

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Rahmi ÖRS

EBEVEYNLERİ ERKEN YAŞTA KALP KRİZİ
GEÇİRENLERİN ÇOCUKLARI İLE HİPERLİPİDEMİ
SEBEBİYLE TAKİP EDİLENLERİN
ÇOCUKLARINDA ATEROSKLEROZ İÇİN RİSK
FAKTÖRLERİ
(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Eyüp ASLAN
Tez Danışmanı
Prof. Dr. Vesile Meltem ENERĞİN

KONYA

2010

KISALTMALAR

ASKH: Aterosklerotik kalp hastalıkları

APA: Amerikan Pediatri Akademisi

B-MOD USG: B-mod ultrason

EKG: Elektrokardiografi

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

İCAM-1: İntersellüler adezyon molekülü

İKA: İnternal karotid arter

İL-1: İnterleukin-1

İMK: İntima-mediya kalınlığı

KAH: Koroner arter hastalığı

KA-İMK: Karotis arter intima-mediya kalınlığı

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

Lp(a): Lipoprotein(a)

MCP1: Monosit kemoatrakt protein-1

MHZ: Megahertz

NO: Nitrik oksit

PDGF: Platelet kaynaklı büyüme faktörü

TG: Trigliserid

TGF- β : Doku büyüme faktörü- β

TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α

VCAM-1: Vasküler adezyon molekülü

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Tablolar Dizini

Tablo 1: Ateroskleroz İçin Risk Faktörleri	23
Tablo 2: Bütün olguların yapısal özelliklerinin karşılaştırılması	32
Tablo 3: Bütün olguların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	33
Tablo 4: Cinsiyete göre risk faktörlerinin karşılaştırılması	35
Tablo 5: 2–6 yaş arası kız ve erkeklerde risk faktörlerinin kontrol grubuna göre karşılaştırılması	37
Tablo 6: 7–12 yaş arası kız ve erkeklerde risk faktörlerinin kontrol grubuna göre karşılaştırılması	38
Tablo 7: 13–18 yaş arası kız ve erkeklerde risk faktörlerinin kontrol grubuna göre karşılaştırılması	40
Tablo 8: Vücut Kitle İndeksinin Risk Faktörlerine Göre Kıyaslanması	42
Tablo 9: Kolesterol değerinin risk faktörlerine göre karşılaştırılması	45

Şekiller Dizini

Şekil 1: Köpük hücre oluşumu	11
Şekil 2: Solda normal karotis intima-media kalınlığı olan karotis arter, sağda ise intima media kalınlığı artmış karotis arter.....	26
Şekil 3: İntima media kalınlığı ölçümünün şematik gösterimi	27
Şekil 4: Ön (yakın) ve arka (uzak) duvarın ultrasonografik görünümü	28
Şekil 5: Karotis intima media kalınlığının ölçülmesi	30

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	2
İÇİNDEKİLER	5
İÇİNDEKİLER	5
1.GİRİŞ VE AMAÇ	7
2.GENEL BİLGİLER	8
2.1. Ateroskleroza Genel Bakış	8
2.1.1 Tanım	8
2.1.2. Epidemiyoloji ve Tanıtım	8
2.1.3. Arter Duvarı Anatomisi	8
2.1.4. Normal Endotel	9
2.2.ATEROSKLEROZ PATOGENEZİ	9
2.2.1. Endotel Hasarı	9
2.2.2. Monositlerin Katılımı	10
2.2.3. Düz Kasların Göçü	11
2.2.4. Komplike Lezyon	12
2.2.5. Patolojik Sınıflama	13
2.2.6. Histolojik Sınıflama	15
2.3.RİSK FAKTÖRLERİ	16
2.3.1.Yaş	16
2.3.2.Cinsiyet	16
2.3.3.Sigara Kullanımı	16
2.3.4.Hiperlipidemi	17
2.3.5.Hipertansiyon	17
2.3.6.Diyabetes Mellitus	18
2.3.7.HDL Kolesterol Düşüklüğü	18
2.3.8.Aile Öyküsü	19

2.3.9.Obezite	19
2.3.10.Hiperhomosisteinemi	20
2.3.11.Lipoprotein (a)	21
2.3.12.CRP	21
2.3.13.Östrojen Eksikliği	21
2.3.14. Kimler Taranmalı?	21
2.4.İntima-Mediya Kalınlığı'nın Görüntülemesi	23
2.4.1.Ateroskleroz Tanısında B-Mod Ultrason	23
2.4.2. Erken Tanıda B-Mod Ultrason	24
2.4.3. İntima-Mediya Kalınlığının Normal Değerleri Var mıdır?	25
2.4.4. Ölçüm Nereden ve Nasıl Yapılmalı?	26
3.YÖNTEM VE GEREÇLER	29
3.1. Antropometrik Ölçümler	29
3.2. Fiziksel İnceleme.....	30
3.3. Biyokimyasal İncelemeler	30
3.4.Ekokardiyografik Ölçümler	30
3.5.Sorgulama.....	31
3.6.İstatistiksel Analiz	31
4.BULGULAR	32
4.1. Cinsiyete Göre Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması	34
4.2. Yaş Gruplarına Göre Kız Ve Erkeklerde Risk Faktörlerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması:..	36
4.5. Vücut Kitle İndeksi'nin Risk Gruplarına Göre Karşılaştırılması	40
4.6. Kolesterol Değerlerinin Risk Faktörlerine Göre Karşılaştırılması.....	42
5. TARTIŞMA	46
6. ÖZET	54
7. SUMMARY	55
8. KAYNAKLAR	56

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Taramalar, koruyucu sağlık hizmetlerinin en önemli parçasıdır. Tarama, çocuğun herhangi bir hastalığının olup olmadığını değil, belirli bir hastalığın o çocukta var olup olmadığını kontrol edilmesidir. Belirtilerin ortaya çıkması ile birlikte kalıcı sakatlıkların oluğuğu hastalıklar, belirtisiz ya da erken dönemde taranarak ortaya konulabilmekte ve tedavi edilebilmektedir. Hastalık nedenlerinin toplum tarafından iyi bilinmediği ve anlaşılmadığı ülkelerde koruyucu sağlık hizmetlerine önem verilmemekte ve bu hizmetlere talep de çok az olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ise sağlık politikaları büyük ölçüde korunma ve önlemeye dayanmaktadır.

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çağımızın başlıca morbidite ve mortalite sebeplerinden ateroskleroz ve ilişkili kalp-damar hastalıkları taramayı hak etmektedir. Son 50 yılda birçok hastalıktan ölüm oranının azaltılmasına karşın aterosklerotik kalp hastalıklarına (ASKH) bağlı ölümler halen önemini korumaktadır. Yıllardan beri ASKH, erişkin dönemi hastalığı olarak kabul edilmiştir. Ancak patolojik bulgular aterosklerozla ilgili damar yatağındaki değişikliklerin çocukluk döneminde başladığını, klinik bulguların ise geç dönemde ortaya çıktığını göstermiştir. Bazı araştırıcılar, daha önce belirlenmiş risk faktörleri ile patolojik bulguların biribiriyle örtüştüğünü bulmuşlar, damar yatağındaki değişimin yaşamın erken döneminde başlaması sebebiyle ASKH'den primer korunmanın çocukluk yaş grubunda yapılması gerektiğine dikkat çekmişlerdir.

Ailesinde erken yaşta kalp krizi geçirme, bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu duruma, ortak yaşam ve beslenme alışkanlıklarının katkısı kadar ailede bulunan kalıtsal hastalıkların ateroskleroz gelişimine yol aması da katkı sağlamaktadır.

Belirlenen risk faktörlerinden yüksek kan kolesterol düzeyinin de erken koroner kalp hastalığına sebep olduğu bilinmektedir. Kolesterol düzeyini düşürmenin koroner kalp hastalığı riskini ve mortalitesini azalttığı saptanmıştır. Bu sebeple, ateroskleroz gelişim fizyopatogenezinde temel rol oynayan kolesterol, özellikle taranmalıdır. Özellikle Batı tarzı beslenme alışkanlığı ile sıklığı artan hiperkolesterolemili bireylerin çocukları da bu bağlamda taranmalıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroza Genel Bakış

2.1.1 Tanım

Ateroskleroz, büyük ve orta çaplı müsküler arterlerin yavaş seyirli, duvarın en iç tabakasının yağ depozitleri ve fibröz dokuyla kalınlaşmasıyla seyreden ilerleyici bir hastalığıdır (1,2). Genellikle modern uygarlıkların hastalığı olarak kabul edilse de mısır mumyalarında da görülmüş, eski yunan yazıtlarında tarif edilmiştir. Ateroskleroz terimi, intima tabakasının kalınlaşmasını tanımlayan ‘skleroz’ ve lipidin birikmesini tanımlayan ve ‘yulaflı ya da sütlü lapa’ anlamına gelen ‘atero’ kelimelerinin birleşmesiyle oluşmaktadır (3).

2.1.2. Epidemiyoloji ve Tanıtım

Ateroskleroz, özellikle gelişmiş ülkelerde en önemli mortalite ve morbitide sebebidir (4). Belli bir genetik altyapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkar (5,6). Gelişimi ocukluk yaşlarından itibaren başlayan bu hastalık, erken dönemde damar boşluğunu tıkamadığı için bulgu vermez (5,7). Klinik bulgular, plak iyice gelişip komplike hale geldikten sonra erkekte kırklı, kadında ellili yaşlardan sonra ortaya çıkar (7). Erkekler, kadınlardan daha fazla hastalığa tutulur (4/1). 40 yaş öncesi koroner arter hastalığı oranı erkekler lehine 8 kat daha fazla iken 70 yaşından sonra kadın ve erkek arasında eşit sıklıkta görülmektedir (8). Aterosklerotik lezyonlar karakteristik olarak birden fazla arterde yerleşir (8) ve etkilenen arterde odaksal tutulum yapar (9). Tutulumun yaygınlığı ve ağırlığının giderek azaldığı sıralamaya göre bu lokalizasyonlar, alt abdominal aorta, koroner arterler, popliteal arterler, inen torasik aorta, internal karotid arterler ve Willis Poligonu’dur (8).

2.1.3. Arter Duvarı Anatomisi

Müsküler arterlerin duvarı  tabakadan ibarettir.

—İntima (iç kısım)

—Mediya (orta kısım)

—Adventisya (dış kısım)

İntima, damar içerisinde dolaşan kan bileşenleri için bariyer görevi gören, endotel hücrelerinin yer aldığı ince bir tabakadan ibarettir. Endotel hücreleri, müsküler mediyanın

üstünde bulunan bir destek doku tabakasına (internal elastik lamina) dayanır. Mediya, damarın en kalın tabakasıdır, intima ve adventisyadan internal ve eksternal elastik lamina ile ayrılır. Bu laminalar, elastik lifleri arasında pencereler ihtiva ederler. Buralardan hücreler ve diğer maddeler geçebilir. Mediya, esas olarak kollajen, elastin ve proteoglikanlardan ibaret bir matriks içinde, kas hücrelerinden meydana gelir. Mediyanın esas işlevi, damar duvarında kasılma ve esneklik meydana getirerek, kan akımının düzenlenmesini sağlamaktır. En dış tabaka olan adventisya ise artere kan sunan kan damarları (vazo vazorum), sempatik sinir uçları, yağ hücreleri, mast hücreleri ve lenfatikler ile birlikte fibroblastlar ve kollajenden ibarettir (8).

Ateroskleroz, damar duvarının bir hastalığıdır. Damarın en iç tarafında bulunan endotelin süregelen ya da tekrarlayan hasarı sonucunda ateroskleroz süreci başlamaktadır ve ardından enflamasyon, aterosklerozu geliştirmektedir. Endotel hasarı, ‘hasara-cevap’ hipotezinin köşe noktasıdır (3).

2.1.4. Normal Endotel

Damar endoteli, birçoğu senteze yönelik ve metabolik özellikleri olan, çok işlevli bir dokudur. Yarıgeçirgen bir engel olarak endotel, arter, kapiller ve venüllerin duvarları arasından moleküllerin geçişlerini kontrol eder. Birçok bölgede hücrelerarası bileşke normalde böyle moleküllere geçirgen değildir, fakat endotel hücreleri arasındaki göreceli olarak hareketli bileşkeler, yüksek kan basıncı gibi hemodinamik faktörler ve enflamasyondaki histamin gibi vazoaktif ajanlar etkisiyle genişleyebilir. Endotel hücrelerinin, pıhtılaşmaya eğilimi olmayan kan doku arabiriminin korunmasında, kan akımı ve damar direncinin düzenlenmesinde, hormonların metabolizasyonunda, immun ve iltihabi reaksiyonların ayarlanmasında, özellikle düz kas hücreleri olmak üzere diğer hücre tiplerinin çoğalmalarının kontrolünde önemi rolleri vardır. Bu sebeple endotel, kan ve dokular arasındaki etkileşimde aktif bir katılımcıdır (3,10).

2.2.ATEROSKLEROZ PATOGENEZİ

2.2.1. Endotel Hasarı

Endotel, kaygan, parlak yüzeyli, vazodilatasyona eğilimli bir yapıdır (7). Nitrik oksit (NO) gibi damar gevşetici maddelerin salınımı keşfedildikten sonra endotelin damar işlevleri için çok önemli görevleri olduğuna hükmedildi. Vasküler NO’ya, damar tonusunu ayarlaması, trombosit kümelenmesini engellemesi, damarlardaki düz kas hücrelerinin çoğalmalarını

engellemesi, peroksinitrit gibi hasar yapıcı özelliği olan serbest radikallerin salınımını yapabilmesi gibi birçok rol atfedilmiştir (10). Endotel hasarı, yalnızca yapısındaki değişimleri değil ayrıca işlevlerinde de değişikliği ifade etmektedir. Aterosklerozun belirlenen ilk fizyolojik bulgusu, farmakolojik ve hemodinamik uyaranlara endotel hücrelerinin yetersiz NO salınımı ile yanıt vermesidir (11). Bu fenomen, hiperkolesterolemili hastalarda da gösterilmiştir ve aterojenik lipoproteinlerin yüksek oranda dolaşımda bulunması endotelial fonksiyonlarda bozulmaya ve subendotelial bölgeye lipid akımına sebep olmaktadır (12).

Endotelin pıhtılaşmayı engelleyici özelliğinin azalması, endotelial transportta değişiklik, endotelden vazoaktif salınımında yetersizlik sebebiyle vasküler tonusta farklılık olması ve aşırı derecede hasarlanma durumunda ise, hücreler arası dayanıklılığın kaybolmasına, endotel hücresi-bağ dokusu ayrılmasına, muhtemelen subendotelial bağ dokunun kan ile temas etmesine sebep olur. Subendotelial dokuya temas, trombositler ve monosit/makrofajların doku ile etkileşime girmesi sonucunu doğurur. Bu etkileşim, proliferatif yanıtın başlangıcını oluşturur (13).

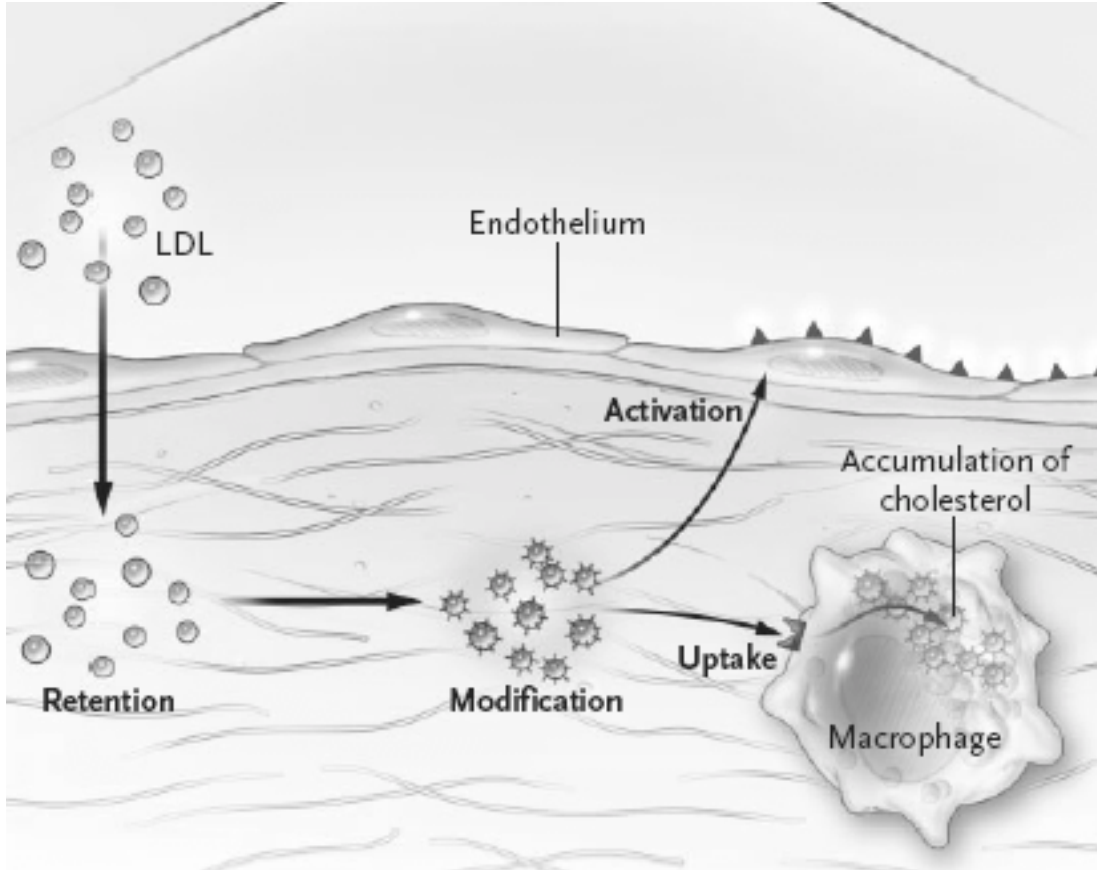
NO işlevlerinde azalma sebebiyle endotel hücreleri, yüzeylerinde selektin gibi molekülleri oluşturmaya başlarlar ki bu moleküllerin görevi kan dolaşımındaki enflamatuar hücreleri yakalamak ve subendotelial göçü kolaylaştırmaktır. İntersellüler adezyon molekülü (İCAM-1) ve P selektin gibi moleküllerin aterosklerozdaki rolleri, yapılan fare deneyleri ile gösterilmiştir. Bu moleküllerin yetersiz olduğu az miktarda lipidle beslenen farelerde, yüksek lipid oranı ile beslenen farelere göre aterom plaklarının boyutları küçüktür (11).

Plak gelişiminde enflamatuar hücrelerin varlığı önemlidir; fakat yüksek serum lipid yokluğunda intima bu hücrelerin kümelenmesi olmamaktadır (11). Artık bilinmektedir ki lipid birikimi ateroskleroz için başlangıcı oluştururken enflamasyon sürecine daha sonra katılmaktadır.

2.2.2. Monositlerin Katılımı

Subendotel alana lipid akımı, özellikle okside olduğunda lokal iltihabi reaksiyon oluşturmakta ve endotelde aktivasyon meydana getirmektedir. Bu birikim, endotelde VCAM-1, E-Selektin ve İCAM-1 salınımına sebep olmaktadır (14). Monositler bu adezyon moleküllerine bağlanarak subendotelial bölgeye göç eder ve özellikle monosit kemoatrakt protein-1 (MCP1), İL-1, TNF gibi kemokinler salgırlar. Bu kemokinler diğer monositlerin lezyona birikmesini kolaylaştırmaktadır (11). Monositler, dokuya geçtikten sonra makrofaja dönüşmektedir ve subendotelial bölgede birikmiş olan LDL kolesterolü oksitlemeye başlarlar

(11). Okside LDL de monositler için kemoatraktan özellik göstermektedir (9). Makrofajlar, ortamda birikmiş olan okside LDL'leri fagosite edebilmek için mevcut reseptöründen hariç çöpçü reseptör oluştururlar. (15). Bu reseptörler, hücre içerisinde artan lipid düzeyi ile inhibe olmazlar ve makrofajlar, lipidleri sürekli fagosite ederek mikroskopik olarak tarif edilen köpük hücreleri haline gelmektedirler (9,15). (Şekil 1)



Şekil 1: Köpük hücre oluşumu

2.2.3. Düz Kasların Göçü

Aterosklerozdaki temel hücresel olay, bu arterlerde makrofaj ve lenfositlerle birlikte düz kas hücrelerinin intimal alana göç etmesidir. Bu düz kas hücreleri, tunika mediyadan türemiştir.

Düz kas hücrelerinin iki farklı fenotipi vardır:

- Kontraktil Durum
- Sentetik Durum

Uygun uyarıyı takiben, düz kas hücresi kontraktıl özelliklerini kaybedebilir ve yerine sentetik hücre tipi ortaya çıkar. Bu durum, sitoplazmada miyofibrillerin kaybı ve kaba endoplazmik retikulum ve golgi aygıtının varlığı ile karakterizedir. Sentetik düz kas hücresi

kollajen, elastin ve glikozaminoglikan üretir. Endotel ve makrofaj hücrelerine benzer şekilde düz kas hücrelerinde de LDL reseptörleri belirgin hale gelir ve bu reseptörler ortamdaki lipidlerin sindirimini kolaylaştırır. PDGF gibi mitojenik ve kemotaktik faktörler için de ayrı reseptörler oluşturulur. Bu sentetik özellikteki hücreler medyadan intimaya göç eden düz kas hücreleri tarafından başarılmaktadır. Ayrıca sentetik durumdaki düz kas hücreleri otostimulasyon ve proliferasyona yol açan PDGF gibi kendi mitojenik faktörleri de üretebilirler (8). Düz kas hücrelerinin onarıcı fenotipi proteinaz üretmesidir ki, bunlar düz kas migrasyonunu kolaylaştırmak için kendilerini çevreleyen bazal membranı yıkmaktadır (11). Ayrıca makrofajlar, endotel hücreleri ile birlikte düz kas hücrelerinin lezyonda çoğalabilmeleri için IL-1, PDGF, FGF ve TNF- α sentezlerler (3).

PDGF reseptörleri normal mediyal düz kas hücrelerinde görülmez, ancak endotelin hasarlanması ile birlikte intimaya göç eden hücreler üzerinde bu reseptörler artmaktadır (16). Düz kas hücrelerinin çoğalması sınırsız değildir. Endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinde mevcut heparin benzeri moleküller ile makrofajlardan salınan TGF- β gibi sitokinler, kas çoğalmasını sınırlandırarak denetlerler (3).

Aterogenezin bu aşamasında intimal plak, ortasında bir kısmı ölmüş ve ekstrasellüler lipid ve hücre artıkları ortama salmış, makrofajlar ve düz kas hücrelerinden köken alan, köpüksü hücrelerden oluşan agregat ve onu çevreleyen düz kas hücrelerini yansıtır. Olayın ilerlemesiyle birlikte hücreden zengin yağlı aterom kollajen, elastin ve proteoglikanların depolanmasıyla değişir. Bu bağ doku özellikle daha sonra fibröz başlığı oluşturacak intimal yüzeyde belirgindir. Böylelikle tam olgunlaşmış yağlı fibröz aterom gelişmiş olur (3).

2.2.4. Komplike Lezyon

Aterosklerotik plak bir yanda dıştan mekanik stres ve risk faktörlerinin devam etmesi ile yıpranırken, öte yanda içten de yıpranır. Devam eden inflamatuvar süreç nedeniyle plak içi makrofajlar, bazı matriks metalloproteinazları salarlar. Bu metalloproteinazlardan örneğin kollejenaz ve diğerleri plağın fibröz çatısını giderek yıpratırlar. Plağın fissüre veya rüptüre olması ile de klinik olaylar ortaya çıkar. Plağın üstündeki endotel ayrılınca subendotelyal doku, kan ile temasa geçer. Subendotelyal doku, faktör VII ve lipoprotein (a)'dan zengin olup trombojenik özelliktedir (7,10,16).

Aterosklerotik lezyonların klinik olaylara yol açma potansiyeli plak içeriğine bağlıdır. Eğer plak lipidden zengin, inflamatuvar komponenti fazla ve düz kas çatısı ince ise, rüptüre olmaya ve klinik olaylara yol açmaya eğilimi fazla demektir (7).

Ateroskleroz gelişiminin kolayca anlaşılması için patolojik ve histolojik sınıflama oluşturulmuştur:

2.2.5. Patolojik Sınıflama

Çevresel ve genetik faktörlerin etkisi ile oluşan ateroskleroz gelişiminde üç evre vardır.

1-Yağlı çizgi: En erken ateroskleroz lezyonu olup makroskopik olarak damar yüzeyinden hafif kabarık çizgilerdir ancak lümeninde tıkanıklığa yol açmazlar.

2-Fibröz plak: Makroskopik olarak görülebilen ve damar lümeninde kısmen obstrüksiyona yol açan yapılardır.

3-Komplike lezyon: Plak fissüre veya rüptüre olduğunda üzerine trombüs oluşumu, plak üzerindeki endotel erozyonuna ya da fibröz kapsülün yırtılmasına bağlıdır. Oluşan trombus, intramural veya intralüminaldır (7).

2.2.5.1. Yağlı Çizgi

Yağ izleri aterosklerozun en erken bulgusudur. Üç yaşın altındaki çocuklarda dahi gösterilmiştir. Yağ izleri, arterin en iç tabakası içinde sarı renkli bölgeler olarak görülür (8). Bu subendotelyal lezyonlar 1mm'lik yumuşak, sarı intimal renk değişikliği (yağlı noktalar) olarak başlar, giderek büyür, kalınlaşır ve yüzeyde hafifçe kabarık hal alırken, damarın uzun eksenini boyunca uzanarak 1–3 mm genişlikte ve 1,5 cm'ye varan uzunluktaki tipik yağlı çizgilenmeleri oluşturur (3,8).

Histolojik olarak yağlı çizgiler hem makrofajlardan hem de düz kas hücrelerinden köken alan vakuollü sitoplazmalı köpüksü hücrelerin intimal agregatlarıdır (3,10). Kenarlarda az sayıda T lenfositler bulunabilir. Daha büyük agregatlarda köpüksü hücrelerin ölümüyle ortaya çıkan ekstrasellüler lipid artıkları olabilir ancak kenarlarda çok az hücreyel proliferasyon vardır.

Her ne kadar yağlı çizgiler tam gelişmiş ateromların öncü lezyonları olabiliyorsa da bazıları gerileyebilir; çünkü yağlı çizgilerin büyük kısmı tipik olarak tümüyle gelişmiş hastalığın çok az tuttuğu aort kısımlarında (örneğin aort kavsı) yerleşir. Bugün, ilerleme gösteren yağlı çizgilerin, adaptif intimal kalınlaşma denilen ve herkeste doğumdan itibaren özellikle arterlerin dallanma bölgelerinde var olan, kalın intima segmenti üzerinde yerleşenler olduğu düşünülmektedir (3).

2.2.5.2. Fibröz Plak

Fibröz plak aterosklerozun belirleyici lezyonudur. Lipidden zengin içeriği olabilir, fakat daha sık olarak yağlı-fibröz bir lezyon şeklindedir ve bazen hemen tamamen hücreden zengin, solid ve fibrotiktir (3,10). Plakların en büyük çapı birkaç santimetreye kadar ulaşabilir. Lipid içeriklerine göre sarıdan griye değişen renkte, çevreden birkaç milimetre kabarık intimal lezyonlardır. Düzensiz şekillidirler, birleşerek harita benzeri yapılanmalar oluşturabilirler. Kesitlerde sıklıkla ortada sarı renkli lapamsı artıklardan oluşan çekirdek etrafında sertçe, sınırları belirsiz duvar vardır ve bu oluşum sert, gri-beyaz fibröz başlıkla örtülüdür.

Plakların mikroskopisinde esas olarak üç komponenti vardır.

1. Vasküler düz kas hücreleri, kan kökenli monosit/makrofajlar ve seyrek lenfositlerden oluşan hücreler

2. Bağ doku fibrilleri ve matriksi

3. Lipidler

Bazı plaklar nispeten az mitarda lipid içerirler ve hemen tamamen bağ doku hücreleri ile birlikte kollagen ve elastik fibriller ile proteoglikanlardan meydana gelen fibröz plak denilen yapıyı oluştururlar. Diğerlerinde ise hücreler matriks elamanları, değişen oranlarda proteoglikanlar, hücresel artıklar, fibrin ve diğer plazma proteinlerinden ve en önemlisi kolesterol ve kolesterol esterlerinden oluşan ekstraselüler lipidden ibaret bir çekirdek de içermekte olan alanı örten intimal ‘fibröz başlık’ yaparlar ki bu oluşum tümüyle klasik yağlı-fibröz ateromadır. Bu yumuşak merkezin kenarlarında lipid içeren köpüksü hücreler vardır (3,11).

Yağlı çizgilerdeki köpüksü hücreler, lipid fagosit etmiş makrofajlardan oluşurken fibröz plaktaki köpüksü hücreler daha çok lipid fagosit etmiş düz kas hücreleridir.

2.2.5.3. Komplike Lezyon

Fibröz plakların temel klinik önemi, damar lümeninde kan akımına engel olana değin plağın büyüyebilmesi veya damar bütünlüğünü bozan komplikasyonların gerçekleşebilmesidir.

2.2.5.4. Komplikasyonlar

—Fibröz plak kalsifikasyonu, fragilitesi artan damar duvarının boru gibi sertleşmesine sebep olabilir.

—Fibröz plak fissüre veya ülser olursa bu bölgelerde trombüsler oturur. Bu trombüsler damar lümenini tıkadığı takdirde miyokard enfaktüsü veya inme gerçekleşebilir.

—Aorta gibi büyük damarlardaki trombüs materyali, parçalarına ayrılırsa periferik emboli oluşabilir.

—Plak içine hemoraji, plak bölgesine kan sunan ince kapillerlerin veya altındaki endotelyal tabakanın rüptürü sonucu gerçekleşebilir. Hematom, damar lümeninde daralma yapabilir.

—Fibröz plak, komşu mediyal tabakanın maruz kaldığı basıncı artırır. Bu da elastik dokunun atrofi ve kaybına sebep olur ve sonuçta damar duvarında anevrizmal dilatasyon gelişir. (3,8)

2.2.6. Histolojik Sınıflama

Patogeneze dayalı sık kullanılan sınıflama dışında Stary Sınıflaması olarak adlandırılan histolojik sınıflama vardır (7):

Tip 1 Lezyon: En erken aterosklerotik lezyon olan bu lezyon makroskopik olarak görülmez. Mikroskopik olarak da intimada köpük hücreleri vardır.

Tip 2 Lezyon: Makroskopik olarak arterlerin iç yüzünde sarı, yüzeyden kabarık olarak görülen bu lezyonlarda köpük hücreleri daha fazladır ve düz kas hücreleri lezyona gelmeye başlar. Risk faktörleri devam ederse kalıcı aterosklerotik lezyonlara ilerleyebilirler.

Tip 3 Lezyon: Preaterom olarak değerlendirilir. Yüzeyden kabarık olmakla birlikte kan akımına engel olmaz. Daha fazla ekstrasellüler lipid depolanmasını içerir.

Tip 4 Lezyon: Yoğun hücre dışı lipid depolanması ve düz kas hücrelerinden oluşurlar. Arter duvarı içinde yarımay şeklinde yerleşip lümende kısmi daralmalar yapabilir.

Tip 5 Lezyon: Fibroaterom olarak adlandırılan bu lezyon yoğun kollajen depolanması içerir.

Tip 6 Lezyon: Komplike lezyon olarak adlandırılır. Plak fissüre veya rüptüre olmuştur.

Tip 7 Lezyon: Damar duvarı tamamen kalsifiye olmuştur.

Tip 8 Lezyon: Damar duvarı tamamen kollajenden oluşup fibröz doku ile kaplanmıştır.

2.3.RİSK FAKTÖRLERİ

Hastalığın pevalansı, ağırlığı ve dolayısıyla doku ve organda hasara yol açacağı yaş, bir kısmı yapısal ve bu nedenle de sabit, fakat diğerleri kazanılmış ve potansiyel olarak kontrol edilebilen bazı faktörlere bağlıdır (3,10).

2.3.1.Yaş

Yaş önemli bir etkidir. Aterosklerozun erken lezyonları çocukluk çağında ortaya çıkmasına rağmen klinik olarak aşikâr hastalığın görülmesi, ileri yaşlarda bile her on yılda artmaktadır. 40 yaşından 60 yaşına kadar kalp krizi görülme oranında 5 kattan fazla artış vardır (3).

2.3.2.Cinsiyet

Erkekler, kadınlardan daha erken ve daha sık olarak bu hastalığa yakalanırlar. Kadınlar menapoza kadar, hastalık oluşturan ilerlemiş aterosklerozdan korunurlar. Ciddi risk faktörlerinin olmaması durumunda premenapozal dönemde hastalık kadınlarda nadirdir ve erkeklerden 10 yıl kadar sonra bu hastalığa yakalanırlar (10). Ancak günümüzde, sigara içme oranının artması ve diyabet sıklığının henüz kontrol altına alınamaması, ateroskleroza bağlı hastalıklarda kadınlar lehine artma gözlenmektedir.

2.3.3.Sigara Kullanımı

Sigara kullanımı, en önemli düzeltilebilir çevresel etkenlerden birisidir ve damar hastalıkları için bağımsız bir risk faktörüdür (18). Gençlerde yapılan otopsi çalışmalarında, sigara içimi ile ateroskleroz boyutlarının kuvvetle ilişkili olduğu gösterilmiştir (19). Günde yirmi adet sigara içen kadınlarda kalp krizi riski 6 kat, erkeklerde ise 3 kat artmaktadır (20). Sigara kullanımı genellikle ergenlik döneminde başlamaktadır ve bazı batı toplumlarında ergenlerin %20'si her gün sigara içmektedir (21).

Sigaraya maruziyet, çocuk ve ergenlerde LDL'de artış, HDL'de düşüklüğe sebep olmaktadır (21). Sigara, nikotin aracılığıyla sempatik sinir sistemini uyarak artmış kalp hızı, artmış tansiyon arteriyel ve koroner, periferik vazokonstriksiyona sebep olur (22). Oksijenden daha kuvvetli bir hemoglobin bağlayıcı protein olan karboksihemoglobinin düzeyini arttırmaktadır. Endotelde immunolojik tepkimeyi başlatmakta, trombosit kümelenmesini arttırmakta, kan fibrinojen düzeyini yükseltmekte, polisitemi yapmakta ve lipidler için endotel

geçirgenliğini arttırmaktadır (7,8,10). Sigara bırakıldıktan 12 ay sonra MI riskinde ölçülebilir bir azalma meydana gelebilir (10).

2.3.4.Hiperlipidemi

Serum LDL kolesterolü ile aterosklerotik damar hastalığı gelişimi arasında sürekli, dereceli ve kuvvetli bir ilişki olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (7,23). Düşük HDL kolesterol düzeyleri de artmış koroner arter hastalığı için risk faktörüdür. Çocukluk çağındaki yüksek LDL düzeyleri, erişkinlikteki artmış LDL düzeyleri ile ilişkilidir. Çocuk ve ergenlerde yapılan otopsi çalışmaları, aorta ve koroner arterdeki ateroskleroz boyutları ile serum trigliserid ve LDL düzeyleri arasında müsbet ilişkili iken HDL düzeyi ile menfi ilişki içerisindedir (19). NCEP-ATPIII (National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel III) ölçütlerine göre total kolesterol <200 mg/dl olması normal, >240 mg/dl değeri ise yüksek olarak benimsenmiştir. HDL kolesterolün erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl olması düşük, 60 mg/dl olması yüksek değer olarak değerlendirilmektedir (24).

Ateroskleroz ile hiperlipidemi arasında bazı epidemiyolojik göstergeler bulunmuştur:

—Yüksek serum kolesterol seviyesi, aterosklerotik hastalığın gelişmesiyle yakın ilişkilidir. Epidemiyolojik çalışmalarda diyete bağlı hiperkolesterolemi ile koroner kalp hastalığı arasında güçlü ilişki bulunmuştur.

—Yüksek kolesterollü diyetle beslenen hayvan modellerinde ateroskleroz oluşturulabilinmiştir.

—Yüksek serum kolesterol seviyesi bulunan genetik hastalıklı kişilerde, diğer risk faktörleri yokluğunda da erken yaşta ateroskleroz gelişebilir.

—Kolesterol, aterosklerotik plak içerisinde temel bileşendir (8).

Ayrıca serum LDL seviyesinin agresif düşürülmesi, lezyondaki kolesterol seviyesi ile birlikte plak içindeki köpük hücresi miktarını da azaltır. Plak üstündeki fibröz başlık daha da kalınlaşır ve plağın yırtılma eğilimini azaltır (8,10).

2.3.5.Hipertansiyon

Hipertansiyon, erişkin dönemde ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıklar için risk etmenidir ve kökeni çocukluk çağına dayanmaktadır. Çocukluk çağında hipertansiyon sıklığı (%1–2) erişkinlere göre daha düşüktür. Ancak özellikle gelişmiş toplumlarda şişmanlık oranının giderek artması nedeni ile çocukluk çağında da sıklığı artmaktadır. Çocukluk çağında başlayan hipertansiyon, erişkin döneme taşınabilir (21). Kanada’da yapılan bir çalışmada

(25), 16 yaşında erkeklerin %30'u ve kızların %17'sinde yüksek-normal ya da yüksek kan basıncı tespit etmişlerdir. Ülkemizdeki bir çalışmada ilköğretim öğrencileri arasında sistolik ve diyastolik kan basıncında yükseklik oranı %3,9 bulunmuştur (26). TEKHARF çalışmasında Türkiye'de hipertansiyon oranı erişkinler arasında ise %31,8'dir (27).

Yüksek diyastolik kan basıncı olan kişilerin, normal diyastolik kan basıncı olan kişilere göre KAH riskinin 5–6 kat fazla olduğu bulunmuştur (28). Diyastolik kan basıncında 11 mmHg, sistolik kan basıncında 20 mmHg düşüşle inme riskinde %63, KAH riskinde %46 azalma gözlenmektedir (20). 45 yaşından sonra hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık gelişimi için hiperkolesterolemiden daha önemli olabilir (3).

Hipertansiyonun bu olaya katkısı olarak bazı mekanizmalar öne sürülmüştür. Hipertansiyon, endotelde NO'ya bağlı vazodilatasyona yanıtı azaltır, lipoproteinlere karşı damar geçirgenliğini artırır, lökosit yapışabilirliğinin-kümelenebilirliğinin artmasını sağlar. Gerek sistolik gerekse de diastolik kan basıncı ile koroner olay ve inme gelişme riski arasında önemli bir ilişki vardır ve tedavi ile bu riski azaltmak mümkündür (7).

2.3.6.Diyabetes Mellitus

Diyabet varlığı koroner kalp hastalığına eşdeğer olarak görülmektedir. Dünyada tip 1 diyabetes mellitus sıklığı değişkenlik gösterir. (Kore'de 100.000'de 0,6 ile Finlandiya'da 100.000'de 35,3) ve gittikçe artma eğilimindedir. Otopsi çalışmaları, erken ateroskleroz ile diyabetik durum arasında müsbet ilişki göstermiştir; ayrıca yüksek glukoz ile yüksek kolesterolün sinerjik etkileri vardır (21). Hastalarda kesin diyabet hastalığı olmasa bile insülin direnci ve hiperinsülinemi de lipid metabolizmasında değişiklikler yapabilmekte ve trombosit faaliyetleri üzerinde menfi etki gösterebilmektedir. (10).

Çocukluk çağında tip 2 diyabetes mellitus sıklığı hızlı şekilde artmaktadır ve değişik toplumlarda 1000'de 2 ile 50 arasında değişen oranda gözlenmektedir (29). Tip 2 diyabetes mellitus, düşük HDL, yüksek TG ve küçük yoğun LDL partiküllerinin varlığı ile ilişkilidir (21). Diyabet, ayrıca trombosit adezyonunu sağlayarak (8) ve plazminojen aktivatör inhibitör düzeylerini artırarak (7) prokoagülan ortam sağlar. İnsülinin kendisi de büyüme faktörü olarak düz kas hücre proliferasyonunu arttırmaktadır (8).

2.3.7.HDL Kolesterol Düşüklüğü

HDL kolesterolün ateroskleroz gelişiminden koruyucu bir rolü vardır (8,10). Şu mekanizmalar önerilmiştir:

- Paroksinaz aktivitesi ile birlikte LDL oksidasyonunda azalma meydana getirir,
- Sitokinlerin yaptığı adezyon moleküllerinin ekspresyonunu engeller,
- Fibrinolitik ortamı artırır (8).

HDL kolesterol 40 mg/dl olması koroner riski artırır ve tedavi için hedeftir. Şişmanlık, sigara içimi, TG yüksekliği ve sedanter hayat tarzı düzeltilirse HDL kolesterol düzeyi yükselir (8). Türk Kalp Çalışması'na göre ülkemiz erkeklerinin %50'sinde HDL bu değerlerin altında olduğundan düşük HDL düzeylerine sahip olmanın ülkemiz için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (30).

2.3.8.Aile Öyküsü

Aterosklerotik damar hastalığı gelişiminde en güçlü etmenlerden biri aile öyküsüdür (10). Aile öyküsü bağımsız olarak riski artırır. (31) Ailesinde prematür aterosklerotik damar hastalığı öyküsü olan kişilerde erken koroner ateroskleroz sıklığı böyle bir öyküye sahip olmayanlara göre 1,7 kat daha fazladır (6). Bu yatkınlığın bir kısmı genetik temellerin bilinen çeşitli kardiyak risk faktörlerine bağlı olabilir. Bunlar arasında tek gen mutasyonuna bağlı lipid metabolizması bozukluklarından başka, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve diğer metabolik bozukluklar gibi daha karmaşık poligenik bozukluklar da sayılabilir.

Bir çalışmada, risk faktörlerine sahip aileler araştırıldığında 55 yaşından erken kalp krizi geçirme öyküsü %20 bulunmuştur (6), buna karşın 130.000 aileyi kapsayan genel bir taramada ise kalp krizi geçirme riski bütün toplumda %14 bulunmuştur (32).

2.3.9.Obezite

Günümüzde obezite her yaş grubunda artmaktadır. Karbonhidrat ve yağlardan zengin diyetle beslenmenin olduğu, televizyon ve bilgisayar oyun alışkanlıkları sebebiyle fiziksel aktivitenin yetersiz yapıldığı gelişmiş ülkelerde sıklığı fazladır. Batı tarzı beslenme ve yaşam alışkanlıkları kazanmaları sebebiyle geri kalmış ülkelerde de sıklığı artmaktadır. ABD'de 1999 ile 2002 yılları arasında 6–19 yaş arasındaki çocuklarda kilolu olanlar (overweight) %31, şişmanların oranı ise %16 bulunmuş (21), ülkemizde ise aynı yaş grubundaki çocuklarda şişmanlık oranı %4,8 bulunmuştur (33). TEKHARF çalışmasına göre ülkemizde şişman erişkin oranı %24,9 bulunmuştu (27).

Çocuklukta obezite, yaşamın ilk yılı, 5–6 yaş arası ve ergenlik döneminde artış göstermektedir. Diğer yandan erişkinlikte görülen obezite vakalarının %30 kadarında başlangıcın çocukluk çağına dayandığı bilinmektedir (34). Özellikle 3 yaş altındaki

çocuklarda şişmanlık, erişkin dönemdeki şişmanlık için bir gösterge değilken daha büyük çocuklar, bu yapılarını sonraki yaşlara taşımaktadırlar (21).

Çocuklardaki obezite, ebeveynlerinin kiloları ile doğrudan ilişkilidir. Her iki ebeveyn şişman ise çocuğun şişman olma olasılığı %80, birisi şişman ise %40, ikisi de şişman değilse %7 oranında bulunmuştur (35). Özellikle genetik eğilimin varlığı, sosyoekonomik düzeyi yüksek kişilerde, düzensiz beslenenlerde, yetersiz fiziksel aktivite yapanlarda şişman olma oranı yüksektir (4,36).

Obezitede, plazma TG, total kolesterol, LDL kolesterol düzeyleri yüksek ya da normal, HDL düzeyi ise düşük olarak bulunabilir (37). Çocukluk çağında başlayan obezite, dislipidemi yanı sıra sistolik ve diyastolik kan basınçlarında da yükselmeye sebep olarak, erişkin dönemdeki kardiyovasküler hastalıkların temelini çok daha erken atıldığı öne sürülmüştür (38).

Obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve glukoz intoleransı ile birlikte metabolik sendromla ilişkili olduğu için kardiyovasküler olayların gelişimindeki risk faktörlerini bünyesinde taşımaktadır (39). Karın çevresinde biriken yağların metabolik etkisi, kalçalarda birikenden daha fazladır (23).

26 yıllık takip dönemini içeren Framingham çalışmasında obezitenin cinsiyetten, yaştan, kolesterol düzeyinden, sistolik kan basıncından ve sigara içiminden bağımsız bir risk faktörü olarak koroner arter hastalığı riskini arttırdığı bulunmuştur (40).

2.3.10.Hiperhomosisteinemi

Homosistein, metionin metabolizması esnasında üretilen sülfür içeren bir aminoasittir (23). Homosistein, endotelin antitrombotik özelliğini protrombotik yönde değiştirerek; damar düz kas hücrelerinin büyümesini sağlayarak; hücre dışındaki matriks birikimini arttırarak; oluşan serbest radikallerin endotele doğrudan toksik etkide bulunması, damar düz kas hücresindeki Ca salınımını ve damar reaktivitesini arttırarak riski arttırır (41).

Aterosklerotik damar hastalığı için plazma düzeyi 15 mmol/Lt üzerinde olması bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir (42). Bir çalışmada, homosistein düzeyi bu değerin üzerinde bulunanlarda MI geçirme riski 3,4 kat artmış olarak bulunmuştur (43). Sebebi ne olursa olsun homosistein yüksekliği, folat ile tedavi edilebilmektedir.

2.3.11.Lipoprotein (a)

LP (a), apolipoprotein (a) molekülü ile kovalent bağlanmış olan LDL içeren bir lipoproteindir (23). LP (a)'nın plazma konsantrasyonu genetik olarak değerlendirilir ve yaş, cinsiyet ile çevresel faktörlerden kısmen etkilenir (21).

Kardiyovasküler risk faktörü olarak LP(a)'nın değeri konusu tartışmalıdır (21,23). LP(a) 'nın değeri 30 mg/dl' yi aştığı zaman risk yükselmektedir ve mevcut risk 60 mg/dl'yi aşana kadar basamak basamak artmaktadır. Aynı etki LDL değeri 128 mg/dl üzerinde olanlarda doz bağımlı olarak artmış kardiyovasküler hastalık ile ilişkilendirilmiştir (44). LP(a) düzeyinin düşürülmesinin klinik yararı gösterilememesine karşın LDL düzeylerinde azalma sağlanması LP(a)'nın olası menfi etkisinin azalmasını sağlayabilir.

2.3.12.CRP

CRP, enflamasyonun nonspesifik göstergesidir ve birçok enflamasyonlu hastalıklarda düzeyi artmaktadır. Yüksek hassasiyetli yöntemler en küçük artmaları farketmeye izin vermekte ve düzeylerindeki artış kalp krizi, inme ve periferik vasküler hastalıklar için bağımsız bir risk göstergesidir (23).

2.3.13.Östrojen Eksikliği

Kadınlarda, ilerlemiş aterosklerozun erkeklerden 10 yıl daha geç ortaya çıkması hormonal faktörlere bağlanmıştır ve menapoz sonrası östrojen tedavisinin yararlı olduğu gösterilmiştir (10). Kardiyovasküler hastalığı olmayan ve overektomi yapılan kadınlarda endotel fonksiyonu bozulmakta ve bu bozulma östrojen tedavisiyle geriye dönmektedir (8). Ateroskleroz için risk faktörleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. (Tablo 1)

2.3.14. Kimler Taranmalı?

Amerikan Pediatri Akademisi (APA) Beslenme Komisyonu, 1998 yılında aterosklerotik lezyonların yol açacağı hastalıklardan korunmak amacıyla halâ geçerli olan bir yönerge yayınladı. Komisyon, bu yönergede, ateroskleroz için ebeveynin sahip olduğu risk faktörlerini tanımlamış ve çocuklarda şu hallerde risk faktörlerinin taranmasını önermişti:

—Ebeveynleri ya da büyükanne/büyükbabada 55 yaşından önce tanınan koroner arteriografi yapılanların ve koroner arter hastalığı tespit edilenlerin çocuk ve ergenleri;

—Ebeveynleri ya da büyükanne/büyükbabada 55 yaşın altında miyokard enfarktüsü, anjina pectoris, periferel damar hastalığı, serebrovasküler hastalığı ya da ani kardiyak ölümü olanların çocuk ve ergenleri;

—Kan kolesterol düzeyleri yükselmiş (240 mg/dl ya da daha fazla) ebeveynlerin çocukları;

—Ebeveynlerin hikâyeleri tam bilinmeyen, özellikle bu kişiler için diğer risk faktörlerinin bulunduğu ve hekimin beslenme gereksinimini belirlemek ve tıbbi öneride bulunmak amacıyla kan kolesterol düzeylerini ölçmeyi tercih edebileceklerinin çocukları ve ergenleri için önermiştir. Komite, ayrıca tarama için de bir algoritma belirlemiştir:

Ebeveynin risk faktörü hiperkolesterolemi ise çocukta ilk olarak kolesterol düzeyinin çalışılmasını önermiştir. 200 mg/dl değerini aşan sonuçlar yüksek kabul edilmiştir. Sınır (170-200 mg/dl) değerler varsa, ikinci bir ölçüm önerilmekte, bu ikinci değer sınır ya da yüksek olursa LDL eldesi önerilmiştir. Erken yaşta kalp krizi geçirenlerin çocuklarında ise doğrudan LDL ölçülmesi önerilmiştir. Diğer adımda ikinci kez ölçülen LDL'nin ortalaması, şu şekilde sınıflandırılmış ve önerilerde bulunulmuştur:

normal (<110 mg/dl): 5 yılda bir ölçümlerin tekrarı ve korunma önerileri anlatılmalı,

sınır (110-129 mg/dl): APA'nın birinci basamak diyeti ve ölçümlerin yıllık tekrarı,

yüksek (>130 mg/dl) : Tiroid, böbrek, karaciğer ve ailesel hastalıklar için araştırmayı ve APA'nın birinci basamak diyetini, gerekirse ikinci basamak diyetini önermektedir. (45)

Tablo 1: Ateroskleroz İçin Risk Faktörleri

Faktör	Kanıtlanmış Risk*	Değiştirilebilirlik **
Hiperkolsterolemi	güçlü	Evet
Düşük HDL seviyesi	Güçlü	Evet
Hipertansiyon	Güçlü	Evet
Erkek cinsiyet	Güçlü	Hayır
Diyabetes Mellitus	Güçlü	Mümkün
Ailede erken kalp krizi öyküsü	Güçlü	Hayır
Yüksek Lp(a)*** seviyesi	Güçlü	Kısmen
Sigara içimi	Orta	Evet
Postmenapozal kadın	Orta	Mümkün
Hiperfibrinojenemi	Orta	Mümkün
Hiperhomosisteinemi	Orta	Evet
Fiziksel inaktivite	Orta	Evet
Obezite	Orta	Evet
Anjiyotenzin dönüştürücü enzim polimorfizmi	Tartışmalı	Hayır

*risk faktörü etkileme düzeyi,

**tedavi ile risk faktörünün değişebilirliği,

***lipoprotein (a)

2.4.İntima-Mediya Kalınlığı'nın Görüntülemesi

2.4.1.Ateroskleroz Tanısında B-Mod Ultrason

Epidemiyolojik çalışmalarda kardiyovasküler risk faktörleri ile İMK arasında ilişki bildirilmiştir (46). Bu sebeple arter duvar kalınlığını ölçmek için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Önceki yıllarda, aterosklerotik lezyonların gerçek boyutlarını tahmin için arterlerin, duvar kalınlığı ile damar boşluğunun birlikte ölçülmesine gereksinim vardı. Gerçek boyutu ise makroskopik ve mikroskopik patoloji örnekleriyle ortaya konulabilmekteydi (47). Günümüzde ise araştırmacılar, B-mod USG'yi arter duvarını doğrudan ölçmek ve ateroskleroz boyutları için fikir sahibi olmak amacıyla kullanmaktadır. B-mod USG'de görüntü, dokulararası akustik farklılıkları ve doku sınırlarını belirleyen sinyallerin

değerlendirilmesi ile elde edilir. Damar duvar kalınlığı ölçümünde kullanılan bu araç, erken aterosklerozun, risk faktörleri ile ilişkisini göstermede daha kullanışlıdır (48). Anjiyografi, girişimsel bir işlem olduğundan, B-mod USG gibi tarama yöntemlerinden sonra uygulanması önerilmektedir (1). Doppler yöntemi ile de arterlerde sertleşme ölçülebilmüş ve yaşla birlikte bu değerlerde artış olduğu gösterilmiştir (49). Doppler USG ile belirgin darlık olmaksızın da aterosklerotik plağın neden olduğu türbülans saptanabilir, ancak bunun için akım bozukluğu ileri derecede olmalıdır. Tıkayıcı olmayan plakların saptanmasında Doppler USG duyarlılığı azdır. Bu sebeple, Doppler ve B-mod USG yöntemlerinin birlikte kullanımı daha bilgi verici olacaktır (50).

2.4.2. Erken Tanıda B-Mod Ultrason

Aterosklerozun klinik bulgu ve belirtilerinin saptanabilmesi için plakların damar boşluğunu orta ya da ileri derecede tıkayarak kan dolaşımını engellemesi gerekmektedir. Çocukluk döneminde başlayan ve genç erişkinlikte hızlıca ilerleme gösteren aterosklerotik alanlar, arter duvarındaki eşzamanlı genişleme sonucu damar boşluğunu daraltmayabilirler. Bu da arteriyografi ile darlığın tanısını güçleştirmektedir. Hâlbuki B-mod USG ile belirgin plak ya da tıkanma olmaksızın da arteriyal intima ve mediyanın toplam kalınlığı hassas olarak ölçülebilir (51). Karotis arterden ölçüm, kolay uygulanabilmesi, histolojik çalışmalarla doğruluğunun gösterilmiş olması (52) ve ölçümün tekrarlanabilmesi sebepleriyle geniş toplum çalışmalarında erken aterosklerozun saptanması için en doğru yöntem olarak kullanılabilir (53,54).

İlk kez, Zweibel ve ark. arter duvarının B-mod görüntülemesinde hipoekojenik boşlukla ayrılan, birbirine paralel iki ekojenik çizgiyi saptamış, bunları I ve M çizgileri olarak tarif etmiştir. Bu çizgiler, intima – mediya kompleksini oluşturmaktadır (50). Arter arka duvarının I-M kompleks kalınlığı, histolojik olarak intima ve mediyanın toplam kalınlığına uymaktadır (55). Arterin iç tarafındaki çizgi düzenlidir ve kan ile temas eden intima bölgesini gösterir; dış tarafı ise düzensizdir ve mediya-adventisya yüzeyini işaret etmektedir (56). Dallanmayan arterlerde intimal kalınlık, çok küçük ve ince bir bağ dokusu üzerindeki tek bir tabaka endotel hücrelerinden oluşmaktadır. Bu tabakanın kalınlığı yaklaşık 0,02 mm olup, mevcut B- mod USG yöntemleriyle ayırt edilemez. Böylece, ultrasonografik olarak ölçülen KA-İMK'nın büyük bir kısmı, tunika mediyadan oluşmaktadır.

Pignoli ve ark, kardiyovasküler hastalık dışındaki sebeplerden ölen kişilerde yaptıkları invivo ultrasonografik ölçümler ve aldıkları patolojik örneklerin histolojik ölçümlerin uyumluluğunu, aterosklerotik ve sağlıklı karotis arterlerde göstermişlerdi (47). Başka çalışmalar da bu bulguları desteklemişti (57). Ölçümlerde, daha sabit durduğu ve tekrarlanabilir olduğu için damarın arka duvarı kullanılmıştır. Ateroskleroz, karotis arterde genellikle dallanma bölgesinden başlar ve proksimal olarak arteria karotis kommunise doğru ilerler. Arteria karotis internada, daha ziyade odaksal plak oluşumu görülmekte iken, arteria karotis komministe kalınlaşma kesintisiz olmakta, bu nedenle ölçümlerde arteria karotis komminis tercih edilmektedir (58).

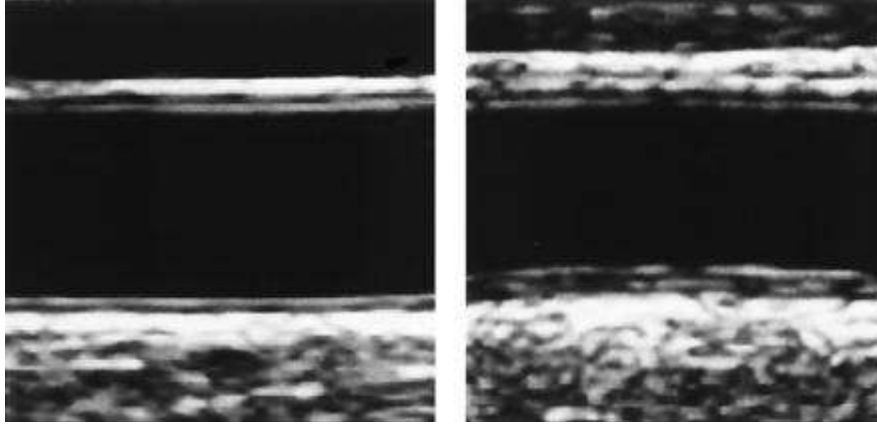
Arterler, içte intima, ortada mediya ve dışta adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşurlar. İMK, intima-mediya kompleksini, yani endotel hücrelerini, bağ dokusunu, düz kas hücrelerini ve plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğunu gösterir (59). Ultrason, intima ile mediyayı birbirinden ayıramaz. İMK'nın artışı intima ve mediya tabakasının kalınlaşması sonucunda olmaktadır (60).

İntimal kalınlaşmadan, esas olarak endotel işlev bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz, medianın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyona bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır. Hipertansiyonda gözlenen bu damarsal hipertrofi, genellikle sol ventrikül hipertrofisi gelişmeden gözlenen ilk bulgudur. Kan basıncının yüksek devam etmesi halinde, basınç etkisi sonucu endotel hasarı oluşarak ateroskleroz meydana gelebileceği gibi, esas olarak endotel işlev bozukluğuna yol açan birçok faktör de aynı zamanda düz kas hipertrofisine yol açmaktadır.

2.4.3. İntima-Mediya Kalınlığının Normal Değerleri Var mıdır?

60–80 yaş arasındaki 1106 olguda yapılan bir çalışmada KA-İMK ölçümü ile arteria karotis kommunisteki ateroskleroz, erkeklerde, kadınlara oranla 10 yıl daha ilerlemiş bulunmuş ve KA-İMK'nın, yaşla artmakta olduğu görülmüştür (61). Tayvan'da yapılan bir çalışmada 5–18 yaş arasında normal İMK, $0,40 \pm 0,066$ mm olarak bulunmuştur (62). Sağlıklı insanlarda normal KA-İMK değerinin, 0,36 mm ile 1,07 mm arasında değiştiğini belirten araştırmacılar olduğu gibi (55), 1,0 mm'den kalın olmasının, ateroskleroz lehine bir değer ifade ettiğini belirtenler de vardır (63). Şu an için geçerli olan epidemiyolojik veriler, erişkinler için 1,0 mm veya daha kalın ölçülmüş intima-media değerlerinin kalp krizi ve inmede belirgin olarak risk artımı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (64-66). KA-İMK'daki her

0,1 mm'lik değişim ile gelecekteki kalp krizi riskinde %10–15, inme riskinde de %13–18 artış görölmekteyken (54), yıllık 0,03 mm artışı ile koroner hadise gelişme riskinde 3,1 kat artış gerçekleşmekte olduğu gösterilmiştir (67). KA-İMK'nın yaygınlığı/derecesi ile bu hastalıkların görülmesi arasında da bir ilişki bulunmuştur (68). (Şekil 2)

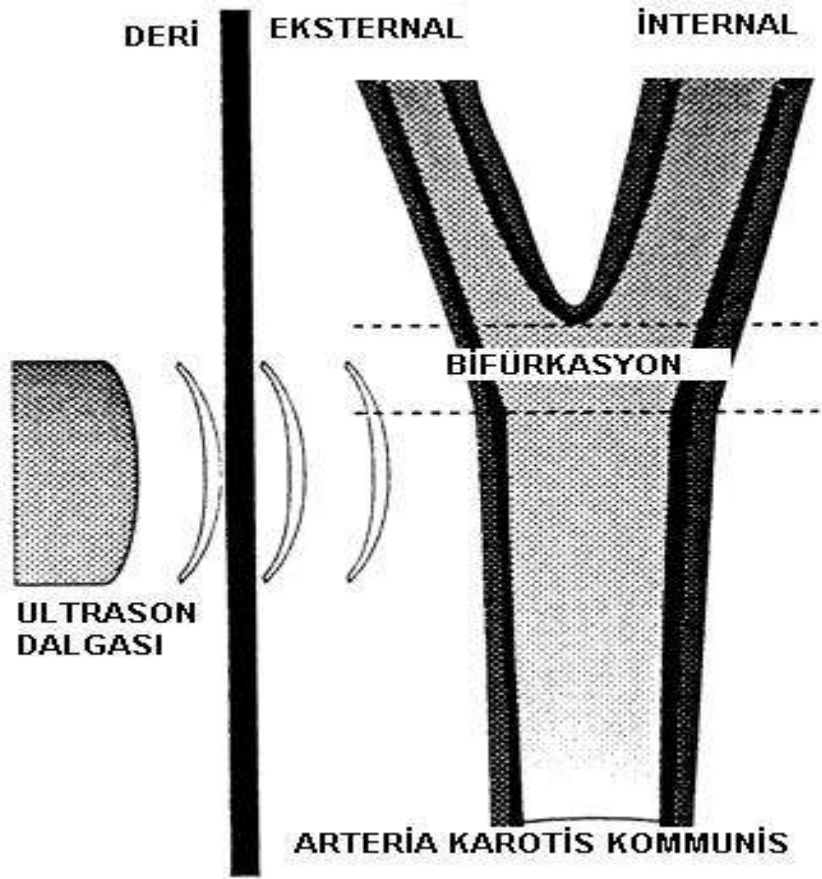


Şekil 2: Solda normal karotis intima-media kalınlığı olan karotis arter, sağda ise intima media kalınlığı artmış karotis arter.

İMK yaşla ilişkilidir ve yılda yaklaşık 0,01–0,02 mm artış gösterir (69). Bu sebeple, yetişkinlerde normal olarak kabul edilen 1,0 mm sınırı gençlerde normal olarak kabul edilmez. Bugün için yaşa göre belirlenmiş, normal değerler için gösterge çizelgesi bulunmasa da genellikle gençlerde 0,75 mm üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda ise anormal demek için o toplumun ortalama değerlerin 1 veya 2 SD 'nin üzerinde olması kabul edilmiştir (70). İlerleme hızı, ölçüm yapılan segmente göre değişebilmektedir. Fakat şu an için hangi segmentte ne kadarlık bir ilerleme hızının anormal olarak kabul edileceğı konusunda bir görüş bulunmamaktadır. Çoğu çalışmada, 1,5 mm üzeri veya duvarın %50'sini geçen lezyona plak, damar boşluğunun %50'sini daraltan lezyona ise darlık denmektedir (72).

2.4.4. Ölçüm Nereden ve Nasıl Yapılmalı?

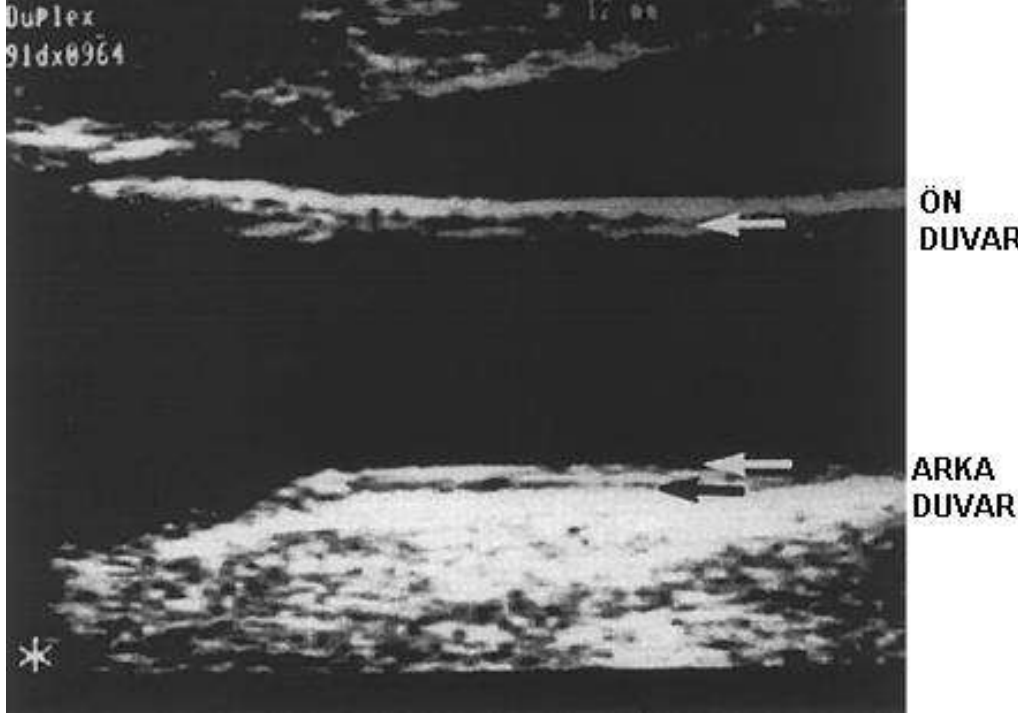
Ultrasonla İMK'nın ölçümü için en uygun arterler, büyük boyutları, yüzeysel yerleşimleri ve hareketlerinin kısıtlı olması sebebiyle karotis arterleridir (15,56). İMK ölçümünün doğru yapılabilmesi için ultrason ışınının ölçüm yapılacak olan yüzeye dik olması gerekir (70). Karotis arterinin dallanma bölgesinde genişlediğı yerlerden ve internal karotis arterin (İKA) distal kesiminden değerlendirildiğı durumlarda arter duvarı ultrason ışınına paralel olamaz ve ölçümler yanlış olur. (Şekil 3)



Şekil 3: İntima media kalınlığı ölçümünün şematik gösterimi

Işın, akustik yüzeyden geçerken lümenin yakın ve uzak duvarlarında ikişer adet ekojenik çizgi oluşturur. Bu ekojenik çizgilerin görüntülenebilmesi için en az 7,5 MHz'lik transduser gerekmektedir (70). İMK, diyastolde (EKG'de R dalgası), lümen çapının en dar, İMK'nın en geniş olduğu an ölçülür (71). Uzak duvardaki bu çizgilerin iç kenarları arasındaki mesafe, yakın duvarda ise bu çizgilerin dış kenarları ölçülerek İMK belirlenir. Her bir bölmedeki yakın ve uzak bölgelerde İMK $> 0,6$ mm ise görüntülenebilir. Eğer İMK $< 0,3$ mm ise ultrason odak ayarlarının yapılarak ölçülmesi gerekmektedir (73).

Yakın alanların kısıtlı görüntülenebilmesi ve arteriyal adventisyanın daha fazla hiperekojen olup akustik gölgelenme meydana getirmesi, KA-İMK'nın buradan ölçümüne kısıtlılık getirir (73). İn vitro çalışmalarda B-mod ultrason ile karotis arterin yakın veya uzak duvarlarındaki çift çizgi görüntülerinden, uzak duvardaki görüntünün gerçek olarak intima-media kompleksini yansıttığı gösterilmiştir. Bu sebeple görüntünün doğru sonuç vermesi, net, kolayca ve tekrarlanabilir olması sebebiyle uzak duvardan ölçüm yapılması önerilmiştir (47). (Şekil 4)



Şekil 4: Ön (yakın) ve arka (uzak) duvarın ultrasonografik görünümü

Ateroskleroz, düzenli bir dağılım göstermediğinden İMK ölçümü için birçok bölgeden ölçümü önerilmektedir, fakat şu ana değin KA-İMK ölçümünde standart bir protokol belirlenememiştir (73).

3.YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışma Grubu: Bu çalışma, 01.09.2008–01.09.2009 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi (S.Ü.M.T. F.) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ile Kardiyoloji Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır.

Çalışma, prospektif tarzda vaka-kontrollü bir çalışmadır. Kardiyoloji A.D. tarafından takip edilmekte olan erken yaşta (<55 yaş) miyokardiyal infarktüs geçiren, istirahat anjinası bulunan, kardiyovasküler bir hastalığı ortaya koyabilmek için girişimsel tanı yöntemlerine başvurulmuş veya hiperlipidemi (≥ 240 mg/dl) sebebiyle takipli hastaların 2 ile 18 yaşları arasındaki çocukları / torunları çalışmaya alındı.

İlgili durumları haiz olan ebeveynlerin 2 yaşın altındaki ve 18 yaşın üzerindeki çocukları/torunları, 55 yaşından geç yaşta kalp krizi geçirmiş olanların, yine 55 yaşından yaşlı hiperlipidemili ebeveynlerin çocukları / torunları ile kardiyak bir hastalığı bilinen çocuklar ve nefrotik sendrom, hipotiroidi gibi ikincil olarak kolesterol düzeyini yükseltebilecek bir hastalığı olan çocuklar çalışmaya alınmadı.

Etik kurulundan onay alındıktan sonra 103 olgu ile çalışmaya başlandı. Ayrıca tüm ebeveynlere çalışmanın amacı ve içeriği hakkında bilgi verilerek izin alındı.

Kontrol Grubu: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Polikliniği'ne başvuran hastalardan, yukarıda bahsedilen risk faktörlerine haiz olmayan ebeveynlere sahip ve kalp hastalığı bulunmayıp, ikincil olarak kolesterolü yükseltebilecek bir hastalığı olmayan, yaşları 2 ile 18 arasındaki 103 olgu, kontrol vakaları olarak çalışmaya dahil edildi. Yine aileler, çalışma hakkında bilgilendirilerek kendilerinden izin alındı.

3.1. Antropometrik Ölçümler

103 kişilik çalışma ve 103 kişilik kontrol grubunun kilo ölçümleri, dijital tartı cihazında ondalık veri elde edilecek şekilde yapıldı. Boyları, duvara sabitlenmiş Stadiometre ile çıplak ayakla, üzerlerinde hafif giysiler varken ölçülüp santimetre cinsinden yazıldı. Vücut kitle indeksi (Quetelet İndeksi) ise, kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boy değerinin karesine bölünerek (Ağırlık (kg)/ Boy (m²)) elde edildi.

3.2. Fiziksel İnceleme

Tüm olguların rutin fizik muayeneleri yapıldı. Sistolik ve diyastolik kan basınçları, 15 dakika isirahatin ardından hastaya, işlem hakkında bilgi verildikten sonra, ERKA sfingomanometresi kullanılarak 3 ölçüm yapıldı ve bu ölçümlerin ortalaması alınarak kaydedildi.

3.3. Biyokimyasal İncelemeler

Hasta ve kontrol grubundaki olgulardan alınan kanlar, düz tüplere konulup santrifüj edilerek (2500devir/dk, 5 dk süreyle) serumları ayrıldı ve hastanemiz merkez laboratuvarında hemen çalışıldı.

Glukoz, Total Kolesterol, TG, Lipoprotein (a) ve HDL, Beckman Coulter marka ticari analizör ile kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Serum LDL düzeyleri ise Friedwald Formülü (74). ($TK=LDL+HDL+TG/5$) kullanılarak hesaplandı. Birimler mg/dL olarak ifade edildi.

3.4.Ekokardiyografik Ölçümler

Bütün olguların ultrasonografik ölçümleri, lineer problemleri mevcut olduğu için Konya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndan, hastaların antropometrik ölçüm ve laboratuvar değerleri konusunda bilgilendirilmemiş olan aynı öğretim görevlisi tarafından Philips Sonos 5500 marka renkli Doppler cihazında 7,5 MHz'lik lineer prob kullanılarak yapıldı.



Şekil 5: Karotis intima media kalınlığının ölçülmesi

Ölçümler, karanlık ve ısı kontrollü odada, olgu yatar pozisyonda, baş hafif ekstansiyonda ve sola dönük iken yapıldı. Ana karotis arter arka duvar kalınlığı, karotis bulbusunun 10 mm alt kısmından görüntüler alınarak elde edildi ve iki ekojenik çizgi saptandı. Dış çizgi, mediyal adventisyanın, iç çizgi ise damar boşluğundaki intimanın sınırı kabul edildi. İki paralel çizgi arasındaki uzaklık ise intima-mediya toplam kalınlığını gösteriyordu. (Şekil 5) Her olguda, üç ölçümün ortalaması alınarak karotis arter intima media kalınlık değeri hesaplandı.

3.5.Sorgulama

Anket sorgulamasında sigara içip içmediği, özellikle adölesanlarda ebeveynin hazır bulunmadığı bir dönemde olgulara soruldu.

3.6.İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 16,0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arasındaki karşılaştırmalarında student t testi ve normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde pearson korelasyon testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışma, 01.09.2008–01.09.2009 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ile Kardiyoloji Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır. Çalışmaya, yaşları 2 ile 18 arasında olan toplam 206 çocuk katıldı. Ebeveyninde erken yaşta kalp krizi geçirme öyküsü olan ve hiperlipidemi sebebiyle takip edilen ailelerin 103 çocuğu, çalışma grubumuzu oluşturuyordu. Olguların %54,4'ü (n:56) erkekti ve yaş ortalaması 10,2 ($\pm 3,50$ yıl) idi. Risk faktörlerini haiz olmayan, 103 çocuktan oluşan kontrol grubunun ise %43,7'si (n:45) erkekti ve ortalama yaşları 10,0 ($\pm 4,04$ yıl) idi.

Bütün olgular yapısal özellikleri açısından karşılaştırıldığında VKİ, boy ve ağırlık değerleri olgu grubumuzda kısmen yüksek olmasına rağmen, tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. Çalışma grubundaki 2–6 yaş olguların oranı %15,5 (n:16), kontrol olguların oranı %19,4 (n:20). Yaşı 7–12 arasında olan çalışma grubundaki olguların oranı %58,3 (n:60), kontrol olgu %48,5 (n:50) idi. Ergenlik dönemindeki (13–18 yaş grubu) çalışma olgularının oranı %26,2 (n:27) ve kontrol olguları oranı %32,1 (n:33) idi.

Şişman (VKİ>30 kg/m²) çocuk oranı %2,9 (çalışma:%3,9, kontrol:%1,9) idi. Sistolik kan basıncının yüksek (>95 persentil) olma oranı %10,67 bulundu. Diyastolik kan basıncı ise %8,73 oranında yüksekti. (Tablo 2)

Tablo 2: Bütün olguların yapısal özelliklerinin karşılaştırılması

	Sayı	Vaka	Sayı	Kontrol	p
Yaş (Yıl)	103	10,2 (2,0-18,0)	103	10,0 (2,0-17,1)	0,769
Erkek	56	%54,4	45	%43,7	
Kız	47	% 45,6	58	%56,3	
Boy (cm)	103	137,7 (94-183)	103	134,6 (81-175)	0,316
Ağırlık (cm)	103	38,8 (15-95,5)	103	36,03 (10,7-84,5)	0,280
VKİ (kg/m ²)	103	20,5 (12,9-40)	103	18,3 (12,40)	0,162
Sist. (mm/Hg)	103	104,7 (80-140)	103	102,5 (100-134)	0,251
Diyast. (mm/Hg)	103	67,6 (40-90)	103	66,1 (50-85)	0,306
Toplam	103		103		

VKİ: Vücut kitle indeksi, Sist. : Sistolik, Diyast. : Diyastolik

Bütün olgular bağlamında AKŞ, LDL, Lp(a) ve cİMT değerleri arasında fark bulunamadı. Fakat total kolesterol ve HDL değerleri çalışma grubunda, trigliserid değeri ise kontrol grubunda istatistiksel olarak yüksek bulundu.

Kolesterol değeri yüksek (>200 mg/dl) olanların oranı %13,1 (çalışma:%19,4, kontrol:%6,8) bulundu. LDL değeri yüksek (>130 mg/dl) olma oranı çalışmamızda %11,8 (çalışma:%14,7, kontrol:%8,8) idi. TG yüksek (>200 mg/dl) değeri %3,9 (çalışma:%4,9, kontrol:2,9) bulundu. HDL düşük (<35 mg/dl) olma oranı %32,0 (çalışma:%14,6, kontrol:%50,5) ve Lp(a) yüksek (>30 mg/dl) olma oranı %13,1 (çalışma:%14,6, kontrol:%11,7) bulundu. C İMT >0,040 cm olma oranı %6,3 (çalışma:%9,7, kontrol: %2,9) bulundu. AKŞ'nin yüksek (>126 mg/dl) olma oranı %0,48 (çalışma grubunda yok, kontrol %0,9). Sigara içme oranı ise %2,9 bulundu. (Tablo 3)

Tablo 3: Bütün olguların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Sayı	Vaka	Sayı	Kontrol	p
A.K.Ş. (mg/dl)	103	86,5 (14-106)	103	87,1 (60-136)	0,719
Tot. Kol. (mg/dl)	103	165,6 (15,4-346)	103	148,9 (87-260)	0,006
TG (mg/dl)	103	76,6 (20-244)	103	95,0 (21-413)	0,011
LDL (mg/dl)	103	102,09 (37,4-272,6)	103	93,7 (9,5-204)	0,114
HDL (mg/dl)	103	50,01 (23,4-93)	103	37,05 (4,8-89,2)	0,001
Lp(a) (mg/dl)	103	25,78 (2,5-353)	103	24,06 (1,0-416,0)	0,767
c İMT (cm)	103	0,03582 (0,028-0,042)	103	0,03594 (0,031-0,044)	0,343
Sigara	103	3 (%2,9)	103	3 (%2,9)	
Toplam	103		103		

A.K.Ş. : Açlık kan şekeri, Tot. Kol. : Total kolesterol, TG: trigliserid, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, Lp(a): lipoprotein (a), c İMT: karotis intima-mediya kalınlığı

4.1. Cinsiyete Göre Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması

Kız çocuklarında çalışma ve kontrol olguları karşılaştırıldığında total kolesterol ve HDL değerleri çalışma grubu, TG değeri ise kontrol grubu lehine anlamlı olarak yüksekti.

Kız çocuklarında, çalışma grubunda kolesterol değeri yüksek olanların oranı %14,9, kontrol grubunda %6,9 bulundu. Erkeklerde oranlar sırasıyla, %23,2 ve %6,7 idi.

Kız çocuklarında TG'nin düşük olma oranı çalışma grubunda %95,7, kontrol grubunda ise %96,6 bulundu. Erkeklerde oranlar sırasıyla, %94,6 ve %97,8 bulundu.

Kız çocuklarında LDL değeri çalışma grubunda <130 mg/dl olan olguların oranı %91,2, kontrol grubunda %89,7 idi. Erkeklerde ise sırasıyla %80,0 ve %93,2 bulundu.

Kız çocuklarında HDL değeri yüksek olan çalışma grubundakilerin oranı %93,6, kontrol grubundakilerin oranı %53,6 idi. Erkeklerde ise sırasıyla %78,6 ve %43,9 bulundu.

Kız çocuklarında Lp(a) değeri <30 mg/dl olan çalışma olgularının oranı %85,1, kontrol grubunda %89,7 bulundu. Erkeklerde ise oranlar %85,7 ve %86,7 bulundu.

Kız çalışma grubunda yüksek AKŞ bulunamadı, kontrol olgularında 1 (%0,9) kişide 126 mg/dl'nin üzerinde değer vardı. Erkek olgularda bu değer üzerinde AKŞ yoktu.

Kız çalışma olgularında VKİ normal olanların oranı %85,1 ve şişman oranı %6,4 bulundu. Kontrol grubunda VKİ normal olanların oranı %91,4 iken şişman olgu bulunmamaktaydı. Erkeklerde çalışma grubunda bu oranlar sırasıyla %83,9 ve %1,8 bulundu. Kontrol grubunda ise sırasıyla, %84,4 ve %4,4 idi.

Kız çalışma olgularında c İMT değeri >0,040 cm olanların oranı %6,4, kontrol olgularında bu oran %3,4 idi. Erkeklerde ise oranlar sırasıyla, %10,7 ve %2,2 bulundu.(Tablo4)

Tablo 4: Cinsiyete göre risk faktörlerinin karşılaştırılması

	Kız					Erkek				
	Vaka Sayı	Vaka Ortalama	Kontrol Sayı	Kontrol Ortalama	p	Vaka Sayı	Vaka Ortalama	Kontrol Sayı	Kontrol Ortalama	p
Boy (cm)	47	134,87	58	133,12	0,665	56	140,19	45	136,63	0,457
Ağırlık (kg)	47	35,58	58	33,61	0,544	56	41,51	45	39,14	0,554
VKİ (kg/m2)	47	18,70	58	17,58	0,214	56	22,03	45	19,44	0,381
Sist. (mm/Hg)	47	104,04	58	101,90	0,353	56	105,27	45	103,29	0,530
Diyast.(mm/Hg)	47	67,65	58	64,94	0,167	56	67,7	45	67,62	0,981
AKŞ (mg/dl)	47	85,10	58	85,75	0,758	56	87,79	45	88,88	0,631
Tot.Kol.(mg/dl)	47	163,40	58	148,75	0,040	56	167,45	45	149,11	0,068
TG (mg/dl)	47	72,34	58	97,25	0,026	56	80,30	45	92,08	0,206
LDL (mg/dl)	47	96,03	58	92,21	0,560	56	107,16	45	95,79	0,173
HDL (mg/dl)	47	51,88	58	38,11	0,001	56	48,45	45	35,68	0,001
Lp(a) (mg/dl)	47	22,77	58	26,53	0,664	56	28,31	45	20,88	0,342
c IMT (cm)	47	0,03564	58	0,03581	0,773	56	0,03596	45	0,03611	0,811
Yaş (yıl)	47	9,99	58	10,06	0,921	56	10,3	45	10,02	0,645
Toplam	47		58			56		45		

VKİ: Vücut kitle indeksi, Sist. : Sistolik, Diyast. : Diyastolik, AKŞ: Açlık kan şekeri, Tot. Kol. : Total kolesterol, TG: trigliserid, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, Lp(a): lipoprotein (a), c IMT: karotis intima-mediya kalınlığı

Tüm çalışma grupları, çocukların beslenme alışkanlıklarını, fiziksel ve ruhsal gelişmelerini yansıtabileceği düşüncesiyle okul öncesi dönemi, ilköğretim dönemi ve ergenlik dönemi olarak 3 gruba ayrıldı. İlk grup 2–6 yaşları, ikincisi 7–12 ve son olarak da 13–18 yaşları arası olacak şekilde gruplar belirlendi.

4.2. Yaş Grubu 2–6 Olan Kız Ve Erkeklerde Risk Faktörlerinin Kontrol Grubuna Göre Karşılaştırılması:

Bu yaş grubundaki bütün olgularda, yaşa göre 95 persentil üzerinde sistolik tansiyon değeri olanların oranı %13,9 bulundu, diyastolik değerin 95 persentil üzerinde olma oranı ise %11,1 idi. AKŞ her iki cinsiyette de normal sınırlardaydı, yüksek kan şekeri olan olgu yoktu.

2–6 yaş arasındaki kız çocuklarında;

Risk faktörleri karşılaştırıldığında, yalnızca ağırlık ve boy değerleri çalışma grubunda kontrol grubundakilere göre anlamlı olacak şekilde yüksekti.

Kolesterol ve TG değerleri, çalışma grubundaki çocukların hiçbirinde eşik değer olan 200 mg/dl'den yüksek değilken kontrol grubundaki 1 (%9,1) çocukta bu değer aşılmıştı.

LDL için eşik değer 1 (%9,1) kontrol olgusunda aşılmış bulundu.

Olgu grubunda, riskin düşük kabul edildiği HDL>35 mg/dl, Lp(a)<30 mg/dl değerleri 7 çocuktan 6'sı (%85,7) tarafından karşılanıyordu. Aynı kriterler kontrol grubunda, HDL için 7 (%63,6), Lp(a) için 10 (%90,9) çocuk tarafından karşılanıyordu.

Bütün çocuklarda VKİ değerleri 25 kg/m²'den düşüktü ve c İMT, hiçbir çocukta 0,040 cm'den kalın değildi.

2–6 yaş arasındaki erkek çocuklarında;

Risk faktörleri kıyaslandığında, boy, sistolik basınç, AKŞ ve HDL değerleri olgu grubu lehine, TG ise kontrol grubunda yüksek olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlıydı.

Hem olgu, hem de kontrol grubunda kolesterol için eşik değeri aşan birer çocuk vardı. LDL'nin eşik değerini aşan ise yalnızca kontrol grubunda 1 kişiydi.

Olgu grubunun %66,7'sinde HDL yüksekken, kontrol grubunun %87,5'inin HDL değeri, eşik altına kalmıştı. Lp(a), yalnızca 1 (%11,1) kontrol olgusunda yüksekti, çalışma olgularında yüksek değer yoktu.

Bütün çocuklarda VKİ değerleri normal sınırlardaydı ve c İMT, hiçbir çocukta 0,040 cm'den kalın değildi. (Tablo 5)

Tablo 5: 2–6 yaş arası kız ve erkeklerde risk faktörlerinin kontrol grubuna göre karşılaştırılması

	Kız					Erkek				
	Vaka Sayı	Ortalama	Kontrol Sayı	Ortalama	p	Vaka Sayı	Ortalama	Kontrol Sayı	Ortalama	p
Boy (cm)	7	111,29	11	96,90	0,018	9	106,00	9	96,94	0,042
Ağırlık (kg)	7	19,50	11	14,00	0,011	9	17,65	9	15,61	0,232
VKİ (kg/m2)	7	15,72	11	14,53	0,257	9	16,09	9	16,46	0,690
Sist. (mm/Hg)	7	97,85	11	94,54	0,458	9	97,77	9	83,33	0,017
Diyast.(mm/Hg)	7	66,42	11	61,36	0,240	9	60,55	9	57,77	0,508
AKŞ (mg/dl)	7	87,28	11	77,27	0,056	9	88,95	9	81,33	0,038
Tot. Kol. (mg/dl)	7	153,14	11	149,09	0,524	9	146,33	9	143,89	0,626
TG (mg/dl)	7	58,42	11	105,09	0,389	9	63,00	9	100,33	0,040
LDL (mg/dl)	7	86,80	11	93,78	0,440	9	89,53	9	88,57	0,860
HDL (mg/dl)	7	51,85	11	39,70	0,135	9	47,22	9	31,53	0,015
Lp(a) (mg/dl)	7	24,17	11	45,85	0,112	9	13,87	9	18,38	0,507
c IMT (cm)	7	0,03329	11	0,03345	0,455	9	0,03467	9	0,03367	0,654
Toplam	7		11			9		9		

VKİ: Vücut kitle indeksi, Sist. : Sistolik, Diyast. : Diyastolik, AKŞ: Açlık kan şekeri, Tot. Kol. : Total kolesterol, TG: trigliserid, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, Lp(a): lipoprotein (a), c IMT: karotis intima-mediya kalınlığı

4.3. Yaş Grubu 7–12 Olan Kız Ve Erkeklerde Risk Faktörlerinin Kontrol Grubuna Göre Karşılaştırılması:

Bu yaş grubundaki olgularda, yaşa göre 95 persentil üzerinde sistolik tansiyon değeri olanların oranı %11,8 bulundu, diyastolik değerin 95 persentil üzerinde olma oranı ise %6,3 bulundu. AKŞ değeri her iki cinsiyette de normal sınırlardaydı, 1 (%0,9) kız kontrol olguda 110–126 mg/dl arasında bulundu.

7–12 yaş arasındaki kız çocuklarda;

Risk faktörleri karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunamadı. Fakat HDL, sınır p değerine sahipti (p=0,05).

Kolesterol değeri çalışma grubunun %14,3'ünde, kontrol grubunun ise %6,7'sinde yüksek bulundu. TG, çalışma grubunda 2 kişide (%7,1) yüksek bulunurken kontrol grubunda yüksek değer yoktu.

LDL, çalışma grubunda yine 2 kişide yüksekti, kontrol grubunda ise 3 çocukta (%10) yüksek değer bulundu.

HDL değeri çalışma grubundakilerin %96,4'ünde yüksek bulundu. Bu parametrenin yüksek olma oranı kontrol grubunda %55,2 idi.

Lp(a), %85,7 oranında çalışma grubunda eşik değerin altında bulundu, kontrol grubunda ise %86,7 idi.

VKİ değeri, çalışma grubunda 1 kişide 30 kg/m²'den fazlaydı, c İMT ise 1 kontrol olgusunda 0,040 cm'yi aşıyordu.

7–12 yaş arasındaki erkek çocuklarda;

Risk faktörleri kıyaslandığında, yalnızca HDL parametresi, çalışma grubu lehine istatistiksel anlamlılık ifade ediyordu.

Kolesterolün, çalışma ve kontrol gruplarında sınır değeri aşma oranı birbirine yakındı (%13,3 ve %10,0, sırasıyla). TG parametresinde, eşik değeri aşan çocuklar yalnızca çalışma grubundaydı (%9,4).

LDL'de eşik değeri aşma oranı çalışma ve kontrol gruplarında %29,0 ve %10,5 idi.

HDL, çalışma grubunun %81,2'sinde yüksekken, bu parametre kontrol grubunun %50'sinde yüksekti.

Lp(a) değeri 30 mg/dl altında olma oranı her iki grupta da aynıydı (%90,6 ve %90,0 sırasıyla).

VKİ, her iki grupta da 1 çocukta yüksek olarak bulundu (%3,1 ve %5,0, sırasıyla).

C İMT, yalnızca çalışma grubunda 0,040 cm'yi aşıyordu. Kontrol grubunda bu değeri aşan olgu yoktu. (Tablo 6)

Tablo 6: 7–12 yaş arası kız ve erkeklerde risk faktörlerinin kontrol grubuna göre karşılaştırılması

	Kız					Erkek				
	Vaka Sayı	Ortalama	Kontrol Sayı	Ortalama	p	Vaka Sayı	Ortalama	Kontrol Sayı	Ortalama	p
Boy (cm)	28	132,15	30	133,87	0,598	32	138,44	20	134,68	0,030
Ağırlık (kg)	28	30,23	30	31,14	0,730	32	38,93	20	36,77	0,609
VKİ (kg/m ²)	28	17,14	30	16,82	0,710	32	23,82	20	19,51	0,453
Sist. (mm/Hg)	28	101,61	30	100,77	0,760	32	105,00	20	104,25	0,824
Diyast.(mm/Hg)	28	64,82	30	64,73	0,969	32	67,18	20	69,25	0,544
AKŞ (mg/dl)	28	84,00	30	86,00	0,439	32	87,68	20	89,50	0,663
Tot. Kol. (mg/dl)	28	164,71	30	150,93	0,169	32	179,66	20	157,00	0,128
TG (mg/dl)	28	75,07	30	95,33	0,122	32	87,03	20	89,50	0,869
LDL (mg/dl)	28	94,50	30	90,88	0,713	32	114,89	20	105,94	0,485
HDL (mg/dl)	28	52,87	30	40,16	0,050	32	49,56	20	35,53	0,001
Lp(a) (mg/dl)	28	23,20	30	22,62	0,932	32	19,22	20	17,22	0,427
c İMT (cm)	28	0,03543	30	0,03603	0,416	32	0,03619	20	0,03620	0,989
Toplam	28		30			32		20		

VKİ: Vücut kitle indeksi, Sist. : Sistolik, Diyast. : Diyastolik, AKŞ: Açlık kan şekeri, Tot. Kol. : Total kolesterol, TG: trigliserid, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, Lp(a): lipoprotein (a), c İMT: karotis intima-mediya kalınlığı

4.4. Yaş grubu 13–18 olan kız ve erkeklerde risk faktörlerinin kontrol grubuna göre karşılaştırılması:

Bu yaş grubundaki olgularda, yaşa göre 95 persentil üzerinde sistolik kan basıncı değeri olanların oranı %7,7 bulundu, diyastolik kan basıncı değerinin 95 persentil üzerinde olma oranı ise %11,7 bulundu. AKŞ her iki cinsiyette de normal sınırlardaydı; 1 (%1,7) erkek kontrol olguda 110–126 mg/dl arasında, 1 (%1,7) kız kontrol olgusunda >126 mg/dl bulundu.

13–18 yaş arasındaki kız çocuklarında;

Risk faktörleri karşılaştırıldığında total kolesterol ve HDL, çalışma olgularında istatistiksel olarak yüksekti.

Kolesterol değeri, çalışma grubunda %25 oranında, kontrol grubunda ise %5,9 oranında yüksekti. TG ise yalnızca 1 kontrol olgusunda yüksekti.

LDL, her iki grupta da 2 olguda eşik değerin üzerindeydi (%16,7 ve %11,8, sırasıyla).

HDL değeri çalışma grubunun %91,7'sinde 35 mg/dl'nin üzerindeyken bu oran kontrol grubunda, %43,8 idi.

Lp(a), çalışma ve kontrol gruplarında sırasıyla, %83,3 ve %94,1 oranında 30 mg/dl'nin üzerindeydi.

VKİ, çalışma grubunda 3 olguda (%25) 30 kg/m²'yi geçiyordu, kontrol grubunda ise tüm olgular bu değerin altındaydı.

C İMT değeri çalışma grubunda 3 kişide (%25), kontrol grubunda ise 1 kişide (%5,9) 0,040 cm'den kalın ölçülmüştür.

13–18 yaş arasındaki erkek çocuklarında;

Risk faktörleri karşılaştırıldığında yalnızca Lp(a) değeri çalışma grubunda anlamlı düzeyde yüksekti.

Çalışma grubunda 2 kişide (%13,3) kolesterol ve LDL değerleri yüksek bulundu. Hiçbir kontrol olgusunda yüksek kolesterol ve LDL değeri yoktu.

TG, yalnızca 1 (%6,2) kontrol olgusunda yüksekti.

HDL değeri çalışma grubunda %80 olguda yüksekken kontrol grubunda ise bu değer %53,3 bulundu.

Lp(a), çalışma grubunda 10 olguda (%66,7), kontrol grubunda ise 13 olguda (%81,2) eşik değer olan 30 mg/dl'nin altında bulundu.

VKİ, çalışma grubundaki tüm olgularda düşükken 1 kontrol olgusunda 30 kg/m²'yi aşıyordu.

C İMT, 3 çalışma olgusunda (%20) ve 1 kontrol olgusunda (%6,2) 0,040 cm'yi aşan değerdeydi. (Tablo 7)

Tablo 7:13–18 yaş arası kız ve erkeklerde risk faktörlerinin kontrol grubuna göre karşılaştırılması

	Kız					Erkek				
	Vaka Sayı	Ortalama	Kontrol Sayı	Ortalama	p	Vaka Sayı	Ortalama	Kontrol Sayı	Ortalama	p
Boy (cm)	12	155,00	17	155,24	0,982	15	164,43	16	161,39	0,513
Ağırlık (kg)	12	57,46	17	50,64	0,223	15	61,32	16	55,36	0,304
VKİ (kg/m2)	12	24,06	17	20,90	0,184	15	21,79	16	21,04	0,220
Sist. (mm/Hg)	12	113,33	17	108,65	0,236	15	110,33	16	113,31	0,573
Diyast.(mm/Hg)	12	75,00	17	67,64	0,154	15	73,00	16	71,12	0,670
AKŞ (mg/dl)	12	86,41	17	90,82	0,297	15	87,13	16	92,37	0,233
Tot.Kol.(mg/dl)	12	166,33	17	144,65	0,041	15	154,07	16	142,19	0,767
TG (mg/dl)	12	74,08	17	95,68	0,278	15	76,33	16	90,68	0,440
LDL (mg/dl)	12	104,98	17	93,53	0,191	15	101,25	16	87,17	0,782
HDL (mg/dl)	12	49,58	17	33,47	0,001	15	46,80	16	38,20	0,058
Lp(a) (mg/dl)	12	20,93	17	20,94	0,894	15	56,34	16	26,87	0,033
c IMT (cm)	12	0,03750	17	0,03694	0,501	15	0,03987	16	0,03738	0,659
Toplam	12		17			15		16		

VKİ: Vücut kitle indeksi, Sist. : Sistolik, Diyast. : Diyastolik, AKŞ: Açlık kan şekeri, Tot. Kol. : Total kolesterol, TG: trigliserid, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, Lp(a): lipoprotein (a), c IMT: karotis intima-mediya kalınlığı

4.5. Vücut Kitle İndeksi'nin Risk Gruplarına Göre Karşılaştırılması

Vücut kitle indeksi üç seviyeye ayrımlandı. İlki <25 kg/m2, normal, 25–30 kg/m2 arası olanlar kilolu (overweight), ve üçüncü olarak >30 kg/m2 ise şişman olarak kabul edildi.

Sistolik kan basıncı kontrol grubundaki VKİ değeri arttıkça daha yüksek bulundu, çalışma olgularımızda ise VKİ 25–30 kg/m2 olan grupta daha yüksekti.

Diyastolik kan basıncı çalışma grubunda VKİ 25–30 kg/m2 olanlarda daha yüksek bulundu, kontrol grubunda 25 kg/m2 değerinden sonra sabit seyretmekteydi.

VKİ <25 kg/m2 olanlarda;

Her iki grup kıyaslandığında, total kolesterol ve HDL, çalışma grubu lehine, TG düzeyi ise kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu.

Kolesterol düzeyi çalışma grubundaki olgularda <200 mg/dl olma oranı %81,6 idi ve <170 mg/dl oranı ise %62,1 bulundu. Kontrol grubunda bu oranlar sırasıyla, %93,4 ve %81,3 bulundu.

TG değerinin yüksek olma oranı çalışma grubunda ancak %5,7 idi ve kontrol grubunda bu değer, benzer olarak %3,3 bulundu.

LDL'nin yüksek olma oranı %11,6 iken <110 mg/dl oranı %72,1 idi. Kontrol grubunda bu oranlar %7,8 ve %77,8 şeklinde sıralanmaktadır.

HDL>35 mg/dl olanların oranı çalışma grubunda %83,9 ve Lp(a)<30 mg/dl oranı %83,9 bulundu. Aynı parametreler kontrol grubunda sırasıyla %51,2 ve %90,1 idi.

C İMT, çalışma grubunda %5,7 oranında >0,040 cm ölçüldü, kontrol grubunda ise bu değer, %1,1 idi.

VKİ 25–30 kg/m2 olanlarda;

Çalışma grubunda HDL değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.

Kolesterol değeri çalışma olgularının %25'inde >200 mg/dl'nin üzerindeydi. Kontrol grubunda bu değer, %6,6 oranında bulundu.

TG düzeyi çalışma ve kontrol gruplarındaki tüm olgularda 200 mg/dl altındaydı.

LDL değeri çalışma grubunda, olguların %25,0'ında yüksekti. Kontrol grubunda bu değer, %20,0 oranında bulundu.

HDL>35 mg/dl olanların oranı çalışma grubunda %91,7 ve Lp(a)<30 mg/dl oranı %100 bulundu. Aynı parametreler kontrol grubunda sırasıyla %33,3 ve %80,0 bulundu.

C İMT çalışma grubunda, 2 kişide (%16,7) >0,040 cm ölçüldü, kontrol grubunda ise, yine 2 kişide (%20,0) ölçüldü.

VKİ >30 kg/m2 olanlarda;

Çalışma grubunda HDL, kontrol grubunda ise AKŞ anlamlı olarak yüksekti.

Yüksek kolesterol değeri çalışma grubundaki 4 olgudan 1'inde (%25) vardı, kontrol grubunda yüksek kolesterol değeri olan olgu yoktu.

TG seviyesi çalışma ve kontrol olgularının bütününde 170 mg/dl'nin altında idi.

Çalışma grubundaki 4 olgudan 2'sinde (%50) LDL değeri 130 mg/dl'yi aşıyordu. Kontrol grubunda ise yüksek LDL değeri bulunamadı.

Çalışma grubundaki 4 olgunun tümünde HDL değeri yüksek ve 3'ünde (%75) Lp(a) değeri düşük bulundu. Kontrol grubunda ise her ikisi için değerler 2 olgunun 1'i olacak şekilde %50 bulundu.

C İMT değeri, çalışma grubundaki 4 olgudan 3'ünde >0,040 cm bulundu. Aynı kalınlıkta ölçülen kontrol olgu yoktu. (Tablo 8)

Tablo 8: Vücut Kitle İndeksinin Risk Faktörlerine Göre Kıyaslanması

	Vücut Kitle İndeksi (VKİ)								
	Vaka	(<25) kontrol	p	Vaka	(25-30) kontrol	p	Vaka	(>30) kontrol	p
Yaş (Yıl)	9,73	9,61	0,833	12,65	13,42	0,498	13,00	12,7	0,892
Erkek	47 (%83,9)	38 (%84,4)		8 (%14,3)	5 (%11,1)		1 (%1,8)	2 (%4,4)	
Kız	40 (%85,1)	53 (%91,4)		4 (%8,5)	5 (%8,6)		3 (%6, 4)	0 (%0)	
Boy (cm)	135,77	132,31	0,304	150,13	153,14	0,644	144,00	149,00	0,735
Ağırlık (cm)	34,68	32,18	0,282	60,77	62,99	0,692	62,72	76,25	0,562
VKİ (kg/m2)	17,61	17,13	0,288	27,00	26,57	0,538	34,22	35,00	0,572
Sist. (mm/Hg)	102,41	100,81	0,419	119,58	114,00	0,156	110,00	122,00	0,417
Diyast. (mm/Hg)	65,68	65,09	0,704	80,41	74,00	0,095	72,50	73,00	0,961
A.K.Ş. (mg/dl)	86,26	85,86	0,806	88,66	96,40	0,134	86,75	98,00	0,032
Tot. Kol. (mg/dl)	162,49	146,73	0,007	188,33	164,60	0,447	165,00	169,50	0,904
TG (mg/dl)	70,93	94,83	0,031	117,67	92,60	0,174	78,50	114,50	0,183
LDL (mg/dl)	98,15	91,51	0,183	124,01	113,00	0,640	121,85	109,00	0,640
HDL (mg/dl)	50,28	37,26	0,001	47,89	35,10	0,040	50,50	37,20	0,021
Lp(a) (mg/dl)	26,84	23,94	0,663	18,86	23,88	0,412	23,37	30,50	0,475
c IMT (cm)	0,0390	0,0350	0,350	0,0380	0,0384	0,684	0,0397	0,0385	0,069
Toplam	87	91		12	10		4	2	

VKİ: Vücut kitle indeksi, Sist. : Sistolik, Diast. : Diyastolik, A.K.Ş. : Açlık kan şekeri, Tot. Kol. : Total kolesterol, TG: trigliserid, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, Lp(a): lipoprotein (a), c IMT: karotis intima-mediya kalınlığı

4.6. Kolesterol Değerlerinin Risk Faktörlerine Göre Karşılaştırılması

Kolesterol, üç seviyeye göre ayrımlandı. İlki <170 mg/dl olarak normal değerler, 170–200 mg/dl arası sınır değerleri, >200 mg/dl olanlar ise yüksek değerler olarak belirlendi.

Kolesterol değeri <170 mg/dl olan olgularda;

HDL değeri çalışma grubu, TG değeri ise kontrol grubu lehine anlamlı olarak yüksekti. Diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı değerler yoktu.

Düşük kolesterol değeri, çalışma ve kontrol gruplarının her ikisinde de en sık 6–12 yaş grubunda görülmüştür (%52,4 ve %44,4 sırasıyla).

TG ve LDL değerleri çalışma grubunda %98,4 oranında düşük bulundu. Kontrol grubunda TG'nin düşük olma oranı %96,3 idi ve hiçbir olguda LDL değeri yüksek değildi.

HDL değeri çalışma grubunun %79,4'ünde eşik değerin üzerinde bulundu; fakat kontrol grubunda bu değer, %42,1 idi.

Lp(a) değeri çalışma ve kontrol gruplarının her ikinde de %88,9 bulundu.

C İMT değeri çalışma grubunun %93,7'sinde, kontrol grubunun ise %97,5'inde 0,040 cm'den ince ölçülmüştür.

VKİ 25 kg/m²'den düşük olma oranı çalışma grubunun %85,7'sinde, kontrol grubunun ise %91,4'ünde bulundu.

Kolesterol değeri 170–200 mg/dl arasında olanlarda;

Çalışma grubunda HDL değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti.

TG, çalışma grubunun %95'inde, kontrol grubunun ise bütününde 200 mg/dl'nin altındaydı.

LDL, çalışma grubunda %95,0, kontrol grubunda ise %85,7 oranında düşük bulundu.

HDL, çalışma grubunun %95,0'ında 35 mg/dl'nin üzerinde ve Lp(a), %85,0 oranında 30 mg/dl'nin altındaydı. Bu değerler kontrol grubunda sırasıyla, %73,3 ve %93,3 idi.

C İMT değeri çalışma grubunda %90,0 oranında 0,040 cm'in altında ölçülmüşken, kontrol grubunda bu oran, %93,3 bulundu.

VKİ <30 kg/m² olma oranı çalışma grubunda %95,0 idi ve kontrol grubunda da bu oran, yakın olarak %93,3 bulundu.

Kolesterol değeri >200 mg/dl üzerinde olanlarda;

Çalışma ve kontrol grupları arasında, bütün parametreler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değeri bulunamadı.

TG değeri çalışma grubunun %15'inde 200 mg/dl'nin üzerinde iken kontrol grubunda TG için eşik değeri aşan olgu yoktu.

LDL değeri çalışma grubunun %65'inde ve kontrol grubunun %100'ünde eşik değeri olan 130 mg/dl'nin üzerindeydi.

HDL eşik değeri aşan ve Lp(a) eşik değerinin altında kalan çalışma grubundaki olgu oranı sırasıyla, %95,0 ve %75,0 bulundu. Kontrol grubunda ise sırasıyla, %83,3 ve %71,4 idi.

C İMT değeri çalışma grubunda %20 olguda 0,040 cm üzerindeyken, bu değerin üzerinde ölçülen kontrol olgu bulunmamaktaydı.

VKİ<25 kg/m² olan çalışma grubundaki olgu oranı %80 bulundu, bu değeri kontrol grubunda %85,7 idi. (Tablo 9)

Tablo 9: Kolesterol değerinin risk faktörlerine göre karşılaştırılması

	Kolesterol								
	Vaka	(<170) kontrol	p	Vaka	(170-200) kontrol	p	Vaka	(>200) kontrol	p
Yaş (Yıl)	10,02	10,11	0,897	9,89	10,02	0,902	11,08	9,38	0,262
Erkek	33 (%58,9)	35 (%77,8)		10 (%17,9)	7 (%15,6)		13 (%23,2)	3 (%6,7)	
Kız	30 (%63,8)	46 (%79,3)		10 (%21,3)	8 (%13,8)		7 (%14,9)	4 (%6,9)	
Boy (cm)	136,13	133,59	0,522	138,02	142,89	0,466	142,66	129,36	0,117
Ağırlık (cm)	36,37	34,26	0,484	40,58	46,23	0,420	44,70	34,60	0,179
VKİ (kg/m2)	20,59	17,84	0,192	19,51	21,43	0,299	21,27	18,34	0,194
Sist. (mm/Hg)	103,57	100,69	0,223	105,75	111,47	0,200	107,25	104,29	0,579
Diast. (mm/Hg)	67,06	65,04	0,254	68,25	72,06	0,333	69,00	65,71	0,536
A.K.Ş. (mg/dl)	87,40	87,17	0,892	87,35	90,60	0,248	83,15	79,14	0,592
Tot. Kol. (mg/dl)	136,16	135,26	0,817	184,40	182,60	0,547	239,55	234,57	0,790
TG (mg/dl)	67,36	94,53	0,020	78,25	97,40	0,190	104,40	94,71	0,717
LDL (mg/dl)	79,85	84,24	0,210	110,78	113,49	0,727	163,41	161,81	0,939
HDL (mg/dl)	46,56	34,00	0,001	55,76	45,66	0,041	55,15	53,84	0,929
Lp(a) (mg/dl)	18,64	24,05	0,379	38,19	19,82	0,364	35,86	33,25	0,883
c IMT (cm)	0,0351	0,0356	0,324	0,0361	0,0372	0,315	0,0380	0,0370	0,069
Toplam	63	81		20	15		20	7	

VKİ: Vücut kitle indeksi, Sist. : Sistolik, Diast. : Diastolik, A.K.Ş. : Açlık kan şekeri, Tot. Kol. : Total kolesterol, TG: trigliserid, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, Lp(a): lipoprotein (a), c IMT: karotis intima-mediya kalınlığı

5. TARTIŞMA

Ateroskleroz, günümüzde en sık morbidite ve mortalite sebebi olan miyokard enfarktüsü, inme gibi ciddi iskemik hastalıklara yol açan bir süreci tanımlar. Klinik sonuçları erişkin dönemde görülmekle birlikte çocukluk çağında sürecin başlaması, birçoğu düzeltilebilir risk faktörleri sebebiyle önleyici sağlık politikaları geliştirilmesi için gerekli fırsatı sağlamakta ve hekimlere bazı yükümlülükler getirmektedir. Aterosklerozun sebep olduğu klinik durumların sıklığı ve üzücü sonuçları, dikkatleri yaklaşık bir yüzyıl önce bu hastalığa çevirmiştir. Son çeyrek yüzyılda fizyopatogenezinin anlaşılması ile yeni risk faktörlerinin tanımlanmasına rağmen esas ilgiyi, uzun süredir epidemiyolojik çalışmalar ile ortaya konan ve sevindirici olarak birçoğunun değiştirilebilir olduğu çeşitli risk faktörleri çekmektedir. Yaş, cinsiyet, ailesinde erken iskemik hastalık öyküsünün olması, ailesel hiperkolesterolemi gibi monogenetik geçişin olduğu hastalıklar değiştirilemez risk faktörlerindendir. Obezite, hiperlipidemi, diyabet, sigara tiryakiliği, hareketsiz yaşam ise çocukluk çağında edinilen beslenme ve yaşam alışkanlıkları ile ortaya çıkabilen değiştirilebilir risk faktörlerindendir. (Tablo 1) Bu, risk faktörlerine sahip kişilere bilgi verip erken tedavi uygulama bireysel önlem olarak kabul edilebilir; fakat yazılı/görsel basın veya okulda öğretmenler vasıtasıyla topluma erişilebilen ortamlarda koruyucu/kaçınıcı alışkanlıkların kazandırılması ise toplumsal önlem olarak bahsedilmeye değerdir.

Ateroskleroz, küçük çocukluktan itibaren başlamakta, risk faktörlerinin varlığına göre genç erişkinlik döneminde ilerlemesi oldukça hızlanmaktadır. Bogalusa Kalp Çalışması (75) ve daha geniş (3000) vaka serisi ile PDAY (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth) çalışma grubunun (76) trafik kazası, intihar gibi kardiyak hastalıklar dışı sebeplerden vefat eden kişilerde yaptıkları otopsi çalışmalarında, aterosklerotik lezyonların, HDL harici yağ parçacıkları, hipertansiyon, kan şekeri yükseklikleri, şişmanlık ile müsbet ilişkili oldukları bulunmuşken HDL değeri ile menfi ilişki tesbit edilmiştir. Bu çalışmalarda, aterosklerotik lezyonların yaşla birlikte arttığı ve VKİ, HBGA1c, kan basıncı yüksekliği ile sigara içmenin, aterosklerotik lezyonları daha belirgin kıldığı bulunmuştur.

Ailesinde erken yaşta kalp krizi geçirme veya hiperlipidemi öyküsü olan çocukların, olmayanlarla kıyaslandığı birçok çalışmada, yapısal/laboratuvar ve görüntölme yöntemlerinin incelenmesi ile risk faktörlerinde belirgin yükseklikler tesbit edilmiştir (77-80). Bu sebeple, Amerikan Pediatri Akademisi, iki yaşından büyük, ailesinde erken miyokard enfarktüsü, ya da bu şüpheyile anjio gibi girişimsel işlemlere gereksinim duyulanlar veya serum lipid düzeyi 240

mg/dl'nin üzerinde olanlar veya hikâyesinde bu risk faktörlerine yönelik güvenilir bilgi veremeyip hekimin tetkik etmeyi uygun bulduğu ebeveynin çocuklarının, risk faktörleri açısından taranmasını önermektedir (45).

Ateroskleroz gelişiminde en temel risk faktörü hiperkolesterolemi ve lipid fraksiyonlarının düzeylerindeki bozukluktur. Goldstein, 40 yaşın altındaki erkek ve 50 yaşın altındaki kadınlarda MI geçirenlerin %60'ında serum lipid anormalliği tespit etmiştir (81). PDAY çalışmasında, 15 yaşında, serum total kolesetrol düzeyi 140–200 mg/dl arasında olan kişilerin aorta alanlarının %25, >200 mg/dl olanların ise %50'sinde yağlı çizgilenmeler tespit edilmiş ve LDL seviyesinde 50 mg/dl artışın, aterosklerotik plak gelişiminde %70 oranında risk artımı meydana getirdiği bulunmuştur (76).

Literatürde çocukluk çağında yapılan çalışmalarda kolesterol değerleri 163,00 mg/dl ile 191,94 mg/dl arasında bildirilmiştir (82-86). Ülkemizde, Ankara'dan bildirilen risk faktörlerine sahip olmayan poliklinik hastalarında yapılan tarama çalışmasında ise ortalama kolesterol değeri 142,0±26,8 mg/dl bulunmuştur (87). İtalya'da, ailesinde erken yaşta kalp krizi geçirenlerin çocuklarında bildirilen kolesterol değeri, çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla, 166 mg/dl ve 158 mg/dl'dir (79). Çalışmamızdaki değerler ise sırasıyla 165,60 ±50,17 mg/dl, 148,90±34,30 mg/dl tesbit edildi. (Tablo 3)

Çalışma ve kontrol olgularının sırasıyla %19,4 ve %6,8'inde kolesterol yüksekliği vardı ve her iki cinsiyette de çalışma olgularında belirgin şekilde yüksekti. Bu oranlar yukarıda bildirilen çalışmalarda %11,0-%18,9 arasında bulunmuştur (82,83,86). Ankara'daki taramada %2, (87) Hırvatistan'da yapılan bir çalışmada risk faktörüne sahip çocuklarda bildirilen oran ise %5,87 idi (88). Çalışmamızda, kolesterol değerleri erkeklerde 7–12 yaş grubunda yüksekti, kızlarda ise yaş arttıkça yükselmekteydi. (Tablo 5,6,7) Galiçya'lı 5-18 yaş arasındaki çocukların taranmasında erkeklerde yaş arttıkça değer düşmekteydi, kızlarda ise ergenlik çağında daha yüksekti (82).

Çocukluk çağında yapılan taramalarda LDL değerleri literatürde, 103,44–135,90 mg/dl arasında bildirilmiştir (82,85,89). Ankara'daki taramada 82,80 mg/dl bulunmuştu (87). Ailesinde erken yaşta miyokard enfarktüsü geçirme öyküsü olan, farklı iki ülkede yapılmış çalışmalarda çocuklarda bildirilen LDL değerleri 97,1 mg/dl (79) ve 186 mg/dl (90) idi. Çalışmamızda ise LDL ortalama değerleri çalışma grubunda 102,09±43,48 mg/dl ve kontrol grubunda 93,70±30,39 mg/dl idi. (Tablo 3)

Çalışma ve kontrol olgularımızın sırasıyla %14,7 ve %8,8'inde yüksek LDL değeri bulundu. Bu oranlar çeşitli yayınlarda %8,5-%18,1 bildirilmişti (79,82). LDL ortalama değerleri bütün olgular ele alındığında erkekler lehine yüksekti, Galiçya'lı çocuklarda tersi olarak kızlarda daha yüksekti (82). LDL değerinin cinsiyet ve yaşa göre dağılımları ve Galiçya'lı çocuklarla karşılaştırılması, kolesterol değerlerimizdeki gibi idi (82).

Yüksek TG'nin ateroskleroz gelişimi için tek başına etkisinin olmadığı, diğer lipid fraksiyonlarındaki bozukluklarla birlikteyken risk artımı meydana getirebileceği ifade edilmektedir (91). TG, taramalarda 29,36 mg/dl'den 91,81 mg/dl'ye değişen değerlerde bildirilmiştir (82,83,85,87). İtalya'da, risk faktörüne sahip çocuklarda yapılmış çalışmadaki değer 87,70 mg/dl bulunmuştur (79). TG değeri çalışma grubunda $76,60 \pm 49,20$ mg/dl ve kontrol grubunda $95,00 \pm 53,43$ mg/dl idi. (Tablo 3) TG ortalama değerleri çalışma grubunda erkeklerde yüksekti. Kontrol grubunda ise kızlarda TG değeri kısmen yüksekti. Yüksek TG değeri tüm olguların %3,9'unda vardı. Hırvatistan'dan risk faktörüne sahip çocuklarda bildirilen çalışmada ise yüksek TG oranı %0,7 idi.

HDL, ateroskleroz sürecini tersine çevirebilmede bir işlev görür (6). Düzeyi, özellikle sigara içen bireylerde daha düşük ölçülmektedir ve kilo verme, düzenli fiziksel aktivitede bulunma ve sigaranın terkedilmesiyle artmakta olduğu bildirilmiştir (92,93). Literatürde 43,49 mg/dl ile 55,00 mg/dl arasında bildirilen HDL değerleri vardır (82,83,85,87,89). Risk faktörüne sahip çocuklarda yapılan bir çalışmada, HDL değeri 50,80 mg/dl bildirilmiştir (79). Bu değerler çalışma grubunda $50,01 \pm 13,42$ mg/dl ve kontrol grubunda ise $37,05 \pm 13,98$ mg/dl bulundu. (Tablo 3)

Çalışmamızdaki olgu ve kontrol gruplarında sırasıyla %4,6 ve %51,5'inde düşük HDL değeri bulundu. Düşük HDL düzeyi değişik çalışmalarda %6,0-%6,5 arasında bulunmuştu (82,94). Risk faktörüne sahip çocuklarda Hırvatistan'dan bildirilen çalışmada düşük HDL oranı %21,49 idi (88). HDL ortalama değerleri bütün olgular ele alındığında ve çalışma olgularında kızlar lehine kısmen yüksekti. Galiçya'lı çocuklarda da kızlarda yüksekti (82). Çalışmamızda kontrol olgularında 2–6 ve 7–12 yaş grubunda kızlarda, 13–18 yaş grubunda erkeklerde yüksekti. Galiçya'lı çocuklarda erkeklerde yaş atıkça değer düşmüş, kızlarda ise ergenlikte arttığı bildirilmiştir (82).

Ateroskleroz sürecinin tetiklenmesi ve ilerlemesinde etkili olduğu kabul edilen (95,96) Lp(a)'nın düzeyi, çevresel faktörlerin etkisinden daha çok bireyin genetik özellikleri ile etkilenmektedir (21). Kendi düzeyinin tek başına düşürülmesinden ziyade LDL ile birlikte

düşürülmesi ateroskleroz gelişiminin önlenmesinde daha önemli olduğu bildirilmektedir. Lp(a) ortalama değeri çalışma grubunda ve kontrol grubunda eşik değerin altındaydı (25,78 mg/dl ve 24,06 mg/dl, sırasıyla). (Tablo 3) Literatürde de risk faktörlerine sahip çocuklarda, çalışmamızdaki olguların sonuçlarına yakın değerler bildirilmiştir (79,90).

Çalışma ve kontrol olgularımızın her ikisinde de ortalama lipid değerleri normal sınırlardaydı ve okul çağına ulaşan çocuklarda belirgin yükselme eğilimindeydi. Ebeveynlerden bağımsızlaşmanın olduğu okul çağı çocuklarında ‘fast-food’ tarzı bol kalorili ve yağ oranı fazla gıdaların tüketilme ihtimali bu sonuca sebep olmuş olabilir. Çalışmamızda kolesterol ve LDL değerleri literatürle uyumlu ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde çalışma olgularında; TG ile HDL değerleri ise tersi olarak kontrol olgularında yüksekti. HDL’nin kontrol olgularında belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekliği izah edilemedi.

Çocuklarda şişmanlık ile serum total kolesterol, LDL, Lp(a) değerleri arasında müsbet, HDL değerleri arasında menfi ilişki gösterilmiştir (93,97) ve bir çalışmada VKİ’nin serum lipid değerlerinin tahmini için yeterli bir gösterge olduğu iddia edilmiştir (98). Ülkemizde Çiftçi ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada obezitesi olan çocukların ailelerinde, obezitesi olmayanlara göre ateroskleroz hikâyesi, diyabet ve hipertansiyon oranları belirgin yüksek bulunmuştur (99).

Çalışmamızda VKİ değeri olgu grubunda $20,51 \pm 4,52$ kg/m², kontrol grubunda ise $18,39 \pm 4,64$ kg/m² bulundu. (Tablo 2) Yüce ve ark. 7–13 yaşları arasında 1411 çocukta ortalama VKİ değerini 18,47 bulmuşlardı (100). Her iki cinsiyette de olgu grubunda, kontrol grubuna göre yüksek bulundu, ancak istatistiksel olarak belirgin değildi. Erkeklerde 7–12 yaş grubunda daha yüksek VKİ değeri varken kızlarda yaş arttıkça VKİ artıyordu ve 13–18 yaş grubunda daha büyük VKİ değeri vardı.

Çalışmamızda şişman olma oranı, İstanbul’da Yüce ve ark.’nın yaptıkları çalışmadaki şişmanlık oranından (kız %9,54, erkek %12,3, genel %10,8) daha düşük (kız %2,9, erkek %3,0, genel %2,9) bulundu (100). Bu oran 1993 yılında gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmada, ülkemizden bildirilen (%2,2) değere yakındı (101). 2–6 yaş grubunda şişman olgu yoktu. Kızlarda daha çok 13–18 yaş grubunda (%10,3), erkeklerde ise 6 yaşından büyük çocuklarda (%3,8) şişman olma oranı yüksekti. ABD’den bildirilen bir çalışmada 2–5 yaşında şişman çocuk oranı %10,4 ve 6–11 yaşları arasında ise %15,3 bulunmuştur (102). Bir başka çalışmada ergenlik döneminde şişmanlık oranı %20 bildirilmiştir (103).

Şişman çocukların %16,7'sinde kolesterol, %33,3'ünde LDL, %33,3'ünde Lp(a) yüksekliği ve %16,7'sinde HDL düşüklüğü bulundu. (Tablo 8) Çiftçi ve ark.'nın 5–18 yaş arası 87 çocukta yaptıkları çalışmada ise şişman çocukların %24,1'inde kolesterol yüksekliği, %25,8'inde TG yüksekliği, %5,1'inde LDL yüksekliği ve %3,4'ünde ise HDL düşüklüğü saptamışlardır (99). Şişman çocuklardaki lipid fraksiyonlarının zayıf çocuklara göre hem daha yüksek değerlerde olması, hem de normal değerlerin üzerinde olma oranının yüksek olması sebebiyle kilo vermenin, bireysel ve toplumsal bazda özendirilmesinin, teşvik edilmesinin önemi göstermektedir.

Hipertansiyon, aterosklerotik lezyonların gelişimi için temel risk faktörlerindendir. Aterosklerotik plakların izole sistolik hipertansiyonu olan kişilerde olmayanlara göre %12 oranında daha fazla görülmekte olduğu tesbit edilmiştir (104). Çocukluk çağında sebebi saptanabilir hastalıklara bağlı gelişme ihtimali daha fazladır ve araştırılmayı hak etmektedir. Ancak erişkinlikteki temel sebep olan esansiyel hipertansiyon, çocukluk çağında da görülebilmekte, hatta erişkin döneme taşındığı ifade edilmektedir (105,106).

Çalışmamızda olgu grubunda ortalama sistolik kan basıncı $104,71 \pm 11,98$ mmHg, diyastolik $67,66 \pm 12,00$ mmHg bulundu, kontrol grubunda bu değerler sırasıyla, $102,50 \pm 15,31$ mmHg ve $66,11 \pm 9,57$ mmHg ölçüldü. (Tablo 2) Muntner ve ark.'nın (107) çocukluk çağında yaptıkları bir çalışmada bu değerlere yakın değerler tesbit edilmiş ve erkeklerde daha yüksek kan basıncı ölçülmüştür. Çalışmamızda da erkeklerde ölçülen kan basıncı daha yüksek bulundu ve aynı çalışmayla paralel olarak yaş arttıkça her iki cinsiyette, 7–12 yaş kız çalışma grubunda ölçülen diyastolik değerdeki kısmi yükseklik istisna edilirse, kan basıncı değerlerinin yükseldiği bulundu.

Ülkemizde değişik yerlerde yapılan kan basıncı taramalarında, çocukluk çağında hipertansiyon oranları %6,25-%12,30 bulunmuştur (26,108,109). Yakın bir zamanda, Yüce ve ark.'nın okul çağındaki çocuklarda yaptıkları bir taramada sistolik kan basıncını 95 persentil üzerinde ölçme oranı %14,30, diyastolik basıncını 95 persentil üzerinde ölçme oranı %4,70 bulunmuştu (100). Çalışmamızda ise bu değerler sırasıyla, %10,67 ve %8,73 bulundu. Sistolik kan basıncının 95 persentil üzerinde olma oranı yaş arttıkça azalmaktaydı. Diyastolik kan basıncının yüksek olma oranı ise 7–12 yaş grubunda diğer yaştaki çocuklara göre daha az bulundu. Küçük yaşlarda, 95 persentil üzerinde kan basıncı ölçülme oranının daha büyük bulunması, ölçüm esnasındaki korku, heyecan, merak gibi psikolojik faktörlere bağlı olabilir. Nitekim Sorof ve ark. ergenlik yaş grubundaki çocuklarda bile, bir hafta arayla yaptıkları üç

ölçümün sonucunda hipertansiyon oranının %19,4'ten %4,5'e gerilediğini tesbit etmişlerdir (103).

VKI'ye göre obez olarak sınıflandırılan çocuklarda sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri daha zayıf olanlara göre yüksek tesbit edilmiştir (99,100). Çalışmamızda VKİ'nin 25 kg/m²'den daha düşük olmasının normal kan basıncı değerleri için daha güvenli olabileceği tesbit edildi. Bu sebeple diyet yapma ve kilo vermenin, hipertansiyon sıklığında azalma sağlamada faydalı olabileceği iddia edilebilir.

Diyabet, metabolik sendromun bir komponenti olması ve diğer risk faktörleriyle sinerjik etki yapması ile ateroskleroz gelişiminde önemli etkileri vardır. Diyabetin oluşturduğu aterosklerotik ortam, düşük HDL, yüksek TG ve küçük yoğun LDL partiküllerinin varlığı ile ilişkilidir (21). AKŞ ortalama değerleri çalışma grubunda 86,59±11,29 mg/dl, kontrol grubunda ise 87,10± 10,86 mg/dl bulundu. (Tablo 2) Hırvatistan'dan bildirilen çalışmada risk faktörlerine sahip çocuklarda yüksek AKŞ oranı %4,12 idi (88). Çalışmamızda AKŞ değeri 126 mg/dl üzerinde olan yalnızca bir kız kontrol olgumuz vardı (%1,7). Çalışmamızda, insülin direnci oluşturabilmesi sebebiyle önemli bir risk faktörü kabul edilen şişmanlık oranının düşük olması, AKŞ'nin diyabetik değerde olma oranının düşüklüğünü izah edebilir.

Sigara kullanımı, en önemli değiştirilebilir risk faktörlerindendir. Sigaraya maruziyet, çocuk ve ergenlerde LDL'de artış, HDL'de düşüklüğe sebep olmaktadır (21,92). Sigara içme oranı her iki grupta da %2,9 bulundu ve kullanan bütün olgular adölesan erkeklerdi. (Tablo 2) TEKHARF çalışmasında, ülkemizde sigara kullanım oranı, erişkin erkeklerde %59,4, kadınlarda %18,9 bildirilmiştir (110). Ergenlik ve erişkinlik oranları arasındaki bu korkunç fark, sigara kullanmama konusunda özellikle adölesan yaşlarda önleyici/kaçındırıcı bilgilendirme yapılmasının önemini göstermektedir.

Ateroskleroz sürecinin çocukluk çağında başlayıp genetik ve çevresel etmenlerin etkisiyle, özellikle yaşamın üçüncü onyılında hızlandığı bilinmektedir (76). C İMT ölçümü, koroner arter hastalığı tahmini için pratikte kullanılabilecek basit, tekrarlanabilir ve güvenilir, oldukça elverişli bir yöntem olarak kabul edilmektedir (111). C İMT için yaş gruplarına göre normal değerler henüz belirlenmemiştir ve c İMT'nin tekrarlayan ölçümlerinin, aterosklerozisin progresyonunu takip etmede önemli bir kıymeti olduğu ifade edilmiştir (112).

Finlandiya’da 20 yıl arayla 2229 kişiyle yaptıkları çalışmada, (1980 yılında 3-18 yaş, 2001 yılında 24-39 yaş arasındakiler) erişkin dönemde ölçülen c İMT değerinin çocukluk çağındaki risk faktörleri ile ilişkili oldukları tesbit edilmiş. Özellikle LDL, sistolik kan basıncı, VKİ ve sigara içme gibi risk etmenlerinin anlamlı derecede ilişkili oldukları bulunmuştur (106). Çocukluk çağında yapılan çalışmamızda, bu ve başka literatürlere (106,113) paralel olarak yaş, total kolesterol, LDL, VKİ, sistolik, diyastolik basınç değerleri arttıkça c İMT’nin de bu parametrelerle birlikte artış gösterdiği tesbit edilmiştir. Özellikle c İMT değeri 0,040 cm üzerinde ölçülenlerde VKİ, sistolik kan basıncı, total kolesterol, LDL değerlerindeki yükseklik belirgin hale gelmekteydi.

Literatürdeki bazı çalışmalarda, ailesinde erken yaşta kalp krizi geçirme veya hiperlipidemili ebeven öyküsü olan çocuklarda c İMT değerleri 0,044–0,046 cm arasında ve kontrol olgularına göre yüksek ölçülmüştür (77-79,114). Çalışmamızda ise olgu grubunda c İMT $0,03582 \pm 0,0032$ cm, kontrol grubunda $0,03594 \pm 0,0024$ cm ölçüldü. (Tablo 2) C İMT değerinin literatürden daha düşük çıkması, bildirilen çalışmalarda daha çok 5 yaş üstü çocukların incelenmesi ve çalışmamızda daha küçük yaştaki çocukların da bulunması sebebiyle olabilir. Nitekim çalışmamızda 2–6 yaş grubunda ölçülen c İMT değeri, diğer yaş gruplarında ölçülenlere göre daha düşüktü ve değerler, literatürle uyumlu olarak (76,115) yaş büyüdükçe artmaktaydı.

Sonuç olarak, aterosklerozisin çocukluk çağında başladığı ve klinik sonuçların erişkinlikte ortaya çıktığı bilinmektedir. Ateroskleroz sürecinin özellikle risk faktörlerine sahip bireylerde daha hızlı seyrettiği bilinmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi (APA) Beslenme Komisyonu bu sebeple, ebeveyninde hiperlipidemi öyküsü olanların veya genç yaşta kalp krizi geçirenlerin (tanı koymak için girişimsel işlemlere gereksinim duyulanlar dahil) çocuklarında risk faktörlerinin araştırılmasını önermektedir. Risk faktörüne sahip olduğu kabul edilen bireylere de çeşitli beslenme önerilerinde bulunmaktadır. APA, 2 yaşın altında büyümenin ve özellikle merkezi sinir sisteminde gelişmenin hızlı ve enerji gereksiniminin fazla olması sebebiyle diyet önermemektedir. Komisyon, 2–18 yaş arasındaki çocuklarda yağlardan diyet yapılmasını ve bireyin yeterli büyümek için gereksinimi olan enerjiyi, meyve/sebzeler, yağdan fakir süt, diğer kalsiyumdan zengin yiyecekler, balık ve benzeri gıdalardan sağlamasını önermektedir. Yine, 2 yaştan büyük çocukların günlük beslenmesinde, total kalorisinin $<10\%$ ’unun doymuş yağ asidinden, total kalorisinin $20\%-30\%$ ’unun total yağlardan karşılanması ve günlük kolesterol tüketiminin de <300 mg olması, önerileri arasında sıralanmaktadır (4545).

Unutulmaması gereken bir nokta da şu ki; yalnızca APA Beslenme Komitesi'nin önerdiği risk faktörlerine sahip çocukların taranması ile toplumdaki bütün hiperlipidemililerin %59'u gözden kaçmaktadır (6). Bu sebeple çocuklar, ebeveynin sahip olduğu risk faktörlerinin yanı sıra diyet alışkanlığı ve hareketsiz yaşam gibi diğer risk faktörleri açısından da dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli ve gerekli tedbirler alınmalıdır. Bu konuda Amerikan Kalp Akademisi, 2003 yılında yayınladığı yönergesinde, her poliklinik kontrolünde çocukların ebeveyninin risk faktörlerine sahip olup olmadıklarının sorgulanmasını, çocuğun diyet ve fiziksel aktivitelerinin öğrenilmesini, ağırlık, boy, VKİ değerlerinin eldesini, 3 yaşından sonra her kontrolde kan basıncı ölçümünün yapılmasını ve çizelgelerle normal olup olmadığının karşılaştırılmasını, özellikle 9–10 yaşından sonra da sigara içiminin sorgulanmasını önermektedir (116).

Biz de bütün bu öneriler doğrultusunda herhangi bir risk faktörü açısından yüksek değerleri olan olgularımıza gerekli önerilerde bulunarak, ilgili polikliniklerde düzenli takibe alınmasını sağladık ve gerekli olgulara diyet başladık.

6. ÖZET

Giriş: Ateroskleroz, günümüzde en sık morbidite ve mortalite sebebi olan miyokard enfarktüsü, inme gibi ciddi iskemik hastalıklara yol açan bir süreci tanımlar. Klinik sonuçları erişkin dönemde görülmekle birlikte sürecin başlaması çocukluk çağına dayanmaktadır.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, ebeveyninde erken yaşta kalp krizi ya da hiperkolesterolemi öyküsü olan çocuklarda risk faktörlerini ortaya koyarak özellikle değiştirilebilir ve erişkin yaşa taşınabilir risk faktörlerine karşı hekimlerin dikkatini çekmektir.

Yöntem: SÜMTF Kardiyoloji A.D. tarafından takip edilmekte olan erken yaşta (<55 yaş) miyokardiyal enfarktüs geçiren, istirahat anjinası bulunan, kardiyovasküler bir hastalığı ortaya koyabilmek için girişimsel tanı yöntemlerine başvuru veya hiperlipidemi (≥ 240 mg/dl) sebebiyle takipli hastaların 2 ile 18 yaşları arasındaki çocukları / torunları çalışmaya alındı. Çalışmaya, 103 çalışma ve bahsedilen risk faktörlerine sahip olmayan 103 kontrol olgu katıldı. Olguların yapısal ölçümleri kaydedildi, kan basıncı, c İMT değerleri ölçüldü, AKŞ, kolesterol, lipoprotein değerleri elde edildi ve sigara kullanımı sorgulandı.

Bulgular: Çalışma grubunun %54,4'ü (n:56) erkekti ve yaş ortalaması 10,2 ($\pm 3,50$ yıl) idi. Risk faktörlerine sahip olmayan, 103 olgudan oluşan kontrol grubunun ise %43,7'si (n:45) erkekti ve ortalama yaşları 10,0 ($\pm 4,04$ yıl) idi. Kolesterol, çalışma ve kontrol gruplarında sırasıyla 165,60 $\pm 50,17$ mg/dl ve 148,90 $\pm 34,30$ mg/dl tesbit edildi (p:0,006). LDL, çalışma grubunda 102,09 $\pm 43,48$ mg/dl ve kontrol grubunda 93,70 $\pm 30,39$ mg/dl, TG, çalışma grubunda 76,60 $\pm 49,20$ mg/dl ve kontrol grubunda 95,00 $\pm 53,43$ mg/dl (p:0,011), HDL, çalışma grubunda 50,01 $\pm 13,42$ mg/dl ve kontrol grubunda 37,05 $\pm 13,98$ mg/dl (p:0,001) ve Lp(a), çalışma grubunda 25,78 mg/dl ve kontrol grubunda 24,06 mg/dl bulundu. Çalışmamızda VKİ değeri olgu grubunda 20,51 $\pm 4,52$ kg/m², kontrol grubunda ise 18,39 $\pm 4,64$ kg/m² bulundu. Çalışma grubunda ortalama sistolik kan basıncı 104,71 $\pm 11,98$ mmHg, diyastolik 67,66 $\pm 12,00$ mmHg bulundu, kontrol grubunda ise sırasıyla, 102,50 $\pm 15,31$ mmHg ve 66,11 $\pm 9,57$ mmHg ölçüldü AKŞ, çalışma grubunda 86,59 $\pm 11,29$ mg/dl ve kontrol grubunda 87,10 $\pm 10,86$ mg/dl bulundu. Sigara içme oranı her iki grupta da %2,9 bulundu ve kullanan bütün olgular adölesan erkeklerdi. C İMT, çalışma grubunda 0,03582 $\pm 0,0032$ cm, kontrol grubunda 0,03594 $\pm 0,0024$ cm ölçüldü.

Sonuç: Ateroskleroz süreci çocukluk çağına başlamaktadır. Bu sebeple çocuk hekimleri, polikliniğe başvuran hastaları risk faktörleri açısından değerlendirmeli ve gereğinde ileri araştırma yapmalıdır.

ANAHTAR KELİMELEER: Ateroskleroz, hiperlipidemi, karotis intima media kalınlığı, risk faktörleri

7. SUMMARY

Introduction: Atherosclerosis defines the period that causes serious ischemic diseases such as stroke and myocardial infarction which are the mostly seen reasons for morbidity and mortality today. Although clinic results occur in adulthood, the process begins in childhood.

Aim: The purpose of this study is to indicate the risk factors in the children whose parents have had heart attack in their early ages or hypercholesterolemia history and to attract the attention of doctors to especially changeable or postponable to adulthood the risk factors.

Method: The children / grandchildren, whose ages are between 2 and 18 of the patients who have had myocardial infarct in their early ages (<55-year-old) and stable angina, and for whom invasive diagnosis techniques have been applied to detect a cardiovascular disease or who are followed for hyperlipidemia (≥ 240 mg/dl) by SUMMF (Selcuk University Meram Medical Faculty) Cardiology A.D. 103 study cases and 103 control cases which have not had any mentioned risk factors exist in the study. The structural measurement of the cases were recorded, blood pressure and c IMT values are measured, FBS (fasting blood sugar), cholesterol and lipoprotein values are obtained and smoking is examined.

Findings: The 54,4% (n:56) of study group has consisted of men and the age average was 10,2 ($\pm 3,50$ years). On the other hand, men have constituted 43,7% (n:45) of the control group of 103 cases which have not had any risk factors and their average age was 10,0 ($\pm 4,04$ years). 165,60 $\pm$ 50,17 mg/dl and 148,90 $\pm$ 34,30 mg/dl cholesterol was found in study and control groups, respectively (p:0,006). The value of LDL was 102,09 $\pm$ 43,48 mg/dl in study group and 93,70 $\pm$ 30,39 mg/dl in control group; the value TG was 76,60 $\pm$ 49,20 mg/dl in study group and 95,00 $\pm$ 53,43 mg/dl in control group (p:0,011); the value of HDL was 50,01 $\pm$ 13,42 mg/dl in study group and 37,05 $\pm$ 13,98 mg/dl in control group (p:0,001); and the value of Lp(a) was 25,78 mg/dl in study group and 24,06 mg/dl in control group. In our study, the value of BMI was found 20,51 $\pm$ 4,52 kg/m² and 18,39 $\pm$ 4,64 kg/m² in study and control groups, respectively. In study group, the average value of systolic blood pressure was found 104,71 $\pm$ 11,98 mmHg, diastolic was found 67,66 $\pm$ 12,00 mmHg whereas in control group, the average value of systolic blood pressure and diastolic was found 102,50 $\pm$ 15,31 mmHg and 66,11 $\pm$ 9,57 mmHg, respectively. The value of FBS was found 86,59 $\pm$ 11,29 mg/dl in study group and 87,10 $\pm$ 10,86 mg/dl in control group. The rate of smoking was found 2,9% in both groups. Moreover, all smokers were adolescent males. The value of C IMT was measured 0,03582 $\pm$ 0,0032 cm in study group and 0,03594 $\pm$ 0,0024 cm in control group.

Conclusion: Atherosclerosis period begins in childhood. Therefore, the pediatricists should evaluate the patient who apply the polyclinic with respect to risk factors and do advanced research when necessary.

KEYWORDS: Atherosclerosis, hyperlipidemia, carotid intima-media thickness, risk factors

8. KAYNAKLAR

1. Özme Ş. Ateroskleroz ve kalp hastalığı. Katkı Pediatri Dergisi, Dislipidemiler, 1998;19;560–6.
2. Kaymak K. Lipid Metabolizması. Guyton AC, Hall JE, editors. Çeviri Editörü: Çavuşoğlu H. Tıbbi Fizyoloji 9. Edisyon. Philadelphia: WB Saunders, 1996;873.
3. Akyol G. Kan Damarları. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V, editors. Çeviri Editörü:Çevikbaş U. Basic pathology, temel patoloji. Altıncı Edisyon. Philadelphia: WB Saunders, 2000;284–8.
4. Beers MH, Berkow R, editors. Arteriosclerosis. The Merck Manual. Seventeenth Edition, New Jersey: Merck Research Laboratories 1999;Chapter 5.59.
5. Hennerici M, Meairs S. Ultrasound imaging of early atherosclerosis. Touboul PJ, Hennerici M, editors. Intima-media thickness, Drugs and stroke. Ist edition.2002;83–89.
6. Neal WA. Disorders of lipoproteins metabolism and transport. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2007,p558
7. Tokgözoğlu L. Aterosklerozda patoloji ve patogenez. Türkiye Klinikleri Kardioloji Dergisi; 2000;29–37.
8. Gök H. Ateroskleroz. Klinik Kardioloji. 2. baskı İstanbul: Nobel Tıp Yayınevi, 2002:204.
9. Davies MJ, Woolf N. Atherosclerosis: what is it and why does it occur? Br Heart J 1993;69:3–11
10. Awtry EH, Loscalzo J. Koroner Kalp Hastalığı. Andreoli TE, Carpenter CCJ, Griggs RC, Loscalzo J, editors. Çeviri Editörü: Çavuşoğlu H. Cecil Essentials of Medicine Türkçesi. Beşinci Edisyon. Philadelphia: WB Saundres, 2001;79
11. Weissberg PL. Atherogenesis: curent understanding of the causes of atheroma. Heart 2000;83.247–252.
12. Sorensen KE, Clermayer DS, Georgakapoulus D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent dilatation is an early event in chidren with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein (a) level. J Clin Invest 1994;93.50–5.
13. Ross R, Faggiotto A, Bowen-Pope D, Raines E. The role of endothelial injury and macrophage interactions in athersosclerosis. Circulation 1984;77–82.
14. Li H, Cybulski MI, Gimbrone MA, Libby P. An atherogenic diet rapidly induces VCAM–1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. Atheroscler Thromb 1993;13.197–204.
15. Thompson GR. Screening relatives of patients with premature coronary heart disease. Heart 2002;87:390–4.

16. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid plaque, intima-media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and woman. *Stroke* 1999;30:841–50
17. Crouse JR, Goldbourd U, Evans G, Pinsky J, Sharrett AR, Sorlie P, et al. Arterial enlargement in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort. In vivo quantification of carotid arterial enlargement. The ARIC investigators. *Stroke* 1994;25:1354–9.
18. Jee SH, Suh I, Kim IS, Apel LJ. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol: the Korean Medical Insurance Corporation Study. *JAMA* 1999;282:2149–55.
19. Androulakis AE, Andrikopoulos GK, Richter DJ, Tentolouris CA, Avgeropoulou CC, Adamopoulos DA, et al. The role of carotid atherosclerosis in the distinction between ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000;21:919–922.
20. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–952.
21. Tousoulis D, Davies G, Stefanidis C, Toutouzas P, Ambrose JA. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. *Heart* 2003;89:993–7.
22. Matetzky S, Tani S, Kangavari S, Dimayuga P, Yano J, Xu H, et al. Smoking increases tissue factor expression in atherosclerotic plaques: implications for plaque thrombogenicity. *Circulation* 2000;102:602–4.
23. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and the pathogenesis the lesions of atherosclerosis. *Heart* 1993;69:30–7.
24. Pasternak RC. Report of the Adult Treatment Panel III: the 2001 National Cholesterol Education Program guidelines on the detection, evaluation and treatment of elevated cholesterol in adults. *Cardiol Clin* 2003;21:393–8.
25. Paradis G, Lambert M, O’Loughlin J, Lavallee C, Aubin J, Devlin E, et al. Blood pressure and adiposity in children and adolescents. *Circulation* 2004;110:1832–8.
26. Coşkun Y, Bayraktaroğlu Z. Coronary risk factors in Turkish school children--report of a pilot study. *Acta Paediatr* 1997;86:187–91.
27. Arıcı M, Altun B, Erdem Y, Derici Ü, Nergizoğlu G, Turgan Ç. ve ark. Türk hipertansiyon prevalans çalışması özeti 2005;1–27.
28. MacMahon S, Peto R, Cuvutler J. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part2. Prolonged difference in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765–72.
29. Clermager DS, Ayer JG. Childhood risk factors for adult cardiovascular disease and primary prevention in childhood. *Heart* 2006;92:1701–6.

30. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, Dawson-Pepin J, Langois AM, Cheung V, et al. Turkish heart study: lipids, lipoproteins and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995;36:839–859.
31. Myers RH, Kiely DK, Cupples A, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the framingham study. *Am Heart J* 1990;120:963–9
32. Williams RR, Hunt SC, Heiss G, Province MA, Bensen JT, Higgins M, et al. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the health family tree study and the NHLBI family heart study). *Am J Cardiol* 2001;87:129–135.
33. Şimşek F, Ulukol B, Berberoğlu M, Gülnar SB, Adıyaman P, Öcal G. Ankara’da bir ilköğretim okulu ve lisede obezite sıklığı. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2005;58:163–6
34. Styne DM. Childhood and adolescent obesity, prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:823–854
35. Stunkard A, Sorenson T, Harris C. An adaptation study of human obesity. *N Eng J Med* 1986;314:193–8
36. Cantez T. Kalp Hastalıklarından Korunma. Editörler: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici*. 3. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2002:1007.
37. Hardmann AE. Physical activity and blood lipids. *Int J of Obesity* 1999;23:64–71.
38. Aristimuno G, Foster TA, Voors AV, Sirinivasan SR, Berenson GS. Influence of persistent obesity in children on cardiovascular risk factors; the Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1984;69:895–904.
39. Melanson KJ, McInnis KJ, Rippe JM, Blackburn G, Wilson PF. Obesity and cardiovascular disease risk: research update. *Cardiol Rev* 2001;9:202–7
40. Hubert HM, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity is an independent risk factor for coronary artery disease: the framingham study: a 26 years follow up participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968–977.
41. Welch GN, Loscalzo J. Homocystein and atherothrombosis. *N Eng J Med* 1998;338:1042–1050.
42. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the third national health and nutrition examination survey. *Circulation* 2004;110:2494–7
43. Stampfer MJ, Malinow MR, Willet WC. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992;268:877.
44. Schlaich MP, John S, Langenfeld MR, Lackner KJ, Schimtz G, Schiemeder RE. Does lipoprotein(a) impair endothelial function? *J Am Coll Cardiol* 1998 Feb;31(2):359–65
45. Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Cholesterol in childhood. *Pediatrics*;1998:141–7
46. Lamont D. Risk of cardiovascular disease measured by carotid intima-media thickness at age 49–51: lifecourse study. *BMJ* 2000;320:273.

47. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399–1406.
48. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Eng J Med* 1998;338:1650–6.
49. Kawasaki T, Sasayama S, Yagi S-I. Non-invasive assessment of the age related changes in the stiffness of major branches of the human arteries. *Cardiovasc Res* 1987;21:678–687
50. Zwiebel WJ, Austin CW, Sackett JF. Correlation of high-resolution, B-mode and continuous-wave doppler sonography with arteriography in the diagnosis of carotid stenosis. *Radiology* 1983;149:523–32.
51. Crouse JR, Thompson CJ. An evaluation of methods for imaging and quantifying coronary and carotid lumen stenosis and atherosclerosis. *Circulation* 1993;87:17-33.
52. Reilly LM, Lusby RJ, Hughes L. Carotid plaque histology using real time ultrasonography. *Am J Surg* 1983;146:188–93.
53. Alan P, Mowbray PI, Lee AJ. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. *Stroke*, 1997;28:348–53.
54. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness. A systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459–467
55. Veler MG, Fisher CM, Nicolaides AN. Measurement of the ultrasonic intima-media complex thickness in normal subjects. *J Vasc Surg* 1993;17:719–25
56. Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Ogawa S, Oku N. Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 1990;21:1567–72.
57. O’Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002;90:18–21
58. Kronmal RA, Smith V-E, O’Leary D. Carotid artery measures are strongly associated with left ventricular mass in older adults (areport from the cardiovascular health study). *Am J Cardiol* 1996;77:628–33
59. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87: 56–65.
60. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness inticate coronary atherosclerosis? *Curr Opin Cardiol* 2002;17:526–30
61. Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *Journal of Hypertansion* 2002;20:159–169
62. Sun Y, Lin CH, Lu CJ, Yip PK, Chen RC. Carotit atherosclerosis, intima media thickness and risk factors: an analysis of 1781 subjects in Taiwan. *Athersosclerosis* 2002;164:89–94.

63. Hansson GK. Immun and inflammatory mechanisms in the development of atherosclerosis. *Heart* 1993;69:38–41
64. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1245–9
65. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483–494
66. Alagona C, Soro A, Ylitalo K, Salonen R, Salonen JT, Taskinen MR. A low high density lipoprotein (HDL) level is associated with carotid artery intima-media thickness in asymptomatic members of low HDL families. *Atherosclerosis* 2002;165:309–16
67. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128: 262–269
68. Rothwell PM. The Interrelation between carotid, femoral and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2001;22:11–4
69. Duell PB, Malinow MR. Homocysteine: an important risk factor for atherosclerotic vascular disease. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:28–34
70. Held C, Hjemdahl P, Eriksson SV, Björkander I, Forslund L, Rehnqvist N. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2001;22:62–72.
71. Adiga KR, Fresso SJ, Nayden J. Noninvasive methods in the diagnosis of extracranial carotid artery disease: a correlation with carotid arteriography in eighty patients. *Angiology*;1984:331–40
72. Aminbakhsh A, Mancini GB. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systemic review. *Clin Invest Med* 1999;4:149–157
73. Mukherjee D. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002;144:753–9
74. Friedwald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972 Jun;18(6):499–502
75. Berenson GS, Sirinivasan SR, Bao WB, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Eng J Med*; 1998:1650–6
76. McGill Jr HC, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2000;1307–15

77. Barra S, Gaeta G, Cuomo S, Guarini P, Foglia MC, Capozzi G. Early increase of carotid intima-media thickness in children with parental history of premature myocardial infarction. *Heart*;2009:642–5
78. Jarvisalo MJ, Jartti L, Nantö-Salonen K, Irjala K, Rönneima T, Hartiala JJ. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation*;2001:2943–7
79. Cuomo S, Guarini P, Gaeta G, de Michele M, Boeri F, Dorn J. Increased carotid intima-media thickness in children-adolescents, and young adults with a parental history of premature myocardial infarction. *European Heart Journal*;2002:1345–50
80. Rumboldt M, Rumboldt Z, Pesenti S. Premature parental heart attack is heralding elevated risk in their offspring. *Coll Antropol*; 2003:221–8
81. Goldstein JL, Hazzard WR, Schrott HG, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction. *J Clin Invest*; 1973 Jul;52(7):1533–43.
82. Leis R, Pavon P, Queiro T, Recarey D, Tojo R. Atherogenic diet and blood lipid profile in children and adolescents from Galicia. *Acta Paediatr*;1999:19–23
83. Dhoolpuria R, Raja S, Gupta BK, Chahar CK, Panwar RB. Atherosclerotic risk factors in adolescents. *Indian Journal of Pediatrics*;2007:823–6
84. Muratova VN, Islam SS, Demerath EW. Cholesterol screening among children and their parents. *Preventive Medicine*;2001:1–6
85. Yang XZ, Liu Y, Mi J, Tang CS, DU JB. Preclinical atherosclerosis evaluated by carotid artery intima-media thickness and the risk factors in children. *Chin Med J*;2007:359–62
86. Paterno CA. Coronary risk factors in adolescents. *Rev Esp Cardiol*;2003:452–8
87. Savar S, Taşar MA, Tıraş U, Dallar Y. 5–15 yaş çocuklarda serum lipid düzeyi ve etkileyen faktörler. *Ege Tıp Dergisi*;2008:35–45
88. Szamosi T, Murber A, Szamosi T Jr, Tory V, Kosztolicz A, Sztankitis K. Atherosclerosis risk factors in children of high risk families. *Acta Physiol Hung*;1999:185–90
89. Goff DC, Danker GA, Ragen Jr JD, Adkins AT, Killinger RP, Caudill JN. Cholesterol screening in pediatric practice. *Pediatrics*;1991:250–8
90. Barth JA, Deckelbaum RJ, Stare TJ. Family history of early cardiovascular disease in children with moderate to severe hypercholesterolemia: relationship to lipoprotein (a) and low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Lab Clin Med*;1999:237–44
91. Gotto AM Jr. Triglyceride as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol*;1998:22–25
92. Glueck CJ, Heiss G, Morrison JA, Khoury P, Moore M. Alcohol intake, cigarette smoking and plasma lipids and lipoproteins in 12–19 year old children. The Collaborative Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Circulation*;1981:48–56

93. Laskorewsky P, Morrison JA, Mellies MT. Relationships of measurements of body mass to plasma lipoproteins in schoolchildren and adults. *Am J Epidemiol*;1980:395–406
94. O’Grady MJ, Brown AM, O’Neill MB. Cholesterol screening in an at high risk pediatric population. *Pediatric Cardiol*;2008:609–13
95. Sawabe M, Tanaka N, Nakahara K, Hamamatsu A, Chida K, Arai T et al. High lipoprotein (a) level promotes both coronary atherosclerosis and myocardial infarction: a path analysis a large number of autopsy cases. *Heart*;2009:1997–2002
96. Dirisamer A, Widhalm H, Aldover-Macasaet E, Molzer S, Widhalm K. Elevated Lp(a) with a small apo(a) isoform in children: risk factor for the development of premature coronary artery disease. *Acta Paediatr*;2008:1653–7
97. Wattigney W, Harsha DW, Srinivasan SR. Increasing impact of obesity on serum lipids and lipoproteins in young adults. The Bogalusa Heart Study. *Arch Inten Med*;1991:2017–22
98. Chu NF, Rimm EB, Wang DJ, Liou HS, Shieh SM. Relation between anthropometric variables and lipid levels among schoolchildren: The Taipei Children Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*;1998;66–72
99. Çiftçi AD. Obez çocuklarda erken aterosklerotik risk faktörlerinin ve hiperhomosisteineminin değerlendirilmesi, erken aterosklerotik bulguların varlığının araştırılması ve mevcut risk faktörleri ile ilişkilerinin değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2006
100. Yüce Hİ. Okul çocuklarında metabolik sendrom risk faktörü olarak obezite ve hipertansiyon taraması (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2007
101. Martorell R, Kettle K, Hughes ML, Grummer-Stawn ML. Overweight and obesity in preschool children from developing countries. *International Journal of Obesity*;2000:959–67
102. Ogdan CL, Flegal KM, Carol MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents. *JAMA*;2000:1728–32
103. Sorof MJ, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Pertman RJ. Overweight, ethnicity and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics*;2004:475–82
104. Bots ML, Hoffman A, De Bruyn AM. Isolated systolic hypertension and vessel wall thickness of the carotid artery. The Rotterdam Elderly Study. *Atherosclerosis and Thrombosis*;1993:64–9
105. Berenson GS, Cresenta JL, Webber LS. High blood pressure in the young. *Annu Rev Med* 1984;535–60
106. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, Taittonen L, Laitinen T, Torkko NM et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood. *JAMA*;2003:2277–83

107. Muntner P, He J, Culler JA, Wildmann RP, Whelton PK. Trends in blood pressure among children and adolescents. *JAMA*;2004:2107–13
108. Güneşer S, Acartürk E, Burgut R, Yüreğir G, Çürük MA, Erbek N. Evaluation of risk factors of atherosclerosis in children in Çukurova region. Blood pressure, obesity. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*;1993:148–154
109. Özkan B, Karakelleoğlu Ş, Ceviz N, Taşdemir HA, Akdağ R. Hypertention in primary school children: Prevalence and etiology. *Türkiye Tıp Dergisi*;1996:102–106
110. Onat A. Türk erişkinlerinde sigara içimi: eğilimler ve kardiyometabolik etkiler. Türk Kardiyoloji Derneği. TEKHARF Çalışması, Türkiye Kalp Raporu 2000. İstanbul: Yenilik Basımevi, 2000
111. Baldassare D, Amato M, Pustiana L. Measurement of carotid artery intima-media thickness in dyslipidemic patients increases the power of traditional risk factors to predict cardiovascular events. *Atherosclerosis*;2007:403–8
112. Bots ML. Carotid intima-media thickness as a surrogate marker for cardiovascular disease in intervention studies. *Current Medical Research and Opinion*;2006:2181–7
113. Wendelhag I, Wicklund O, Wikstrand J. Arterial wall thickness in familial hypercholesterolemia. Ultrasound measurements of intima-media thickness in the common carotid artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*;1992:70–7
114. Gaeta G, De Michele M, Cuomo S, Guarini P. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. *New Eng J Med*;2000:840–7
115. Stein JH. Carotid ultrasound in children: a window to arterial ageing. *Heart*;2009:611–2
116. Kavey REW, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association Guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation*;2003:1562–6

9. TEŞEKKÜR

Kliniğimizde eğitimin ve bilimsel çalışmaların düzenli bir şekilde yürütülmesi için gerekli ortamı sağlayan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Rahmi ÖRS'e,

Yaklaşık 5,5 yıl süren uzmanlık eğitimim sırasında tecrübelerinden ve bilgilerinden istifade ettiğim, bugünlere gelmemizi sağlayan değerli hocalarımıza,

Eğitim sürelerini tamamlayıp fakülteden ayrılan değerli uzman doktor kıdemlilerimize, özellikle, nerede olursa olsun hemen yanibaşımızdaymış gibi desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Mehmet Fatih ALTINTEPE'ye,

Çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, sevgi ve saygılarını daima hissettiren mesai arkadaşlarımız asistan doktor, sağlık memuru, hemşire ve personellerimize,

Risk grubuna sahip çocuklara ulaşmam için gerekli ortamı sağlayan Kardiyoloji A.D. 'den Sayın Doç. Dr. Mehmet YAZICI'ya,

Mesai saati anlayışı gütmenden, her ne zaman ihtiyacım olsa, yaptığı EKO'larla tez sürecime katkı sağlayan kadim dostum Arş. Gör. Dr. Yusuf İzzettin ALİHANOĞLU'na,

Zorlu tez hazırlama sürecinde tıkanıdığım, ümitsizliğe düştüğüm, en önemlisi tezin mecrasını kaybettiği her dönemde bilgisini, tecrübesini ve güleryüzünü esirgemeyerek yaptığı katkılarla tekrar yatağında akmasını sağlayan değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Vesile Meltem ENERGIN'e,

Uzarlarda olsalar da sıcaklıklarını ve desteklerini hep hissettiren annelerim ve babalarıma,

Asistanlık ve tez hazırlama sürecinde, karşılaştığım zorluklara karşı sosyal hayatından fedakârlık ederek benimle omuz veren ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Arş. Gör. Dr. Saadet Han ASLAN' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım...