin Rezistansı

İnsülin karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak, glukojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere, okside olmasını sağlar. İnsülin direnci, insülinin glukozu hücre içine gönderme etkisinin azalması veya kaybolması olayıdır. Bu olay sonunda kanda artan glukoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur. Bu özellik insülin direncinin en göze çarpan tablosudur. İnsülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine karşı direnç oluşur. Karaciğer kaynaklı glukoz yapımı artar, kas ve yağ dokusuna insülin aracılığıyla olan glukoz alımı azalır. İnsülin direnci olan bireyler ancak fazla miktarda insülin ile normal karbonhidrat metabolizmasını idame ettirebilmektedir. Pankreasta bir bozukluk olmadığı sürece kompensatuvar hiperinsülinemi ile normal karbonhidrat metabolizması idame ettirilir. Beta hücresinde programlanmış bir defekt varsa, bir süre sonra beta hücresi kompensatuvar hiperinsülinemiyi sağlayamaz. Bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 DM gelişir. Hiperinsülineminin ateroskleroza uyardığı endotel ve intima kalınlaşmasını artırdığı söylene de, ateroskleroza yol açan neden hiperinsülinemi değil, insülin direncidir [85].

İnsülin direnci diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların gelişimini etkilemektedir. İnsülin direncinin metabolik sendromda oynadığı patofizyolojik rolde immünite ve inflamasyonun etkili olduğu düşünülmektedir [85].

2.5.1. İnsülin Direnci Patofizyolojisi

İnsülin direncinde, insülin reseptörünün konsantrasyonunda, afinitesinde veya her ikisinde meydana gelen anormallikler insülinin etkinliğini bozar. ‘Down Regulasyon’; dolaşımda sürekli yüksek insülinin ortaya çıkardığı insülin reseptör sayısındaki azalmayı tanımlar. Muhtemelen insülinin hücre içinde artmış yıkılımı da bu tabloya eşlik etmektedir. Ancak insülin reseptörü çoğunlukla insülin duyarlılığının tek belirleyicisi değildir. Mekanizmaları henüz tam netleşmemiş olsa da insülin direnci çoğunlukla hücre içi post reseptör sinyal yollarının aktivasyonundan kaynaklanmaktadır. Post reseptör insülin direnci, sinyal aktarım

bozuklukları ve GLUT 4 mutasyonları gibi sebeplerle ortaya çıkmaktadır. Böylelikle insülin hormonu, reseptörüne bağlanmasına rağmen, reseptör sonrası mekanizmalardaki bozukluk sebebi ile etkili olamamaktadır. Genetik yatkınlık, obezite, sedanter yaşam, yaşlanma ile insülin direncinin gelişimi artmaktadır. İnsülin direnci kilo alımı ile artarken, kilo verilmesi ile azalır. Böylelikle insülin direnci gelişiminde yağ birikiminin önemi anlaşılmaktadır. Yağ dokusunun depolama özelliği dışında sekretuar bir organ özelliği de bulunmaktadır. Adipozitlerde leptin, adiponektin, rezistin sentezlenir ve bu düzenleyici maddelerin insülin direnci gelişiminde rolü bulunmaktadır. Obezitede görülen serbest yağ asitlerinin artışı insülin direnci gelişiminde etkisi bulunmaktadır. İnsülin direnci gelişimi karaciğerde ve böbrekte artmış glukoz yapımı ve kasta azalmış glukoz alımı ile karakterizedir [86].

2.5.2. İnsülin Direncinin Nedenleri

Genetik Faktörler: Genetik, bireyleri insülin direncine yatkın hale getirmede önemli bir rol oynayabilir. Bazı insanlar, onları bu durumu geliştirmeye daha yatkın hale getiren genetik bir yatkınlığa sahip olabilir[31].

Obezite: Aşırı vücut yağı, özellikle karın yağı, insülin direnci ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Yağ dokusu, insülin sinyaline müdahale edebilecek enflamatuar maddeler salgılar [31].

Fiziksel Hareketsizlik: Düzenli fiziksel aktivite eksikliği insülin direncine katkıda bulunmaktadır. Egzersiz, glukozun hücrelere alımını teşvik ederek insülin duyarlılığını artırmaya yardımcı olur [31].

Kötü Beslenme: Rafine karbonhidratlar, şekerler ve doymuş yağlar açısından yüksek diyetler insülin direncine katkıda bulunabilir. İşlenmiş gıdalar açısından zengin bir diyet, insülin direncini şiddetlendirerek obezite ve iltihaplanmaya yol açabilir [87].

Hormonal Düzensizlikler: Polikistik over sendromu (PCOS) ve hormonal dengesizlikler gibi durumlar, özellikle kadınlarda insülin direncine katkıda bulunabilir [87].

2.5.3. İnsülin Rezistansı Risk Faktörleri

- **Obezite:** Aşırı vücut ağırlığı, özellikle karın yağı, insülin direnci ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Yağ dokusu, insülin sinyaline müdahale edebilecek enflamatuvar maddeler salgılar [87].
- **Genetik Yatkınlık:** İnsülin direncinde genetik rol oynar. Ailede tip 2 diyabet veya metabolik bozukluk öyküsü varsa, daha yüksek bir risk olabilir [87].
- **Yaş:** İnsülin direnci yaşla birlikte artma eğilimindedir. Yaşlı bireyler insülin direnci geliştirmeye daha yatkın olabilir [31].
- **Sağlıksız Beslenme:** Rafine karbonhidratlar, şekerler ve doymuş yağlar açısından yüksek diyetler insülin direncine katkıda bulunmaktadır. İşlenmiş gıdalar açısından zengin bir diyet obezite ve enflamasyona yol açabilir [87].
- **Fiziksel Hareketsizlik:** Düzenli fiziksel aktivite eksikliği insülin direnci için bir risk faktörüdür. Egzersiz, hücreler tarafından insülin duyarlılığını ve glukoz alımını iyileştirmeye yardımcı olur [87].
- **Etnik Köken:** Afrikalı Amerikalılar, Hispanikler ve Yerli Amerikalılar gibi bazı etnik grupların insülin direnci prevalansı daha yüksektir [88].
- **Hormonal Faktörler:** Polikistik over sendromu (PCOS) ve hormonal dengesizlikler gibi durumlar özellikle kadınlarda insülin direncine katkıda bulunabilir [89].
- **Stres:** Kronik stres ve yüksek kortizol seviyeleri (bir stres hormonu) insülin direncine katkıda bulunabilir [90, 91].
- **Tıbbi Durumlar:** Hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık dahil olmak üzere bazı tıbbi durumlar, insülin direnci riskinin artmasıyla ilişkilidir [91].
- **İlaçlar:** Kortikosteroidler ve bazı antipsikotikler gibi bazı ilaçlar insülin direncine katkıda bulunabilir [92, 93].

2.5.4. İnsülin Direnci Ölçüm Teknikleri

- **İnsülin, Glukoz ve C-Peptid Oranları:** Klinik kullanımda, geniş vaka gruplarını içeren toplum çalışmalarında, hastalardan elde edilen, açlık insülin, C-peptid ve glukoz değerlerini birbirleri ile oranlayarak, insülin direnci hakkında fikir edinilebilir. Oranlar, periferik insülin direnci ölçümünde, altın standart olan hiperinsülinemik öglisemik klemp testi (HECT) ile

karşılaştırıldığında güçlü bir korelasyon gösterir. İnsülin (pM)/glisemi oranı (pM) >22 veya Glisemi (mg/dl)/insülin (mU/ml) oran 0,1 bulunması, hastada periferik insülin direnci olduğunu göstermektedir[94].

- **Continuous Infusion of Glucose With Model Assesment (CIGMA):** Hem glukoz intoleransı, insülin rezistansı hem de beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi veren bir testtir. Kan örneklerinin alınacağı ven kateterize edilir. Diğer koldan, 5 mg/ideal kilo dozunda glukoz infüzyonuna bağlanır. Testin 50, 55 ve 60. dakikalarında kan örnekleri alınır. Bu üç değerin ortalamasından elde edilen rakamlar hastanın beta hücre fonksiyonunu, insülin direncini değerlendirmek amacıyla kullanılır. CIGMA ile HECT arasında güçlü bir korelasyon vardır [95].
- **İnsülin tolerans testi (İTT):** 12 saatlik açlık sonrası bazal kan örneği alınıp, 0,05-0,1 IU/kg dozunda kısa etkili insülin intravenöz olarak verildikten sonra 0, 3, 6, 9, 12 ve 15. dakikalarda alınan glukoz değerlerinden glukoz yarılanma zamanı Least Square Analysis yöntemi ile bulunur[96].
- **Hyperinsulinemic Euglysemic Clamp Testi (HECT):** İnsülin direncini belirlemede ‘altın standart’ olarak kabul edilir. Temel prensibi hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanılma hızını saptamaya dayanır. Periferik insülin rezistansı olan bireylerde glukoz kullanım hızı azalmış olarak bulunur. İnvaziv, özel ekipman ve deneyimli kişilerin varlığı gerektiğinden, rutinde değil, araştıma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir [97].
- **Homeostasis Model Assesment Insulin Resistance (HOMA-IR):** Hastalardan alınan açlık glukoz ve açlık insülin tetkik sonuçlarının matematiksel olarak hesaplanmasıyla elde edilir. Maliyet etkin olması sebebiyle klinik pratikte kullanımı oldukça sık ve yaygındır. Çocuk hasta grubunda hem diğer yöntemlere göre daha az invaziv olması hem de çocuk hasta grubunda uzun süreli açlık durumunun yaratacağı komplikasyonlardan dolayı en sık kullanılan yöntemdir. Aşağıdaki formülle hesaplanır. Prepubertal dönemde >2.5, pubertal dönem ve sonrasında ise >3.5 olması insülin direnci olarak yorumlanır [98].

2.5.5. Tedavi

İnsülin direncinin tedavisi tipik olarak yaşam tarzı değişiklikleri, ilaçlar ve bazı durumlarda diğer terapötik müdahalelerin bir kombinasyonunu içerir. Birincil hedefler, insülin duyarlılığını artırmak, kan şekeri seviyelerini düzenlemek ve tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi komplikasyon riskini azaltmaktır. İnsülin direncini yönetmek için bazı yaygın yaklaşımlar şunlardır.

- **Yaşam Tarzı Değişikliği:** İnsülin sekresyonunu artıracak glisemik indeksi yüksek besinlerin diyetten çıkarılması ve günde en az 30-45 dk kardiyο egzersizleri içeren egzersiz hareketlerinin yapılması insülin direncinin azalmasında rol oynamaktadır[99].
- **Ağırlık Yönetimi:** Yapılacak diyet ve egzersizle birlikte sağlıklı bir vücut ağırlığına ulaşmak ve korumak, insülin direncini yönetmenin önemli bir yönüdür. Az miktarda bir kilo kaybı bile insülin duyarlılığı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir[99].
- **Medikal Tedaviler:** Metformin gibi antidiyabetik ilaçların insülin duyarlılığını artırıp ayrıca kilo kaybı yan etkileriyle birlikte insülin rezistansını azalttığı saptanmıştır[100].
- **Hormonal Tedaviler:** Polikistik Over Sendromu(PCOS) gibi insülin direncine katkıda bulunan hormonal dengesizlikleri olan kişiler için hormonal tedaviler önerilebilmektedir[100].
- **Cerrahi Tedaviler:** Morbid obezite ve insülin direnci olan kişiler için bariatrik cerrahi uygulanmaktadır [101].

2.5.6. Malnütrisyon ve İnsülin Rezistansı

Yapılan çalışmalarda yetersiz beslenmenin uzun vadeli süreçte insülin rezistansına sebep olduğu görülmüştür [26, 27]. Yine yapılan başka bir çalışmada da yaşamın ilk dönemlerinde yetersiz beslenme sonucu malnütrisyonu olan zayıf hastalarda yaşamlarının ileriki dönemlerinde karın çevresi yağlanmanın daha fazla olduğu görülmüştür [28].

İnsülin pankreas Beta hücrelerinden salgılanmakta olup kan içeriğindeki glukozun hücre içerisine girmesinde rol oynamaktadır [29]. Çocuklarda ağır malnütrisyonun özellikle pankreas Beta hücresi disfonksiyonuna bağlı bozulmuş glukoz intoleransı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [30]. İnsülin direnci malnütrisyonu olan çocuklarda görülebildiği gibi ileriki dönemlerde kardiyovasküler hastalık riskini de artırmakta ve metabolik sendromun en önemli komponentlerinden birini oluşturmaktadır [31].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçimi

Çalışma Ocak 2023 ile Aralık 2023 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran, ayaktan veya yatarak tedavi edilen 13-18 yaş arası, herhangi bir kronik hastalığı olmayan VKİ<-2 SDS olan hastalar dahil edildi. Çalışmaya kriterlere uyan belirlenen tetkikleri yapılmış olan hastaların retrospektif olarak taranıp sonrasında aydınlatılmış onamları alınarak başlandı. Çalışmamız için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.12.2023 KAEK- 931 nolu kararıyla etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma grubumuza 13 - 18 yaş aralığı dışında kalan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. VKİ> -2SDS olan hastalar çalışmanın amacı gereği çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca herhangi bir kronik hastalık (malignite, kronik böbrek yetmezliği, otoinflatuar hastalık, yapısal veya konjenital kalp hastalığı, kronik akciğer hastalıkları, immün yetmezlikler, doku, organ veya hematopoietik kök hücre nakli olan hastalar vb.) , anoreksiya nervosa tanısı olan hastalar ile laboratuvar bulgularında anemisi olan hastalar (Hb<12 g/dL) çalışma dışında bırakılmıştır. Hastanın hastalık süreci ile ilgili verileri toplanırken hastalara numara verilerek hasta kimlik bilgilerinin paylaşılmasına özen gösterilmiştir. Tüm çalışma grubuna alınan hastalara çalışma hakkında bilgi verilmiş ve bu kişilerin ailelerinden onam alınmıştır

Çalışmaya katılan hastaların demografik bilgileri ile birlikte geçmiş hastalık bilgisi, geçmiş poliklinik verilerine ulaşmak için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimliğinden veri kullanım izni alınmıştır.

3.2. Fizik Muayene

Çalışma grubunu oluşturan tüm hastalardan ayrıntılı bir öykü alındı ve detaylı bir fizik muayene yapıldı. Fizik incelemede vücut ağırlığı, boy ölçümü yapıldı. Hastaların boy ve kiloları DENSİ marka GL-150 model numaralı otomatik boy kilo BMI ölçer cihazıyla yapıldı. Hastaların ölçülen vücut ağırlıkları ve boyları Olcay Neyzi'nin 2008 yılında Türk çocuklarıyla yaptığı çalışmada yayınladığı persentil değerlerine göre <https://www.ceddcozum.com> sitesinden yararlanılarak VKİ -2 SDS altında olanlar olarak seçildi.

3.3. Laboratuvar

Tüm çalışma grubunda insülin, glukoz, alanin aminotransferaz, serum kalsiyum, serum kreatinin, serbest T3, serbest T4, TSH, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, doku transglutaminaz IgA, doku transglutaminaz IgG, troponin, CK-MB, Pro-BNP değerlerine bakıldı. Çalışma grubumuzdaki hastaların sT3, sT4, TSH, Pro-BNP, Troponin ve insülin tetkikleri Cobas e801 marka ve model numaralı analitik birimde Elektrokemoluminsans immünolojik test (ECLIA) yöntemiyle değerlendirilmiştir. HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserit ise Cobas e801 marka ve model numaralı analitik birimde homojen kalorimetrik enzim test yöntemiyle değerlendirilmiştir. Kalsiyum Cobas e701 marka ve model numaralı analitik birimde spektrofotometrik analiz yöntemiyle değerlendirilmiştir. Kreatinin Cobas e701 marka ve model numaralı analitik birimde kinetik kalorimetrik test Jaffre yöntemiyle değerlendirilmiştir. Glukoz Cobas e701 marka ve model numaralı analitik birimde heksokinaz yöntemiyle değerlendirilmiştir. ALT, Doku transglutaminaz IgG ve Doku transglutaminaz IgA tetkikleri Cobas e801 marka ve model numaralı analitik birimde kinetik enzimatik yöntemle değerlendirilmiştir. CK- MB tetkiki ise Cobas e501 marka ve model numaralı analitik birimde immünolojik UV test yöntemiyle değerlendirilmiştir.

3.4. Elektrokardiyogram

Çalışma grubumuzun elektrokardiyogramları Cardioline marka ECG200S model numaralı cihazdan ölçüm yapılarak kalp tepe atımı, ritm, PR mesafesi, QT ve QTc uzunlukları ölçülerek çalışmaya dahil edildi.

3.5. Ekokardiyografi

Çalışma grubumuzun standart ve doku doppler EKO görüntüleri Üniversitemiz Çocuk Kardiyoloji bölümünde deneyimli tek kişi tarafından Vivid 7 Pro, Norveç, Horten EKO cihazı ile yapılmıştır. Bu EKO cihazlarının 3 MHz probuları kullanılmıştır. Çalışmaya katılan kişilerin EKO'ları hasta sol yan pozisyonda yatarken alınmıştır. Çalışma grubunun öncelikle standart Ekokardiyografileri yapıldı, iki boyutlu ve M-mode EKO ile ejeksiyon

fraksiyonu, kalp boşluklarının çapları, bölgesel kontraktıl anormallikleri, sistolik ve diyastolik çap ve volümleri ve fraksiyonel kısalma değerlendirilmiştir. M-Mod ölçümleri ile İnterventriküler septum diyastol sonu kalınlığı (İVSd), sol ventrikül kavitesinin diyastol sonu ölçümleri (LVIDd) ve sol ventrikül arka duvar duvar kalınlığı (LVPWd) ölçümleri alınmıştır. Bu ölçümler parasternal uzun eksende papiller kas düzeyinden alınmıştır. Hastaların diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla hastaların doku dopplerleri de yapılmıştır. E', A', S' dalgaları incelenmiş, IVR, IVC süreleri tespit edilmiş ve MPI hesaplanmıştır. Diyastolik disfonksiyon için pulsed doppler ekokardiyografide Mitral E, Mitral A, Mitral E/A, Triküspit E, Triküspit A, Triküspit E/A ve doku doppler ekokardiyografi verilerindeki IVRT, IVCT ve ejeksiyon zamanı ile hesaplanan MPI oranları kullanılmıştır.

3.6. 24 Saatlik Ambulatuvar EKG Kaydı

Hastaların 7 tanesinde Event NorthEast DR200/HE üç kanallı holter kayıt cihazı (DMS, Maynard, USA) kullanılarak 24 saatlik EKG kaydı elde edildi. Kayıtlar Event NorthEast marka Cardioscan 10 model 21 Holter analizör sistemi (Northeast, Maynard, USA) kullanılarak analiz edildi.

Hastaların 12 tanesinde ise BORSAM Holter Patcg Prolinx GMBH üç kanallı holter kayıt cihazı (Prolinx, Düsseldorf, Germany) kullanılarak 24 saatlik EKG kaydı elde edildi. Kayıtlar Prolinx marka Cardioscan 10 model 21 Holter analizör sistemi (Prolinx, Düsseldorf, Germany) kullanılarak analiz edildi.

Hastaların minimum,maximum,ortalama kalp tepe atımları, SVT-VT varlığı, Pause ritm varlığı ve çıkan tüm veriler sonrasında kalp hızı değişkenliği değerlendirildi.

Kalp hızı değişkenliği verileri enfeksiyon, çay-kahve tüketimi, antiepileptik veya metilfenidat gibi bazı antipsikotik ilaçlardan etkilenmektedir. Hastalarımızın holter testi esnasında belirtilen ilaçları kullanım öyküsü ya da enfeksiyon öyküsü bulunmamaktaydı.

3.7. Efor-Stress Testi

Çalışmaya katılan hastaların tamamına efor- stress test öncesi ve sonrası sağ koldan ölçülen tansiyon ve bakılan kalp tepe atımı sonrasında her hastanın hedef kalp tepe atımına ulaşana dek ya da semptom gelişene dek hastalar Montara İnstrument marka efor cihazında yürüyüşe alındı. Efor sonrasında da kalp tepe atımı ve tansiyonlarına bakılıp, efor esnasındaki EKGleri sonrasında tek hekim tarafından değerlendirildi.

3.8. İstatistiksel Analiz

Veri analizinde SPSS 25 ve JASP programları aracılığıyla gerçekleştirildi. Analiz sürecinde, veri setinin merkezi eğilimini belirlemek için ortalama ve medyan değerleri hesaplandı. Ayrıca, veri setinin dağılımını anlamak amacıyla standart sapma, minimum ve maksimum değerler gibi istatistiksel ölçütler kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda, gruplar arasındaki farkları değerlendirmek amacıyla parametrik test olarak t-testi non parametrik test olarak Mann Whitney U testi uygulandı. İlişkilerin incelendiği analizlerde korelasyon analizi kullanıldı. P anlamlılık kriter $< .05$ olarak ele alındı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Tanımlayıcı Özellikler

Çalışmaya hasta grubu olarak Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran, ayaktan veya yatarak tedavi edilen 13 – 18 yaş arası, herhangi bir kronik hastalığı olmayan, anoreksiya nervosa tanısı olmayan ve anemisi bulunmayan vücut kitle indeksi (VKİ) <-2 SDS olan 25 hasta (15 kız %60, 10 erkek %40, p = 0.42) dahil edilmiştir. Örneklemenin cinsiyet dağılımı uygun gözlenmiştir.

Tablo 4: Çalışma Grubunun Yaş, Boy, Vücut Ağırlığı ve VKİ İstatistikleri

	Yaş (Yıl)	Boy (cm)	Ağırlık (Kg)	VKİ(kg/m ²)	VKİ -SDS
Ort	16.18	164.29	43.29	15.98	-3.03
Standard Sapma	1.12	9.77	6.24	1.18	0.88
Minimum	14.10	147.30	33.50	13.50	-5.30
Maksimum	17.96	182.00	57.00	17.59	-2.01

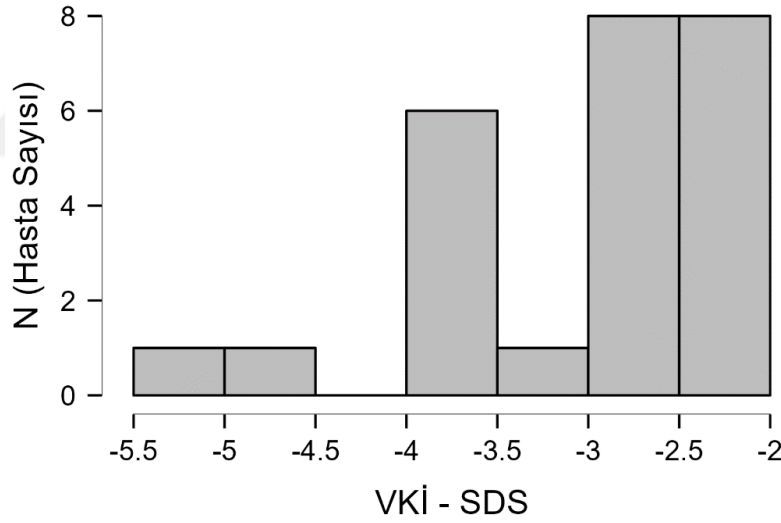
Tablo 4, hasta grubunun yaş, boy, kilo, VKİ ve VKİ standart sapma skoru (SDS) ile ilgili tanımlayıcı istatistikleri içermektedir. Yaş dağılımı incelendiğinde, bireylerin yaş ortalamasının 16.18 olduğu görülmektedir. Standart sapma 1.12 olarak hesaplanmıştır.

Boy verilerine göz atıldığında, medyanın 162.00, ortalamasının ise 164.29, standart sapma değeri 9.77 olduğu görülmektedir. Shapiro-Wilk testi ve p değeri (0.06) incelendiğinde, boy verilerinin normal dağılıma uygun olduğu gözlenmiştir.

Kilo verilerinde medyan, 43.00; ortalama, 43.29; standart sapma, 6.24 olarak hesaplanmıştır. Shapiro-Wilk testi ve p değeri (0.43) incelendiğinde, kilo verilerinin normal dağıldığı görüldü.

VKİ verileri için medyan, 16.23; ortalama, 15.98; standart sapma, 1.18 olarak bulunmuştur. Shapiro-Wilk testi ve p değeri (0.10) incelendiğinde, VKİ verilerinin normal dağılıma uygun olduğu saptandı.

Son olarak, VKİ - SDS (standart sapma skoru) verilerinde medyan -2.67, ortalama -3.03 ve standart sapma 0.88 olarak hesaplanmıştır.. Shapiro-Wilk testi ve p değeri (0.005) incelendiğinde, VKİ - SDS verilerinin normal dağılıma uygun olmadığı ve sağa çarpık olduğu saptandı. Bu istatistikler VKİ – SDS değerlerinin örneklemimizde -2 ve -4 aralığında toplandığını göstermektedir (Şekil 4.)



Şekil 4: Hasta grubunda VKİ-SDS dağılımı

4.2. Biyokimya Bulguları

Tablo 5: Çalışma Grubu Biyokimya Parametreleri Sonuçları İnceleme Verileri İstatistikleri (N=25)

Parametre(Normal Aralık, birim)	Medyan	Ort	SS	Minimum	Maksimum
Glukoz(60-104, mg/dL)	87.00	87.96	9.16	75.00	119.00
Insulin(2.5-24.9, mU/L)	8.82	16.39	18.25	2.01	66.80
HOMA-IR(<3.5)	1.91	3.66	4.14	0.46	14.23
Kalsiyum(8.4-10.5, mg/dL)	9.85	9.80	0.32	8.86	10.32
Kreatinin(0.5-0.95, mg/dL)	0.61	0.65	0.15	0.42	0.93
ALT(<35, U/L)	13.00	16.48	8.83	9.00	29.00
sT4(0.8-2.3, ng/dL)	1.26	1.30	0.28	0.97	2.38
sT3(1.15-1.90, ng/L)	3.66	3.84	0.67	2.98	5.57
TSH(0.5-5.5, mIU/L)	1.29	1.73	1.16	0.01	4.73
HDL(45-65, mg/dL)	59.00	56.33	10.48	32.50	80.30
LDL(<100, mg/dL)	83.00	83.40	25.09	45.00	164.00
Trigliserit(<150, mg/dL)	81.00	84.72	34.82	44.00	173.00
T. Kolesterol(<200, mg/dL)	145.00	145.24	31.28	54.00	228.00
ProBNP(<135, ng/L)	25.95	30.91	22.25	8.04	74.97
Troponin(<15, ng/L)	3.00	4.48	2.91	3.00	8.09
CK-MB(<25, U/L)	16.20	16.95	8.03	1.22	24.10

Biyokimya sonuçlarına göre hasta örnekleminin medyan glukoz değeri 87.00, ortalama ise 87.96 mg/dL'dir. Tüm hastaların glukoz değerleri beklenen normal değerlerde görülmektedir. Medyan insülin değeri 8.82, ortalama ise 16.39'dur. Yüksek standart sapma (18.25), insülin seviyelerindeki geniş değişkenliği ifade eder. Bulgularımıza göre 2 hastanın (%8) insülin değerleri beklenen seviyelerin altında kalırken, 6 hastanın (%24) beklenen seviyelerin üstünde insülin değerlerine rastlanmıştır. HOMA-IR medyan değeri 1.91, ortalama ise 3.66'dir. 7 hastanın (6 K, 1 E, %28) insülin direnci olduğu gözlenmiştir.

Zayıf (VKİ (-2) – (-3) SDS arasında olan) bireyler ile ciddi zayıf (VKİ < -3 SDS) bireylerde insülin direnci arasındaki ilişki, t-testi kullanılarak incelendi. Aralarında anlamlı bir fark bulundu ($p = 0.004$). Bulgulara göre, ciddi zayıf olan hastaların insülin direnci ortalaması 6.07, medyan 6.04 (standart sapma = 5.2) olarak bulundu. Bu değer, zayıf hastaların insülin direnci değerleriyle (medyan = 1.64, ortalama = 1.6, standart sapma = 0.8) karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde daha yüksekti.

Medyan LDL değeri 83.00, ortalama ise 83.40'tır. 5 hastanın (%20) LDL seviyesi beklenenden yüksektir. Medyan trigliserit değeri 81.00, ortalama ise 84.72'dir. 2 (%8) hastada yüksek trigliserit gözlenmiştir.

Çalışma grubunda yapılmış olan serbest T3, serbest T4, TSH, ALT, kreatinin, kalsiyum, HDL, total kolesterol, trigliserit, Pro-BNP, CK-MB ve troponin tetkik sonuçlarında anlamlı yükseklik veya düşüklük saptanmamıştır.

4.3. Elektrokardiyogram Bulguları

Tablo 6 : Çalışma Grubunun Elektrokardiyogram Analiz Verileri (N=20)

Parametre (Birim)	Medyan	Ort.	SS	Min.	Maks.
Kalp Tepe Atımı (Atım/dk)	73,6	73	12,57	51	103
QTc (Düzeltilmiş QT zamanı) [(saniye (sn))]	0,39	0,40	0,02	0,35	0,44
PR zamanı (sn)	0,13	0,13	0,02	0,12	0,20
Ritm	17 hasta (%85) Normal Sinüs Ritmi				
	2 Hasta (%10) Sinüs Bradikardisi				
	1 Hasta (%5) Sinüs Taşikardisi				

Çalışma grubumuzun elektrokardiyogram verilerine bakıldığında ise hastaların ortalama kalp tepe atımı 73 (SS = 12.57) minimum kalp tepe atımı 51, maksimum kalp tepe atımı ise 103 olarak saptanmıştır. 17 hastamızın ritmi normal sinüs ritmi, 2 hastamızın ritmi sinüs bradikardisi, 1 hastamızın ritmi ise sinüs taşikardisi şeklinde saptanmıştır.

QTc yani düzeltilmiş QT zamanı verilerine bakıldığında ise ortalama QTc süresi 0,40 sn (SS = 0,02), minimum QTc zamanı 0,35 sn, maximum QTc zamanı ise 0,44 sn olarak tespit edilmiştir.

PR mesafeleri değerlendirildiğinde ise ortalama PR zamanı 0,13 sn (SS = 0,02), minimum PR zamanı 0,12 sn maksimum PR zamanı ise 0,20 sn olarak bulunmuştur.

4.4. Ekokardiyografi

4.4.1. Ekokardiyografi M-mode bulguları

Tablo 7: M-Mode Ekokardiyografi Normal Referans Değerleri [102]

Parametre (Açıklama) (Birim)	Normal Aralık
IVSd (İnterventriküler septum Diyastol Kalınlığı) (mm)	5,2 - 10,3
LVEDD (Sol Ventrikül Diyastol Sonu Genişliği) (mm)	35,5-51,8
LVPWd (Sol Ventrikül Diyastolik Arka Duvar Kalınlığı) (mm)	4,9 - 10,5
IVSs (İnterventriküler Septum Sistol Kalınlığı) (mm)	7,9 - 14,1
LVEDS (Sol Ventrikül Sistol Sonu Genişliği) (mm)	21,5 - 34,7
LVPWs (Sol Ventrikül Sistolik Arka Duvar Kalınlığı) (mm)	9 – 14,9
EDV (Diyastol Sonu Hacim) (ml)	47,22 - 135,3
ESV (Sistol Sonu Hacim) (ml)	20,59 - 57,79
EF (Ejeksiyon Fraksiyonu) (%)	47,95 - 67,68
FS (Kısalma Oranı) (%)	28,44 - 41,84
SV (Atım Hacmi) (ml)	27,9 - 73,97
LVDMass (Sol Ventrikül Diyastolik Kitle) (g)	82,41 - 155,67
LVSMass (Sol Ventrikül Sistolik Kitle) (g)	60,33 - 118,94

M-mode ekokardiyografiye göre normal referans değerler Tablo 7’de verilmiştir. Normal referans aralıkları <https://zscore.chboston.org/> internet sitesinden alınmıştır.

Tablo 8: Çalışma Grubunun M Mode Ekokardiyografi Parametreleri Sonuçları (N=25)

Parametre	Ort	SS	Minimum	Maksimum
IVSd	8.12	1.13	6.00	10.00
LVEDD	40.88	3.43	34.00	51.00
LVPWd	6.84	1.01	5.00	9.00
IVSs	11.26	1.66	9.00	15.00
LVEDS	25.11	2.56	21.00	31.00
LVPWs	9.63	1.50	7.00	13.00
EDV	73.58	15.17	50.00	122.00
ESV	23.58	5.66	15.00	39.00
EF	68.52	2.74	65.00	75.00
FS	38.19	3.17	35.00	48.00
SV	50.47	10.07	35.00	83.00
LVDMass	95.60	20.68	54.00	122.65
LVSMass	72.94	19.72	43.46	118.10

Araştırmamızın amacı kapsamında hastaların Ekokardiyografi M Mod değerleri incelenmiş, özeti Tablo 8’de sunulmuştur. Bulgularımıza göre VKİ ile istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da EDV (3 kişi, %12) ve LVDMass (9 kişi, %36) değerlerinde beklenenden düşük değerler gözlenmiştir.

SV ve EF değerleri ile VKİ arasındaki korelasyonlar anlamsız gözlenmiştir (sırasıyla $r = 0.39$, $p = 0.10$; $r = 0.12$, $p = 0.58$). LV Diyastolik kitle ve LV sistolik kitle ile VKİ arasındaki korelasyonlar da incelenmiştir. Benzer bir şekilde VKİ ile arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir (sırasıyla $r = 0.13$, $p = 0.55$; $r = 0.22$, $p = 0.36$). Sistolik fonksiyonlar ile VKİ ilişkisinin incelenmesi için ayrıca EF% ($r = 0.12$, $p = 0.58$) ve FS% ($r = 0.07$, $p = 0.75$) değerleri incelenmiştir ancak anlamlı bulunmamıştır.

4.4.2. Doku Doppler Ekokardiyografi Bulguları

Doku Doppler kan akış hızlarını ölçen bir EKO türüdür. Araştırmamızda hedef hasta grubunun mitral kapak, triküspit kapak, sol ventrikül, interventriküler septum ve sağ ventrikül parametreleri betimlenmiştir. Hasta grubunda diyastolik fonksiyonun incelenmesi amacıyla Mitral kapak E/A oranı, Triküspit E/A oranı, LV MPİ ve RV MPİ parametreleri baz alınmış, bu parametrelerin VKİ ve insulin

direnci ile ilişkileri incelenmiştir. Parametrelerin cinsiyet dağılımı aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Araştırmamızın amaçları kapsamında LV Lateral Duvar MPİ ile VKİ arasındaki korelasyon incelenmiş anlamlı sonuç gözlenmemiştir ($r = 0.03$, $p = 0.92$) ancak insulin direnci ile anlamlı ilişkisi bulunmaktadır ($r = 0.44$, $p = 0.08$). Sağ ventrikül disfonksiyonu ile VKİ ve insulin rezistansı arasındaki ilişkiler korelasyon yöntemi ile incelenmiştir. Bulgularımızda VKİ ($r = -0.08$, $p = 0.70$) ve insulin rezistansı ($r = -0.27$, $p = 0.26$) ile sağ ventrikül disfonksiyonu arasında anlamlı ilişkiler gözlenmemiştir.

Tablo 9: Pulsed Doppler ve Doku Doppler Ekokardiyografi Normal Referans Aralıkları [102]

Parametre (Birim)	Normal Aralık
Mitral E (cm/sn)	59 - 93
Mitral A (cm/sn)	19 - 67
Mitral E/A	1,1 -3,51
Trikuspit E (cm/sn)	27 - 70
Trikuspit A (cm/sn)	15 - 54
Trikuspit E/A	0,6 – 2,4
TAPSE (mm)	18,0 – 24,3
LV Lateral Duvar E (cm/sn)	13,22 – 25,14
LV Lateral Duvar A (cm/sn)	2,44 – 9,02
LV Lateral Duvar S (cm/sn)	6,23 – 15,72
IVS E (cm/sn)	9,54 – 18,17
IVS A (cm/sn)	2,74 – 8,54
IVS S (cm/sn)	5,92 – 10,17
RV E (cm/sn)	9,03 – 20,84
RV A (cm/sn)	3,82 – 12,76
RV S (cm/sn)	9,04 – 17,49

Pulsed doppler ve doku doppler ekokardiyografiye göre referans değerler Tablo 9’da verilmiştir. Normal referans aralıkları <https://zscore.chboston.org/> internet sitesinden alınmıştır.

Tablo 10: Çalışma Grubunun Diyastolik Fonksiyonlar Pearson Korelasyonları (N=21)

Parametre		İnsülin direnci	Vücut Kitle İndeksi
VKİ	Pearson's r	-0.08	—
	p	0.70	—
LV lateral duvar MPI	Pearson's r	0.44	0.03
	p	0.08*	0.92
RV MPI	Pearson's r	-0.02	-0.27
	p	0.94	0.26
Mitral E/A	Pearson's r	-0.24	0.35
	p	0.39	0.20
Trikuspit E/A	Pearson's r	-0.12	-0.02
	p	0.67	0.94

Sağ ve sol ventrikül disfonksiyonunun cinsiyet dağılımı incelendiğinde cinsiyetler arası anlamlı fark gözlenmemiştir (sırasıyla $p = 0.10$; $p = 0.34$). Aynı durum Mitral ve Trikuspit kapak E/A oranı için de geçerlidir (sırasıyla $p = 0.23$; $p = 0.57$).

Tablo 11: Çalışma Grubunun Mitral Kapak Pulsed Doppler Ekokardiyografi Veri Analizi İstatistikleri (N=21)

Parametre(birim)	Ort	SS	Minimum	Maksimum
Mitral E (cm/sn)	93.27	20.11	53.00	122.00
Mitral A (cm/sn)	51.07	10.72	36.00	80.00
Mitral E/A	1,84	0,29	1,15	2,43

Pulsed doppler verilerimize göre çalışma grubumuzun 3'ünde (%14.2) Mitral E/A oranı > 2 olarak saptanmıştır. Tablo 11'de Mitral E, Mitral A ve Mitral E/A oranı ortalama, SS, minimum ve maximum değerleri verilmiştir.

Tablo 12: Çalışma Grubunun Triküspit Kapak Pulsed Doppler Ekokardiyografi Veri Analizi İstatistikleri (N=21)

Parametre(birim)	Ort	SS	Minimum	Maksimum
Trikuspit E (cm/sn)	69.07	6.83	59.00	86.00
Trikuspit A (cm/sn)	48.64	10.06	32.00	66.00
TAPSE (mm)	19.80	2.44	15.00	24.00
Trikuspit E/A	1,47	0,31	1,09	2,25

Pulsed Doppler çalışma verilerimize göre Trikuspit E, Trikuspit A, Trikuspit E/A, TAPSE değerlendirme verileri ortalaması, SS, minimum ve maksimum değerleri Tablo 12'de belirtilmiştir. Çalışma sonuçlarımıza göre hastalarımızın tümünün TAPSE verileri beklenen aralıkta saptandı. Trikuspit E/A oranı >2 olan yalnızca 1 hasta (%4.7) bulunmaktaydı.

Tablo 13: Çalışma Grubunun Sol Ventrikül Lateral Duvar Doku Doppler Ekokardiyografi Veri Analizi İstatistikleri (N=21)

Parametre(birim)	Ort	SS	Minimum	Maksimum
LV Lateral Duvar E (cm/sn)	14.89	3.54	9.00	21,00
LV Lateral Duvar A (cm/sn)	6.32	1.25	4.00	9.00
LV Lateral Duvar S (cm/sn)	8.05	1.65	5.00	11.00
LV Lateral Duvar Ejeks. Time (msn)	275.29	17.57	238.00	325.00
LV Lateral Duvar IVRT (msn)	60.65	9.29	44.00	74.00
LV Lateral Duvar IVCT (msn)	62.76	6.88	52.00	74.00
LV MPI	0.45	0.05	0.34	0.53

Tablo 14: Çalışma Grubunun İnterventriküler Septum Doku Doppler Ekokardiyografi Veri Analizi İstatistikleri (N=21)

Parametre	Ort	SS	Min	Maks.
IVS E (cm/sn)	13.58	2.34	9.00	18.00
IVS A (cm/sn)	5.79	1.40	3.00	8.00
IVS S (cm/sn)	7.63	1.38	4.00	10.00
IVS Ejeks. Time (msn)	273.74	14.95	238.00	303.00
IVS IVRT (msn)	57.26	10.94	37.00	74.00
IVS IVCT (msn)	59.32	9.55	44.00	74.00
IVS MPI	0,42	0,06	0,34	0,59

Tablo 15: Sağ Ventrikül Doku Doppler Ekokardiyografi Veri Analizi İstatistikleri (N=21)

Parametre	Ort	SS	Minimum	Maksimum
RV E (cm/sn)	16.84	2.41	12.00	22.00
RV A (cm/sn)	11.16	3.13	5.00	17.00
RV S (cm/sn)	14.53	2.86	10.00	20.00
RV Ejeks. Time (msn)	278.26	16.01	259.00	318.00
RV IVRT (msn)	54.68	9.99	37.00	74.00
RV IVCT (msn)	62.16	11.43	44.00	96.00
RV MPI	0.42	0.05	0.33	0.54

Tablo 16: Zayıf ve Ciddi Zayıf Grubun Doku Doppler Ekokardiyografi Verilerine Göre Karşılaştırılması (N=21)

Değişken	Gruplar	N	Ort	SS	p
LV Lat. Duvar E	VKİ SDS <-2 ile> -3	15	14.86	3.88	> .05
	VKİ SDS <-3	6	15.00	2.74	
LV Lat. Duvar A	VKİ SDS <-2 ile> -3	15	6.64	1.15	0.05*
	VKİ SDS <-3	6	5.40	1.14	
LV Lat. Duvar S	VKİ SDS <-2 ile> -3	15	8.00	1.66	> .05
	VKİ SDS <-3	6	8.20	1.79	
LV Lat. Duvar Ejeks. Time	VKİ SDS <-2 ile> -3	13	276.46	19.37	> .05
	VKİ SDS <-3	6	271.50	11.00	
LV Lat. Duvar IVRT	VKİ SDS <-2 ile> -3	13	59.92	9.47	> .05
	VKİ SDS <-3	6	63.00	9.56	
LV Lat. Duvar IVCT	VKİ SDS <-2 ile> -3	13	62.15	6.95	> .05
	VKİ SDS <-3	6	64.75	7.23	
LV Lat. Duvar MPI	VKİ SDS <-2 ile> -3	13	0.44	0.05	> .05
	VKİ SDS <-3	6	0.47	0.04	
IVS E	VKİ SDS <-2 ile> -3	15	13.79	2.39	> .05
	VKİ SDS <-3	6	13.00	2.35	
IVS A	VKİ SDS <-2 ile> -3	15	5.93	1.21	> .05
	VKİ SDS <-3	6	5.40	1.95	
IVS S	VKİ SDS <-2 ile> -3	15	7.79	1.48	> .05
	VKİ SDS <-3	6	7.20	1.10	
IVS Ejeks. Time	VKİ SDS <-2 ile> -3	15	272.71	16.37	> .05
	VKİ SDS <-3	6	276.60	11.01	
IVS IVCT	VKİ SDS <-2 ile> -3	15	58.29	9.02	> .05
	VKİ SDS <-3	6	62.20	11.48	
IVS IVRT	VKİ SDS <-2 ile> -3	15	58.71	10.52	> .05
	VKİ SDS <-3	6	53.20	12.30	
IVS MPI	VKİ SDS <-2 ile> -3	15	0.43	0.06	> .05
	VKİ SDS >-3	6	0.42	0.07	
RV E	VKİ SDS <-2 ile> -3	15	17.14	2.66	> .05
	VKİ SDS <-3	6	16.00	1.41	
RV A	VKİ SDS <-2 ile> -3	15	11.86	3.01	> .05
	VKİ SDS <-3	6	9.20	2.86	
RV S	VKİ SDS <-2 ile> -3	15	14.71	3.15	> .05
	VKİ SDS <-3	6	14.00	2.00	
Değişken	Gruplar	N	Medyan	SS	p
RV Ejeks. Time	VKİ SDS <-2 ile> -3	15	277.50	18.06	> .05
	VKİ SDS <-3	6	274.00	7.50	
RV IVRT	VKİ SDS <-2 ile> -3	15	52.00	11.51	> .05
	VKİ SDS <-3	6	59.00	3.83	
RV IVCT	VKİ SDS <-2 ile> -3	15	65.00	9.34	> .05
	VKİ SDS <-3	6	59.00	16.55	
RV MPI	VKİ SDS <-2 ile> -3	15	0.40	0.05	> .05
	VKİ SDS <-3	6	0.42	0.05	

Çalışma grubumuzdaki hastalardan 1 hastanın (%4.7) LV MPI oranı 0,5 oranının üstünde saptanmıştır. Hastalarımızın RV MPI değerleri incelendiğinde 2 hastanın (%9.4) 0,5 oranının üstünde saptanmıştır. IVS MPI değerleri incelendiğinde ise 2 hastanın (%9.4) 0,5 oranından yüksek olduğu görüldü.

Tablo 16'daki analizler, VKİ SDS -2 ile -3 SDS aralığında yer alan 15 katılımcı ile VKİ SDS < -3 SDS olan 6 katılımcı arasında LV lateral duvar, IVS ve RV doku doppler verileri üzerinden karşılaştırmalar gerçekleştirmiştir. LV lateral duvar A dalgası için, VKİ SDS -2 ile -3 aralığında yer alan katılımcıların ortalama değeri 6.64 (SS = 1.15) iken, VKİ SDS <-3 SDS olan katılımcıların ortalama değeri 5.40 (SS = 1.14) olarak bulunmuştur. İki grup arasında LV lateral duvar A dalgası için anlamlı bir farklılık tespit edilmiş olup, bu sonuçlar, VKİ SDS -2 ile -3 aralığında olan bireylerin LV lateral duvar A dalgası velositesinin, VKİ SDS <-3 SDS olan bireylerden anlamlı şekilde yüksek olduğuna işaret etmektedir. Diğer parametrelerde anlamlı sonuçlara ulaşamamıştır. (tüm p'ler > 0.05).

4.5. 24 Saatlik Ambulatuvar EKG Kaydı (Holter) Bulguları

Hasta grubunun sağlığını değerlendirmek ve potansiyel kardiyovasküler sorunları tespit etmek amacıyla uygulanan Holter monitörleme, bireyin günlük yaşam aktiviteleri sırasında kalp ritmi ve elektrokardiyogram (EKG) kaydı olarak detaylı veri sağlamaktadır. Holter verileri aşağıda betimlenmiştir.

4.5.1. Holter Genel Bulguları

Tablo 17: Holter Genel Bulgular (N=19)

Parametre (birim)	Ort	SS	Minimum	Maksimum
Ortalama kalp hızı (atım/dk)	80.32	9.60	60.00	100.00
En yüksek kalp hızı (atım/dk)	161.11	16.58	130.00	194.00
En düşük kalp hızı(atım/dk)	49.47	8.97	35.00	74.00

Holter analizi sonuçları, belirli bir süre boyunca bireyin kalp atış hızı üzerindeki değişimleri kaydederek kardiyak sağlığı değerlendirmeyi amaçlar. Tablo 17’te sunulan genel bulgular, bu süreçte ölçülen ortalama kalp hızı, en yüksek kalp hızı ve en düşük kalp hızı değerlerini içermektedir.

Holter analizi sırasında kaydedilen elektrokardiyogram (EKG) verilerinde ST-T dalgaları, kalp kasının elektriksel aktivitesini gösteren önemli bileşenlerdir. ST-T değeri, ST segmentinin eğimi ve T dalgasının durumu hakkında bilgi sağlar. Bu değer, kalp kasının oksijenlenme durumu ve kalp atışının normal ritminin devam edip etmediği konusunda bilgiler verebilir. ST-T, ST segmentindeki değişiklikleri ve T dalgasının durumunu gösterir. ST segmentinde elevasyon veya depresyon, iskemi (kan akışının yetersizliği), enfarktüs veya diğer kardiyovasküler sorunları gösterebilir. Hasta grubunda ST-T değişkenliği gösteren 3 hasta (%15.8) olarak gözlenmiştir. Sonrasında efor testine alınan 3 hastanın efor testi esnasında herhangi bir ST-T değişikliği saptanmamıştır.

SVE (Supraventriküler Ekstra Vuru) kalbin üst odacıklarından kaynaklanan ekstrasistoller, SVT (Supraventriküler Taşikardi) ise kalbin üst odacıklarından kaynaklanan anormal bir hızlı kalp atışını ifade eder. Hastaların 6’sında (%31,6) SVE gözlenmiştir. 6 hastanın 1’inde %10 SVE saptanmışken diğer 5 hastada nadir SVE’ye rastlanmıştır.

VES ve VT, Holter analizi sırasında kaydedilen kalp ritmi verilerinde görülen ventriküler ekstrasistoller (VES) ve ventriküler taşikardi (VT) aritmi türlerini ifade eder. 3 hastada (%15.8) nadir VES gözlenmiştir.

4.5.2. Kalp Hızı Değişkenliği Bulguları

Tablo 18, Holter analiziyle yapılan kalp hızı değişkenlik analizi sonuçlarını içermektedir. pNN50: NN50’nin yüzdesini ifade eder (Medyan = 24.45, Ortalama = 24.26, SS = 13.59, Minimum = 2.85, Maksimum = 55.00) ve 15’ten düşük olması kalp hızı değişkenliği bulguları için anlamlıdır. PNN50’nin 15’ten düşük olduğu gözlenen 4 hasta (%21.1) tespit edilmiştir. 1 (%5.2) hastamızda ise

RMSSD değeri <25 olarak saptanmıştır. Trianguler index <30 olan 4 (%21.1) hasta saptanmıştır

Tablo 18: Holter Kalp Hızı Değişkenliği Bulguları (N=12)

Parametre	Ort	SS	Minimum	Maksimum
SDNN	156.89	48.13	81.00	279.00
SDANN	127.54	47.56	60.93	196.85
RMSSD	69.11	35.65	20.91	160.00
SDNN index	76.42	23.59	42.78	149.00
SDSD	54.80	22.83	20.91	91.58
pNN50	24.26	13.59	2.85	55.00
Trianguler index	38,10	11,40	16,00	59,42

4.6. Efor-Stres Testi Bulguları

Kardiyak efor testi sonuçlarına göre, tüm katılımcılar efor testinde başarılı olmuştur. Tablo 19, kardiyak efor testine katılan bireylerin hem test öncesi hem de test sonrası kan basıncı ve kalp atış hızına dair bilgileri içermektedir. Öncelikle, "Efor testi öncesi sistolik Kan Basıncı" ve "Efor testi öncesi diastolik Kan Basıncı" parametreleri, test öncesindeki sistolik ve diastolik kan basıncının dağılımını göstermektedir. Medyan değerleri sırasıyla 115.00 ve 72.00, bu değerlerin orta noktasını belirtirken, standart sapma 10.11 ve 10.75, verilerin ne kadar değişken olduğunu gösterir.

Aynı şekilde, "Efor testi öncesi kalp hızı" parametresi, test öncesi katılımcıların kalp atış hızına dair bilgileri içermektedir. Medyan değeri 78.00 ve ortalama değeri 80.52, kalp atış hızının genel eğilimini ifade ederken, standart sapma 12.02, verilerin dağılımının ne kadar değişken olduğunu gösterir. Tablonun diğer bölümü, "Efor testi sonrası sistolik KB", "Efor testi sonrası diastolik KB" ve

"Efor testi sonrası kalp hızı" parametreleriyle test sonrası değerlere odaklanmaktadır.

Tablo 19: Efor stres testi bulguları (N=19)

Parametre (birim)	Medyan	Ort	SS	Minimum	Maksimum
Efor testi öncesi sistolik Kan Basıncı (mmHg)	115.00	114.48	10.11	92.00	132.00
Efor testi öncesi diastolik Kan Basıncı (mmHg)	72.00	72.38	10.75	56.00	92.00
Efor testi öncesi kalp hızı (atım/dk)	78.00	80.52	12.02	63.00	102.00
Efor testi sonrası sistolik Kan Basıncı (mmHg)	122.00	119.62	9.64	105.00	139.00
Efor testi sonrası diastolik Kan Basıncı (mmHg)	80.00	77.95	9.17	59.00	91.00
Efor testi sonrası kalp hızı (atım/dk)	99.00	98.90	10.83	81.00	121.00

Bulgularımızda katılımcıların tamamı efor sırasında ST-T değişikliği veya semptom göstermemiştir. Test sürecinde 17 hastamızda hedef kalp hızına ulaşılmışken, 2 hastada hedef kalp hızına ulaşılamaadan test sonlandırılmıştır.

5. TARTIŞMA

Malnütrisyon başta gelişmiş ülkelerde olmak üzere tüm dünya genelinde görülen en yaygın sağlık sorunlarından biridir. En sık süt çocukluğu dönemi ve küçük yaşlarda görülmekte olup malnütrisyonu bağlı ölümler azımsanmayacak kadar yüksektir. Malnütrisyonun nedenleri arasında gelir azlığı, kalori ve besin öğelerinin yetersiz alımı, kronik hastalıklar, sık geçirilen enfeksiyonlar ve ailenin sosyokültürel durumu önemli rol oynamaktadır [6, 8, 9, 103, 104]. Kaşeksi ise altta yatan kronik hastalıkla ilişkili, yağ kaybı olan veya olmayan, kas kaybı ile karakterize patofizyolojisinde kronik hastalığa bağlı proinflatuar sitokin ve mediyatörlerin rol oynadığı karmaşık bir metabolik sendromdur [11]. Zayıflık altta yatan herhangi bir kronik hastalık veya malabsorbsiyon durumu olmadan VKİ SDS'nin -2 SDS ile -3 SDS arasında olma durumu olarak WHO tarafından belirtilmektedir [13]. Çalışmamıza herhangi bir kronik hastalığı olmayan, zayıf ve ciddi zayıf (VKİ<-2 SDS) ergen hastalar dahil edilmiş olup literatürde bu hastalarla ilgili çok az veriye rastlanmıştır.

Malnütrisyon ile takip edilen hastalarda tüm sistemlerde olduğu gibi kardiyovasküler sistemde de anatomik ve fonksiyonel değişiklikler oluşmakta olup malnütrisyonun derecesinin kalp kütlesi ve fonksiyonlarına etkisi hakkında yeterli sayıda veri bulunmamaktadır [3, 5, 6, 10, 18]

Malnütrisiyonu olan hastalarda kardiyak ritm bozuklukları, hipotansiyon, kalp yetmezliği ve ani ölüm bazı olgularda daha önceden bildirilmiştir. Ancak bu olgulardaki patolojilerin primer olarak malnütrisyonu mı yoksa eşlik eden diğer nedenlere(kronik hastalık, enfeksiyon, elektrolit imbalansı) mı bağlı olduğu net olarak bilinmemektedir. Ağır malnütrisiyonu olan hastalarda kardiyak atrofi olduğu çoğu araştırmacı tarafından kabul edilmekle birlikte atrofik kalpte sol ventrikül fonksiyonlarının korunup korunmadığı konusu bilinmezliğini sürdürmektedir. Malnütrisyonun derecesi ve etkilenim süresinin kardiyak fonksiyonlara etkisi henüz araştırılmamıştır [3, 5, 6].

Kalp kitlesinin malnütrisyonlu hastalardaki değişimini açıklayan ilk bulgular kadavra çalışmalarına dayanmaktadır. Kerpel Fronius ve arkadaşları [50],

1949 yılında yaptıkları otopsi çalışmasında, malnütrisyonu olan hastalarda kalbin kütlesinde %60 oranında azalma tespit etmişlerdir. Başka bir postmortem çalışmada ise malnütrisyonu olan vakalarda kalp kütlesi azalmasına rağmen kalbin ağırlığının vücut kütlesine oranı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur [105]. Cunha ve arkadaşları [51] tarafından yapılan başka bir otopsi çalışmasında ise miyokard fibril çapı ve lipofuscin pigment seviyesinde azalma bildirilmiştir. Ekokardiyografik olarak yapılan pek çok çalışmada da kalbin atrofik olduğu bildirilmiştir [3, 5, 6, 52, 53]. Zayıf ve ciddi zayıf çocuklarda literatürde bu konuyla ilgili çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu alanda yapılan ilk çalışma olması sebebiyle malnütrisyonlu çocuklarda yapılan çalışmalardan yararlanılmıştır. Öcal ve arkadaşlarının [3] malnütrisyonu olan 30 çocuk ve 17 sağlıklı çocukla yapmış oldukları çalışmada LV kitlesi hasta grupta kontrol grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Akdeniz ve arkadaşlarının [4] yaptığı 1 ay – 18 yaş aralığındaki 47 malnütrisyonu olan ve 44 sağlıklı kontrol grubunun olduğu başka bir çalışmada da kalp kitlesinde hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüklük saptanmıştır ancak kalp kitlesi vücut yüzey alanı ile karşılaştırıldığında iki grup arasında farklılık tespit edilmemiştir. Çalışmamızda sol ventrikül kitlesinin çalışma grubunun %36'sında düşük olarak bulunması önceki yapılan çalışmaları desteklemekteydi [3, 5] ancak VKİ ile kalp kütlesi arasında herhangi bir korelasyon bulunmamaktaydı. Çalışmadaki bulgularımızda hastaların %12 hastada EDV'nin, %36 hastada ise sol ventrikül diyastolik kitlesinin (LVDmass) düşük olmasından miyokardiyal atrofinin sorumlu olduğunu düşündürmektedir.

Çalışma grubumuzdaki hastaların atım hacmi (SV) ve ejeksiyon fraksiyonunda herhangi bir düşüklük saptanmamıştır. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına malnütrisyonun etkisi hakkında tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Abu Faddan ve arkadaşlarının [5] yapmış olduğu 45 malnütrisyonlu ve 25 sağlam çocuk kontrol grubu bulunan çalışmada LV kitlesi ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları kontrol gruba göre hasta grupta anlamlı olarak düşük bulunmuştur. El Sayed ve arkadaşlarının [52] 30 malnütrisyonlu çocuk ve 10 sağlam çocuğun kontrol olarak değerlendirildiği başka bir çalışmada ise hasta grupta kontrol grubuna göre kalp kitlesinde azalma saptanırken LV

sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında her iki grup arasında farklılık gözlenmemiştir. Literatürde sol ventrikül fonksiyonlarını ölçmek amacıyla en sık çalışılan parametrelerden olan EF ve FS değerleri bazı çalışmalarda malnütrisyonu olan hastalarda değişmemiş olarak bulunurken [6, 52, 53] bazı çalışmalarda ise özellikle ağır malnütrisyonu olan hastalarda bu parametrelerin önemli oranda azaldığı saptanmıştır [3, 5, 54, 106].

Literatürde zayıf ve ciddi zayıf hastaların kalp fonksiyonlarıyla ilgili çok kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda malnütrisyonu hastalarda kalbin diyastolik fonksiyonlarının genellikle korunmuş olduğu görülmüştür [3, 52]. Bebars ve arkadaşlarının [107] 2019 yılında 30 malnütrisyonu çocuk ve 120 sağlıklı kontrol grubu çocuk üzerinde yapmış oldukları bir doku doppler ekokardiyografi çalışmasında VKİ<-2 SDS olan malnütrisyonu çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede diyastolik disfonksiyon saptamışlardır. Çalışmamızda sol ventrikül disfonksiyonu açısından LV Lateral Duvar MPI ile VKİ arasındaki korelasyon incelenmiş anlamlı sonuç gözlenmemiştir. Ancak LV Lateral Duvar MPI ile insülin direnci arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Sağ ventrikül disfonksiyonu ile VKİ ve insülin rezistansı arasındaki ilişkiler korelasyon yöntemi ile incelenmiş olup VKİ ve insülin rezistansı ile sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonu arasında anlamlı ilişkiler gözlenmemiştir.

Zayıf ve ciddi zayıf hastalarda kalbin elektriksel aktivitesi ile ilgili literatürdeki çalışmalar kısıtlıdır. Malnütrisyonu olan hastalarda yapılan çalışmalarda araştırılan bir diğer bulgu da kalbin elektriksel aktivitesindeki bozulmalardır [56, 58, 108]. Malnütrisyonu olan çocuklarda yapılan çalışmalarda kalpte repolarizasyon süresinin uzadığı ve daha da önemlisi repolarizasyonun irregüler olduğu bildirilmiştir [58, 59]. Olivares ve arkadaşlarının [6] 30 sağlıklı 30 malnütrisyonu çocukta yaptıkları çalışmada malnütrisyonu grupta QTc ve QTd sürelerinin malnütrisyonu grupta kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha uzun saptamışlardır. Birçok çalışmada ventriküler repolarizasyon süresinin uzaması ve/veya heterojen olmasının ventriküler aritmi riskini arttırdığı bildirilmiştir[56-59, 63, 109]. Çalışmamızdaki hasta grubumuzun %15.7'sinde

VES görölmesi önceki çalışmlarla uyumlu gözükmeKtedir. Çalışma grubumuzdaki hastaların %31,6'sında SVE saptanması kardiyak aritmi ve ani ölüm riski açısından malnütrisyonu olan hastaların düzenli aralıklarla kontrol altında tutulmaları gerektiğini kanıtlar niteliktedir. Ancak bu bulgu normal popölasyonda saptanan sıklıkla aynıdır.

Çalışmadaki tüm hastalarımızın ortalama kalp atım hızları beklenen aralıkta tespit edilmiştir. Daha önceki yapılan çalışmalardaki KHD indeksleri malnütrisyonu olan çocukların hem sempatik hem de parasempatik otonom sinir sistemi aktivitesinde azalma olduğunu göstermiştir [57, 110]. Barreto ve arkadaşlarının [110] 35 malnütrisyonu olan ve 35 sağlıklı kontrol grubunda yapmış oldukları KHD indeks çalışmasında hasta grupta kontrol grubuna göre SDNN, RMSSD ve pNN50 indeksleri daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızdaki %21.1 hastanın pNN50 ve %5.2 hastanın RMSSD değeri anlamli derecede düşük saptanması KHD indeksinin malnütrisyonu olan çocuklarda azalma gösterdiğini destekler niteliktedir. Çalışmamızdaki hastaların pNN50 ile VKİ arasındaki korelasyonları incelendiğinde anlamli bir sonuç bulunamamıştır.

Efor stres testi son yıllarda bazı kardiyak hastalıkların tespitini yapmakta bizlere fayda sağlamaktadır. Bisiklet veya koşu bandı üzerinde kalbin elektrokardiyogramının da monitörize edildiğı bu tetkikte hastanın belli bir vücut ağırlığı ve boyun üzerinde olması gerektiğinden çocuk hasta grubunda kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda efor stres testine alınan tüm hastalar başarıyla efor stres testini tamamlamış olup hiçbir hastada ST-T değışikliği saptanmamıştır. Ancak çalışmamızdaki 2 hastanın efor testi esnasında hedef kalp hızına ulaşamadığı da gözden kaçmamalıdır. Efor testi öncesi ve sonrası kalp tepe atımı ve sistolik diyastolik kan basıncı fark yüzdeleri değerlendirildiğinde çıkan sonuçlar normal olarak değerlendirilmiştir. Ancak çalışmamızda kullanmış olduğumuz efor stres testinde oksijen tüketiminin hesaplanamaması, harcanan iş yükünün hesaplanamaması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Çocuklarda ağır malnütrisyonun, özellikle pankreas Beta hücresi disfonksiyonuna bağılı bozulmuş glukoz intoleransı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [27, 30]. Schvey ve arkadaşlarının [7] zayıf ve ciddi zayıf adolesanlarda yapmış

olduğu bir çalışmada sağlıklı gruba göre zayıf ve ciddi zayıf grupta insülin rezistansının daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Çalışma grubumuzdaki hastalarımızın %28'inde insülin rezistansının saptanması da geçmiş çalışmalardaki bu bulguyu desteklemektedir. Ayrıca çalışma grubumuzda ki ciddi zayıf grupla zayıf grup arasındaki insülin rezistansı arasındaki ilişki karşılaştırıldığında ciddi zayıf grupta anlamlı şekilde daha sık insülin rezistansına maruz kaldıkları saptanmıştır. Bununla birlikte özellikle gelişmekte olan ülkelerde meydana gelen sosyoekonomik durum ve beslenme eğilimlerindeki değişimle birlikte çocukluk döneminde malnütrisyonu olan bireylerin ilerideki yaşamlarında tip 2 diyabet, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NALFD) gibi durumlara daha yatkın oldukları görülmüştür [111, 112].

Novo ve arkadaşlarının [113] insülin rezistansı olan ve olmayan hastalarda kardiyak etkilenimin araştırılmasıyla ilgili bir çalışmada insülin rezistansı olan grupla olmayan grubun miyokardiyal etkilenimleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. İnsülin rezistansının kardiyovasküler sistem üzerindeki değişikliklerini incelemek amacıyla 2015 yılında Pires ve arkadaşlarının [114] yapmış olduğu bir çalışmada insülin rezistansı olan bireylerde sağlıklı bireylere göre kalbin sistolik fonksiyonlarında azalma, dislipidemi ve karotis arter intima media tabakasında kalınlaşma olduğunu saptamışlardır.

Malnütrisyonu olan çocuklarda daha önceden yapılan çalışmalarda serum trigliserit, total kolesterol, LDL ve HDL düzeylerinin düşük olarak saptandığı bildirilmiştir [115, 116]. Wang ve arkadaşlarının [117] 2021'de yayımladıkları bir çalışmada çocukluk çağında malnütrisyonu olan hastaların erişkin dönemde dislipidemi sıklığının arttığını bildirmişlerdir. Kwena ve arkadaşlarının [118] yaptığı bir çalışmada ise malnütrisyonu olan çocuklarda serum lipid değerleri ortalaması yüksek olarak saptanmasına rağmen malnütrisyonla aralarında korelasyon saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da serum lipid değerlerinin belli hastalarda yüksek olarak saptanması ancak bu hastalarda VKİ ile aralarında herhangi bir korelasyon bulunmaması bahsi geçen çalışmayı desteklemektedir.

Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması, çalışma popülasyonumuzun kısıtlı olması, efor stres testi cihazımızın iş yükü, oksijen tüketimi gibi verilere

sahip olmaması ve LV kitle ölçümü için daha sensitif sonuçlar verebilen kardiyak manyetik rezonans görüntüleme sonuçlarının bulunmaması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Yapmış olduğumuz çalışmada VKİ<-2 SDS ergen bireylerin %28'inde insülin rezistansı saptadık. Ayrıca ciddi zayıf grupta zayıf gruba göre daha fazla insülin rezistansı olduğu sonucuna ulaştık. Hastaların ekokardiyografik değerlendirmelerinde %36'sında LV kitlesinin düşük olduğunu, doku doppler ekokardiyografi değerlendirmesinde ise hastaların LV MPI, RV MPI ve IVS MPI oranlarını normal aralığın altında tespit ettik. Ayrıca bu hastalarda sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ile insülin rezistansı arasında ilişki olduğunu saptadık. Çalışma sonuçlarımıza göre takip edilen bu grup hastalarda insülin rezistansı açısından belli aralıklarla biyokimyasal değerlendirme yapılması gerektiği, en değerli kardiyak görüntüleme yöntemi olarak doku doppler ekokardiyografiyle diyastolik disfonksiyonun erken dönemde saptanabileceği görülmüştür. Bu hastaların belli aralıklarla biyokimyasal değerlendirme ve doku doppler ekokardiyografiye ek olarak holter analizi ve efor stres testleriyle de takip edilmesi gerektiği kanaatindeyiz. Çalışma grubumuzdaki zayıf ve ciddi zayıf hastalarla ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunmakta olup çalışmamız bu alandaki ilk çalışmadır. Çalışmamızın kısıtlı sayıda popülasyona sahip olması ve retrospektif bir çalışma olması sebebiyle bu konuda daha fazla popülasyona sahip olan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızın sonucunda çalışma grubunda tüm parametreler incelendiğinde özellikle insülin direncine bakılması gerektiği, Doku Doppler Ekokardiyografi ile hastaların değerlendirilmesinin erken dönemden başlayarak hastaların değerlendirilmesinin uygun olduğu kanaatine varılmıştır. Bu konuda daha yüksek popülasyonlu ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın sonuçları aşağıda sıralanmıştır.

1. Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde takip edilmekte olan 25 zayıf ve ciddi zayıf olan çocuk dahil edilmiştir.
2. Çalışma grubumuzun 15'i (%60) kız, 10'u (%40) erkek olarak saptanmıştır.
3. Çalışma grubumuzun yaş ortalaması 16,18 ($\pm 1,12$) olmuştur.
4. Çalışma grubumuzun VKİ SDS -3,03 ($\pm 0,88$) olarak bulunmuştur.
5. Çalışma grubumuzdaki 6 hastada (%24) insülin değerleri beklenden yüksek tespit edilmiştir.
6. Çalışma grubumuzdaki 7 hastada (%28) insülin rezistansı saptanmıştır.
7. Çalışma grubumuzdaki insülin rezistansı açısından karşılaştırıldığında ciddi zayıf hastalarda zayıf hastalara göre insülin rezistansının daha fazla görüldüğünü saptadık.
8. Çalışma grubumuzdaki 5 hastada (%20) LDL düzeyleri normal aralığın üstünde saptanmıştır.
9. Çalışma grubumuzdaki 3 hastanın (%12) EDV ve 9 hastanın (%36) LVD Mass sonuçları normal değerlerin altında saptanmıştır.
10. Çalışmamızda VKİ ile LV sistolik fonksiyonları arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

11. Çalışmamızda LV diyastolik fonksiyonları ile VKİ arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.
12. Çalışmamızda insülin rezistansı ve LV sistolik fonksiyonları arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.
13. Çalışmamızda insülin rezistansı ve LV diyastolik disfonksiyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.
14. Çalışma grubumuzdaki zayıf ve ciddi zayıf grubun doku doppler ekokardiyografi verileri karşılaştırıldığında LV lateral duvar A dalgası velositesinde anlamlı farklılık saptanmış olup zayıf grupta ciddi zayıf gruba göre LV lateral duvar A dalgası velositesi daha yüksek bulunmuştur.
15. Çalışma grubumuzdaki tüm hastalar efor stres testini başarıyla tamamlamış, hiçbir hastada ST-T değişikliği görülmemiştir.
16. Çalışma grubumuzdaki hastaların 3'ünün (%15.8) 24 saatlik ambulatuvar ritm analizinde nadir VES saptanmıştır.
17. Çalışma grubumuzdaki hastaların 6'sının (%31,6) 24 saatlik ambulatuvar ritm analizinde SVE saptanmıştır. 6 hastanın 1'inde %10 SVE görülmüş olup kalan 5'inde ise nadir SVE'ye rastlanmıştır.
18. Çalışma grubumuzdaki hastaların 3'ünün (%15.8) 24 saatlik ambulatuvar ritm analizinde ST-T değişikliği saptanmıştır.
19. Çalışma grubumuzdaki 4 hastanın pNN50 yüzdesi<15 olan 4 hasta (%21), RMSSD<25 saptanan 1 hasta (%5.2) ve trianguler indeksi<30 saptanan 4 hasta (%21) bulunmuştur.
20. Çalışma grubumuzdaki 2 hastanın (%9.5) LV MPİ oranı <0.4, 3 hastanın (%14.2) RV MPİ oranı <0.4 ve 6 hastanın (%28.5) ise IVS MPİ oranı <0.4 olarak saptanmıştır.

21. Çalışma grubumuzdaki 6 hastanın (%14.2) LV MPI oranı <0.45 , 13 hastanın (%61.9) RV MPI oranı <0.45 ve 12 hastanın (%57.1) da IVS MPI oranı <0.45 olarak saptanmıştır.
22. Çalışma grubumuzdaki 1 hastanın (%4.7) LV MPI oranı >0.5 , 2 hastanın (%9.4) RV MPI oranı >0.5 ve 2 hastanın (%9.4) da IVS MPI oranı >0.5 olarak sonuçlanmıştır.



7. ÖZET

GİRİŞ-AMAÇ: Malnütrisyon çocukluk çağında sık karşılaşılan hastalıklardan bir tanesidir. Malnütrisyonu olan çocuklarda gastrointestinal sistem, endokrin sistem, nörolojik sistem, bağışıklık sistemi, solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem başta olmak üzere pek çok sistem etkilenmektedir. Malnütrisyonlu çocuklarda vücudun diğer sistemlerindeki değişikliklerle birlikte olduğu düşünülen hipotansiyon, kardiyak aritmi, diyastolik fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği ve ani ölüm gibi kardiyak anormal bulgular görülmektedir. Kaşeksi herhangi bir kronik hastalığa bağlı proinflatuar sitokinlerin yol açtığı kilo kaybıyla karakterize karmaşık bir metabolik sendromdur. Zayıflık ise kronik hastalık varlığı olmadan bireyin vücut kitle indeksinin VKİ -2 SDS ve -3 SDS arasında olma durumudur. Bu çalışmanın amacı 13 - 18 yaş grubundaki zayıf ve ciddi zayıf çocuk hastaların elektrokardiyografik, ekokardiyografik, biyokimyasal parametrelerini ve efor kapasitelerini incelemek ve insülin rezistansı ile aralarındaki korelasyonu araştırmaktır.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmaya 13-18 yaş arasında VKİ<-2 SDS, herhangi bir kronik hastalığı olmayan 25 hasta(15 kız %60, 10 erkek %40) dahil edilmiştir. Bu hastaların boy, kilo, VKİ, yaş ve cinsiyet gibi klinik verilerine göre hastalar çalışmaya dahil edildi. VKİ -2 ile -3 SDS arasında olan hastalar zayıf, VKİ<-3 SDS olan hastalar ise ciddi zayıf olarak adlandırılmaktadır. Daha önce tetkikleri yapılmış olan hastaların serum glukoz, insülin, lipidler, ALT, kreatinin, Pro-BNP, troponin, CK-MB tetkikleri ile birlikte tek bir uzman tarafından yapılan M-mod ve doku doppler ekokardiyografileri, 24 saatlik ambulator holter ritimleri ve efor stres testi sonuçları dahil edilmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya VKİ<-2 SDS olan 13-18 yaş arası 25 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %60'ı kız, %40'ı erkektir. HOMA-IR, insülin direncini değerlendiren bir indeks olup çalışmamızdaki 7 hastanın (6 K, 1 E, %28) insülin direnci olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızdaki zayıf ve ciddi zayıf insülin rezistansı açısından kendi arasında karşılaştırıldığında ciddi zayıf grupta anlamlı şekilde insülin rezistansı daha fazla saptanmıştır. Çalışmamızdaki 5 hastanın (%20) LDL seviyesi beklenenden yüksektir. Bulgularımıza göre EDV (3 kişi, %12) ve LVDMass (9 kişi, %36) değerlerinde beklenenden düşük değerler gözlenmiştir.

FS ve ESV değerlerinde tüm hastalar normal seviyelerde bulunmuştur. LV Diyastolik kitle ve LV sistolik kitle ile VKİ arasındaki korelasyonlarda benzer bir şekilde VKİ ile arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir (sırasıyla $r = 0.13$, $p = 0.55$; $r = 0.22$, $p = 0.36$). Sistolik fonksiyonlar ile VKİ ilişkisinin incelenmesi için ayrıca EF% ($r = 0.12$, $p = 0.58$) ve FS% ($r = 0.07$, $p = 0.75$) değerleri incelenmiştir ancak anlamlı sonuçlara ulaşılamamıştır. Araştırmamızın amaçları kapsamında LV MPI ile VKİ arasındaki korelasyon incelenmiş anlamlı sonuç gözlenmemiştir ($r = 0.03$, $p = 0.92$) ancak insülin direnci ile LV MPI arasında anlamlı ilişkisi bulunmaktadır ($r = 0.44$, $p = 0.08$) Bulgularımızda VKİ ($r = -0.08$, $p = 0.70$) ve insülin rezistansı ($r = -0.27$, $p = 0.26$) ile sağ ventrikül disfonksiyonu arasında anlamlı ilişkiler gözlenmemiştir. Zayıf ve ciddi zayıf hastaların doku doppler ekokardiyografi verileri karşılaştırıldığında zayıf hastaların LV lateral ventrikül A dalgası velositesi ciddi zayıf hastalara göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır ($p < 0.05$). Hastaların 6'sında (%31,6) SVE, 3'ünde(%15,8) ST-T değişkenliği ve 3 hastada(%15,8) VES saptanmıştır. SVE görülen hastaların 1 tanesinde %10 SVE saptanmış, diğer hastalar nadir SVE olarak yorumlanmıştır. VES görülen bu hastaların ise tamamında nadir VES saptanmıştır. Ancak SVE ve VES'le ilgili saptadığımız bu bulgu normal popülasyondakiyle aynıdır. Kalp hızı değişkenliği verilerine göre pNN50'nin 15'ten düşük olduğu gözlenen 4 hasta (%21.1), RMSSD'nin 25'ten düşük olduğu 1 hasta(%5.2) ve trianguler indeksin 30'dan düşük olduğu 4 hasta(%21.1) hasta tespit edilmiştir.

SONUÇ: Çalışma grubumuzun %28'inde insülin rezistansı bulduk ve bu, ciddi zayıf grupta daha yaygındı. İnsülin rezistansı ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu arasında bir ilişki vardı, ancak VKİ ve diastolik ya da sistolik fonksiyonlar arasında bir ilişki bulunmamıştır. Zayıf grupta, LV lateral ventrikül A dalgası hızı ciddi zayıf gruptan daha yüksekti. Kalp hızı değişkenliği verilerine göre, belirli değerlerin altında olan hasta sayısı şu şekildedir: pNN50<15 olan 4 hasta(%21), RMMSD<25 olan 1 hasta(%5.2), ve trianguler indeks<30 olan 4 hasta(%21). Zayıf ve ciddi zayıf hastaların, insülin rezistansı ve diastolik fonksiyonlar açısından ekokardiyografi ve biyokimya parametreleri ile takibi gerekmektedir.

8. ABSTRACT

Objectives: Malnutrition is one of the common diseases in childhood. Children with malnutrition experience the involvement of various systems, including the gastrointestinal, endocrine, neurological, immune, respiratory, and cardiovascular systems. Cardiac abnormal findings such as hypotension, cardiac arrhythmias, diastolic dysfunction, heart failure, and sudden death are observed in malnourished children, along with changes in other body systems. Cachexia is a complex metabolic syndrome characterized by weight loss due to proinflammatory cytokines related to any chronic illness. Thinness is a new term in the literature. Thinness refers to an individual's body mass index (BMI) being between -2 SDS and -3 SDS without the presence of chronic illness. The aim of this study is to examine the electrocardiographic, echocardiographic, biochemical parameters, and exercise capacities of underweight and severely underweight child patients aged 13-18, and to evaluate the correlation with insulin resistance.

Methods: The study included 25 patients (15 females, 10 males, 60%, and 40%, respectively) aged 13-18 with Body Mass Index (BMI) <-2 SDS and without any chronic diseases. Patients were included based on clinical data such as height, weight, BMI, age, and gender. Patients with BMI $<(-2)$ (-3) SDS are called thinness, and patients with BMI <-3 SDS are called severe thinness. Previously conducted tests, including serum glucose, insulin, lipids, ALT, creatinine, Pro-BNP, troponin, CK-MB, along with M-mode and tissue Doppler echocardiographies performed by a single expert, 24-hour ambulatory holter rhythms, and exercise stress test results, were included. BMI and HOMA-IR and cardiac examination findings of the patients in the study group were compared.

Results: A total of 25 patients aged 13-18 with BMI <-2 SDS were included in the study. 60% of the patients were female, and 40% were male. HOMA-IR, showed insulin resistance in 28% (7 patients, 6F, 1M) of our study population. When compared within our study group regarding insulin resistance in thinness and severe thinness patients, significantly higher insulin resistance was observed in the severe thinness group. (HOMA IR mean 6.04 vs 1.64, $p = 0.004$) According to our findings, Left Ventricle Ejection Fraction (LVEF) and fractional

shortening (FS) were normal limits in all patient. However decreased in Left Ventricle End Diastolic Volume (LVEDV) (n=3, 12%), LV Mass Diastolic (n=9, 36%) were observed in 3 (12%) and in 9 (36%) case. No significant correlation was found between LV mass Diastolic, LV mass Systolic, and BMI ($r = 0.13$, $p = 0.55$; $r = 0.22$, $p = 0.36$, respectively). Although the correlation between LV MPI and BMI was examined within the scope of our research objectives, no significant result was observed ($r = 0.03$, $p = 0.92$), but there is a significant correlation between insulin resistance and LV MPI ($r = 0.44$, $p = 0.08$). No significant relationships were observed in our findings between BMI ($r = -0.08$, $p = 0.70$) and insulin resistance ($r = -0.27$, $p = 0.26$) with right ventricular dysfunction. When the tissue Doppler echocardiography data of thinness and severely thinness patients were compared, the LV lateral ventricular A-wave velocity of thinness patients was significantly higher than that of severe thinness patients ($p < 0.05$). SVE was detected in 31.6% (6 patients), ST-T variability in 15.8% (3 patients), and VES in 15.8% (3 patients). Only one of the patients with SVE had 10% SVE, and other patients were interpreted as having rare SVE. In patients with VES, all were found to have rare VES. However, these findings related to SVE and VES are consistent with those in the normal population. According to heart rate variability data, 21.1% (4 patients) had $pNN50 < 15$, 5.2% (1 patient) had $RMSSD < 25$, and 21.1% (4 patients) had a triangular index < 30 .

Conclusions: We found 28% insulin resistance in the study group, with the severe thinness group showing more resistance than the thinness group. There was a significant link between left ventricular diastolic dysfunction and insulin resistance, but none with BMI and diastolic or systolic functions. The LV lateral ventricular A-wave velocity was higher in the thinness group. Heart rate variability data showed 21% had $pNN50 < 15$, 5.2% had $RMSSD < 25$, and 21.1% had a triangular index < 30 . The study links insulin resistance with left ventricular diastolic dysfunction, requiring further study. Monitoring echocardiography and biochemical parameters are necessary for thinness patients.

9. KAYNAKÇA

1. Bovet, P., et al., Prevalence of thinness in children and adolescents in the Seychelles: comparison of two international growth references. *Nutrition journal*, 2011. 10(1): p. 1-6.
2. Zhang, Y.-x., et al., Prevalence of thinness among children and adolescents in Shandong, China. *European journal of nutrition*, 2016. 55: p. 809-813.
3. Öcal, B., et al., Echocardiographic evaluation of cardiac functions and left ventricular mass in children with malnutrition. *Journal of paediatrics and child health*, 2001. 37(1): p. 14-17.
4. AKDENİZ, O., 1 ay-18 yaş arası malnütrisyonlu hastalarda kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi/Evaluation of the cardiac functions in malnourished patients between one month and eighteen years. 2012, p 3-7.
5. Abu Faddan NH, E.S.K., Shams H, Badrawy H., Miyokardial dysfunction in malnourished children. *Annals of Pediatric Cardiology*. Miyokardial dysfunction in malnourished children. *Annals of Pediatric Cardiology* 2010, ed. A.F. NH. 2010. 113-118. .
6. Olivares, J.L., et al., Electrocardiographic and echocardiographic findings in malnourished children. *Journal of the American College of Nutrition*, 2005. 24(1): p. 38-43.
7. Schvey, N.A., et al., Pressure to be thin and insulin sensitivity among adolescents. *Journal of Adolescent Health*, 2016. 58(1): p. 104-110.
8. Unicef, Malnütrisyon Causes, Consequences and Solution. *Malnütrisyon Causes, Consequences and Solution*, ed. T.S.o.t.W.s. Children; and F.o. Nutrition. 1998. 7-35.
9. Unicef, Nutrition and Growth. *Facts for life*, U. Yayınları, Editor. 2010. p.: 80-95.

10. G, Saner, Beslenme ve beslenme bozuklukları. Pediatri 3. Baskı, ed. E.T.e. Neyzi O. 2002, p. 51-62.
11. Evans, W.J., et al., Cachexia: a new definition. Clinical nutrition, 2008. 27(6): p. 793-799.
12. Gurzkowska, B., et al., The relationship between selected socioeconomic factors and thinness among Polish school-aged children and adolescents. European journal of pediatrics, 2017. 176: p. 797-806.
13. Cole, T.J., et al., Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. Bmj, 2007. 335(7612): p. 194.
14. Ofenheimer, A., et al., Using Body Composition Groups to identify children and adolescents at risk of dyslipidemia. Children, 2021. 8(11): p. 1047.
15. Phillips, D., et al., Thinness at birth and insulin resistance in adult life. Diabetologia, 1994. 37: p. 150-154.
16. Wahlbeck, K., et al., Association of schizophrenia with low maternal body mass index, small size at birth, and thinness during childhood. Archives of general psychiatry, 2001. 58(1): p. 48-52.
17. Dündar, N. and B. Dündar, Malnütrisyonlu çocuğun değerlendirilmesi. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 2006. 13(4): p. 39-42.
18. Behrman, R.E. and V.C. Vaughan III, Nelson textbook of pediatrics. 1983: WB Saunders company.
19. Günöz, H., et al., Beslenme ve beslenme bozuklukları. Pediatri, 2002. 3: p. 221-226.
20. Organization, W.H., Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO; 1995. WHO technical report series, 2011. 854: p. 2009-2006.

21. Martin, S.J. and E.P. Sabina, Malnutrition and associated disorders in tuberculosis and its therapy. *Journal of dietary supplements*, 2019. 16(5): p. 602-610.
22. Anderson, J.W., B.M. Johnstone, and D.T. Remley, Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, 1999. 70(4): p. 525-535.
23. Dündar, B.N., Doğumsal kalp hastalığı ve büyüme geriliği arasındaki ilişkinin araştırılması. 1998, 13 p. 39-42.
24. Kurtoğlu, S., M.A. Akın, and L. Akın, Büyüme Hormonunun Metabolik ve Yaşam Kalitesine Etkileri. *Journal of Pediatric Disease/Cocuk Hastalıkları Dergisi*, 2013. 7(3).
25. Annagür, B.B. and S.B. Zincir, Anoreksiya Nervozada Hormonal Degisimler. *Dusunen Adam*, 2012. 25(1): p. 63.
26. Dalvi, P.S., et al., Long-term metabolic effects of malnutrition: Liver steatosis and insulin resistance following early-life protein restriction. *PLoS One*, 2018. 13(7): p. e0199916.
27. Alleyne, G.A., H. Flores, and H. Robinson, Glucose tolerance and insulin sensitivity in malnourished children. *British Journal of Nutrition*, 1972. 27(3): p. 585-592.
28. Boulé, N.G., et al., Insulin resistance and abdominal adiposity in young men with documented malnutrition during the first year of life. *International journal of obesity*, 2003. 27(5): p. 598-604.
29. Deniz, Ü., et al., Insulin hormone: Mechanism and effects on the body and relationship with central nervous system. *Dicle Tıp Dergisi*, 2012. 39(2): p. 310-315.
30. Spoelstra, M.N., et al., Kwashiorkor and marasmus are both associated with impaired glucose clearance related to pancreatic β -cell dysfunction. *Metabolism*, 2012. 61(9): p. 1224-1230.

31. Savaş, H.B. and F. Gültekin, İnsülin direnci ve klinik önemi. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 2017. 24(3): p. 116-125.
32. Ambroszkiewicz, J., et al., Assessment of biochemical bone turnover markers and bone mineral density in thin and normal-weight children. Cartilage, 2018. 9(3): p. 255-262.
33. Burns, J., et al., Cardiac complications of malnutrition in adolescent patients: A narrative review of contemporary literature. Annals of Pediatric Cardiology, 2021. 14(4): p. 501.
34. Sachs, K.V., et al., Cardiovascular complications of anorexia nervosa: A systematic review. International Journal of Eating Disorders, 2016. 49(3): p. 238-248.
35. Erol, Ç., M. Özkan, and N. Ata, Klinik ekokardiyografi ve diğer görüntüleme yöntemleri. 2007: Nobel Tıp Kitabevleri, p. 1-7.
36. Anderson, R.H., et al., Paediatric cardiology. 2009: Elsevier Health Sciences, p. 313-339.
37. Geva, T., Echocardiography and Doppler ultrasound. The science and practice of pediatric cardiology, 1998. 2: p. 789-843.
38. MK, P., Primary myocardial disease. Pediatric Cardiology for Practitioners. 4th Edition, ed. P.M. (editor). 2002, Philadelphia: Mosby. 267-268.
39. Uluçay, A. and E. Tatli, Miyokard performans indeksi. Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi, 2008. 8(2).
40. Nagueh, S.F., et al., Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. European journal of echocardiography, 2009. 10(2): p. 165-193.
41. Ommen, S.R., et al., Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a

comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*, 2000. 102(15): p. 1788-1794.

42. Zile, M.R., C.F. Baicu, and W.H. Gaasch, Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *New England Journal of Medicine*, 2004. 350(19): p. 1953-1959.

43. Nagueh, S.F., et al., Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Journal of Echocardiography*, 2016. 17(12): p. 1321-1360.

44. Pfeffer, M.A., A.M. Shah, and B.A. Borlaug, Heart failure with preserved ejection fraction in perspective. *Circulation research*, 2019. 124(11): p. 1598-1617.

45. Gazewood, J.D. and P.L. Turner, Heart failure with preserved ejection fraction: diagnosis and management. *American family physician*, 2017. 96(9): p. 582-588.

46. Groenewegen, A., et al., Epidemiology of heart failure. *European journal of heart failure*, 2020. 22(8): p. 1342-1356.

47. Brunner-La Rocca, H.-P. and S. Sanders-van Wijk, Natriuretic peptides in chronic heart failure. *Cardiac failure review*, 2019. 5(1): p. 44.

48. Merkaš, I.S., A.M. Slišković, and N. Lakušić, Current concept in the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with congestive heart failure. *World Journal of Cardiology*, 2021. 13(7): p. 183.

49. Pan, B., et al., Pediatric diastolic heart failure: Clinical features description of 421 cases. *Frontiers in Pediatrics*, 2022. 10: p. 846408.

50. Kerpel-Fronius, E. and F. Varga, Dynamics of circulation in infantile malnutrition. *Pediatrics*, 1949. 4(3): p. 301-308.

51. Cunha, D.F.d., et al., Myocardial morphometry of protein-energy malnourished adults. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 1998. 71: p. 667-680.
52. El-Sayed, H., et al., Structural and functional affection of the heart in protein energy malnutrition patients on admission and after nutritional recovery. *European journal of clinical nutrition*, 2006. 60(4): p. 502-510.
53. Kothari, S.S., et al., Left ventricular mass and function in children with severe protein energy malnutrition. *International journal of cardiology*, 1992. 35(1): p. 19-25.
54. Phornphatkul, C., et al., Cardiac function in malnourished children. *Clinical pediatrics*, 1994. 33(3): p. 147-154.
55. Schocken, D.D., J.D. Holloway, and P.S. Powers, Weight loss and the heart: effects of anorexia nervosa and starvation. *Archives of Internal Medicine*, 1989. 149(4): p. 877-881.
56. Swenne, I., Heart risk associated with weight loss in anorexia nervosa and eating disorders: electrocardiographic changes during the early phase of refeeding. *Acta Paediatrica*, 2000. 89(4): p. 447-452.
57. Swenne, I. and P. Larsson, Heart risk associated with weight loss in anorexia nervosa and eating disorders: risk factors for QTc interval prolongation and dispersion. *Acta Paediatrica*, 1999. 88(3): p. 304-309.
58. Başkan, M., et al., Malnütrisyonlu Çocuklarda Qt İntervali Ve Dispersiyonu+. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 2000. 7(4).
59. Fuenmayor AJ, M.R., Fuenmayor AC, Fuenmayor AM QT-interval dispersion in malnourished children *Clin Cardiol*, ed. F. AJ. Vol. 21. 1998, p. 311-317.
60. Coşkun, T., Çocuk beslenmesinde temel ilkeler. *Katkı pediatri dergisi*, 1996. 17: p. 7-36.

61. Steinhausen, H.-C. and K. Glanville, Follow-up studies of anorexia nervosa: a review of research findings¹. *Psychological Medicine*, 1983. 13(2): p. 239-249.
62. Tamburrino, M. and R. McGinnis, Anorexia nervosa. A review. *Panminerva medica*, 2002. 44(4): p. 301-311.
63. Goldner, B., et al., Utility of QT dispersion combined with the signal-averaged electrocardiogram in detecting patients susceptible to ventricular tachyarrhythmia. *The American journal of cardiology*, 1995. 76(16): p. 1192-1194.
64. Goldhammer, E., et al., QT dispersion in infants with apparent life-threatening events syndrome. *Pediatric cardiology*, 2002. 23: p. 605-607.
65. Webb, J.G., M.C. Kiess, and C.C. Chan-Yan, Malnutrition and the heart. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 1986. 135(7): p. 753.
66. Thwaites, B. and M. Bose, Very low calorie diets and pre-fasting prolonged QT interval. A hidden potential danger. *The West Indian Medical Journal*, 1992. 41(4): p. 169-171.
67. Siegel, R.J., et al., Prolonged QT interval-ventricular tachycardia syndrome from massive rapid weight loss utilizing the liquid-protein-modified-fast diet: sudden death with sinus node ganglionitis and neuritis, in *Case Reports in Cardiology*. 1981, CRC Press. p. 52-54.
68. Siegel, R.J., et al., "Prolonged QT interval-ventricular tachycardia syndrome from massive rapid weight loss utilizing the liquid-protein-modified-fast diet: sudden death with sinus node ganglionitis and neuritis.". 1981: *Case Reports in Cardiology*. CRC Press. p. 52-54.
69. Kayıkçıoğlu, M. and S. Payzın, Kalp hızı değişkenliği. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 2001. 29(4): p. 238-245.
70. Kasaoka, S., et al., Real-time monitoring of heart rate variability in critically ill patients. *Journal of critical care*, 2010. 25(2): p. 313-316.

71. Akselrod, S., et al., Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *science*, 1981. 213(4504): p. 220-222.
72. van Ravenswaaij-Arts, C.M., et al., Heart rate variability. *Annals of internal medicine*, 1993. 118(6): p. 436-447.
73. Vaishnav, S., et al., Relation between heart rate variability early after acute myocardial infarction and long-term mortality. *The American journal of cardiology*, 1994. 73(9): p. 653-657.
74. Lombardi, F., et al., Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*, 1987. 60(16): p. 1239-1245.
75. Lombardi, F., et al., Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. *Cardiovascular research*, 1996. 32(2): p. 208-216.
76. Electrophysiology, Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*, 1996. 93(5): p. 1043-1065.
77. Iellamo, F., et al., Effects of a residential exercise training on baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients with coronary artery disease: a randomized, controlled study. *Circulation*, 2000. 102(21): p. 2588-2592.
78. Bigger Jr, J.T., et al., Comparison of time-and frequency domain-based measures of cardiac parasympathetic activity in Holter recordings after myocardial infarction. *The American journal of cardiology*, 1989. 64(8): p. 536-538.
79. Malik, M., et al., Influence of the recognition artefact in automatic analysis of long-term electrocardiograms on time-domain measurement of heart rate variability. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 1993. 31: p. 539-544.

80. Berntson, G.G., et al., An approach to artifact identification: Application to heart period data. *Psychophysiology*, 1990. 27(5): p. 586-598.
81. Sztajzel, J., Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss medical weekly*, 2004. 134(3536): p. 514-522.
82. Alyan, Ö., et al., Sigara içenlerde artmış yüksek duyarlıklı C-reaktif protein düzeyleri ve bozulmuş otonomik aktivite. *Türk Kardiyoloji Derneği Araştırmaları*, 2008. 36(6): p. 368-375.
83. Yıldız, G.Ü., Epileptik erişkinlerde antiepileptik tedavinin kalp hızı değişkenliği üzerine olan etkisi. 2010.
84. Soysal, Y.D., Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Kalp Ritmi Ve Otonom Fonksiyonların 24 Saatlik Holter Ekg Ve Kalp Hızı Değişkenliği Ile Değerlendirilmesi Ve Metilfenidatın Bu Fonksiyonlara Etkisi. 2013, Marmara Üniversitesi (Turkey).
85. Pradhan, A.D., et al., C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama*, 2001. 286(3): p. 327-334.
86. Solymoss, B.C., et al., Incidence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with coronary artery disease. *Coronary artery disease*, 2003. 14(3): p. 207-212.
87. Altunoğlu, E.G., İnsülin direnci, p. 1-7.
88. Ehtisham, S., et al., Ethnic differences in insulin resistance and body composition in United Kingdom adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005. 90(7): p. 3963-3969.
89. Diamanti-Kandarakis, E. and A. Dunaif, Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocrine reviews*, 2012. 33(6): p. 981-1030.

90. Yan, Y.-X., et al., Investigation of the relationship between chronic stress and insulin resistance in a Chinese population. *Journal of epidemiology*, 2016. 26(7): p. 355-360.
91. Sowers, J.R., Insulin resistance and hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2004. 286(5): p. H1597-H1602.
92. Deng, C., Effects of antipsychotic medications on appetite, weight, and insulin resistance. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 2013. 42(3): p. 545-563.
93. Ferris, H.A. and C.R. Kahn, New mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: make no bones about it. *The Journal of clinical investigation*, 2012. 122(11): p. 3854-3857.
94. Matthews, D.R., et al., Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *diabetologia*, 1985. 28: p. 412-419.
95. Pekcan, G., Şişmanlık ve saptama yöntemleri. Şişmanlık Çeşitli Hastalıklarla Etkileşimi ve Diyet Tedavisinde Bilimsel Uygulamalar Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını, 1992. 4.
96. Bergman, R.N., D.T. Finegood, and M. Ader, Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocrine reviews*, 1985. 6(1): p. 45-86.
97. DeFronzo, R.A., J.D. Tobin, and R. Andres, Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 1979. 237(3): p. E214.
98. Bergman, R.N., et al., Quantitative estimation of insulin sensitivity. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 1979. 236(6): p. E667.

99. Aktunç, E., M. Ünalacak, and N. Demircan, Tip II diyabet'te patofizyoloji ve akılcı tedavi yaklaşımı. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi, 2002. 11(9): p. 334-336.
100. Şimşir, C., et al., Polikistik Over Sendromu Olgularında Metformin Tedavisinin Hiperandrojenizm ve İnsülin Rezistansına Etkisi. Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology, 2002. 12(2): p. 134-138.
101. Brzozowska, M.M., et al., Effects of bariatric surgery and dietary intervention on insulin resistance and appetite hormones over a 3 year period. Scientific Reports, 2023. 13(1): p. 6032.
102. <https://zscore.chboston.org/>.
103. Pelletier DL, F.E., Schroeder DG, Habicht JP, Bulletin of the World Health Organization. The effects of malnutrition on child mortality in developing countries. 1995, p. 73.
104. Gün, İ., et al., Kayseri Melikgazi Eğitim ve Araştırma Bölgesi'nde 0-5 yaş grubu çocuklarda malnütrisyon durumu. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2010. 53(2).
105. Cunha, D.F.d., et al., Heart weight and heart weight/body weight coefficient in malnourished adults. Arquivos brasileiros de cardiologia, 2002. 78: p. 385-387.
106. Shoukry, I., et al. Cardiac atrophy and ventricular function in infants with severe protein calorie malnutrition (Kwashiorkor Disease). in Pediatric Cardiology: Proceedings of the Second World Congress. 1986. Springer.
107. Bebars, G.M. and H.T. Askalany, Assessment of left ventricular systolic and diastolic functions in severely malnourished children. Egyptian Pediatric Association Gazette, 2019. 67: p. 1-7.
108. Palla, B. and I.F. Litt, Medical complications of eating disorders in adolescents. Pediatrics, 1988. 81(5): p. 613-623.

109. Bedi, M., et al., Comparative study of autonomic nervous system activity in malnourished and normal children in India. *Annals of tropical paediatrics*, 1999. 19(2): p. 185-189.
110. Barreto, G.S.C., et al., Impact of malnutrition on cardiac autonomic modulation in children. *Jornal de Pediatria*, 2016. 92: p. 638-644.
111. Black, R.E., et al., Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *The lancet*, 2013. 382(9890): p. 427-451.
112. De Bruyne, R.M., E. Fitzpatrick, and A. Dhawan, Fatty liver disease in children: eat now pay later. *Hepatology international*, 2010. 4: p. 375-385.
113. McFarlane, S.I., M. Banerji, and J.R. Sowers, Insulin resistance and cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001. 86(2): p. 713-718.
114. Pires, A., et al., Insulin resistance, dyslipidemia and cardiovascular changes in a group of obese children. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2015. 104: p. 266-273.
115. Akuyam, A., H. Isah, and W. Ogala, Serum lipid profile in malnourished Nigerian children in Zaria. *The Nigerian postgraduate medical journal*, 2008. 15(3): p. 192-196.
116. Chatterjee, K. and J.N. Chaudhuri, Serum lipids in malnutrition of children. *Indian Journal of Pediatrics*, 1961. 28: p. 195-202.
117. Wang, M., et al., Association of early-life undernutrition and risk of dyslipidemia in adulthood: a population-based cohort study. *BMC Public Health*, 2021. 21: p. 1-9.
118. Kwena, A.M. and H. Nyandieka, Diagnostic potential of serum vitamin E tocopherol and cholesterol levels in children with protein energy

malnutrition in western Kenya. East African medical journal, 2003. 80(8): p. 419-423.

