

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Aile Hekimliği Koordinatörü
Şef Dr. Ömer ŞENKAL

**5-14 YAŞ ARASI NORMAL ÇOCUKLARDA SERUM TOTAL
KOLESTEROL, LDL-K VE HDL-K DÜZEYLERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Keziban BİLGİN

2000

Ö N S Ö Z

Taksim Hastanesi Aile Hekimliği asistanlığım süresince, eğitimime verdiği katkılardan dolayı değerli hocam 1. Dahiliye Klinik Şefi ve Aile Hekimliği Koordinatörü Uzman Doktor Ömer ŞENKAL'a, Şef Yardımcıları Doktor İsmail EKİZOĞLU, Doktor Rahime ÖZGÜR'e, başasistanımız Doktor Osman MAVİŞ'e, birlikte çalışmaktan mutlu olduğum uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, 1. Dahiliye Kliniği hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimimde rotasyonlarımı yanlarında yaptığım, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım 1. Cerrahi Kliniği eski şef yardımcısı Doktor Ayhan NASUHOĞLU'na ve servis başasistanlarına, Zeynep Kamil Hastanesi Çocuk Kliniği Şefleri Doktor Savaş İNAN ve Doçent Doktor Aysu SAY'a kliniğin başasistan ve uzman doktorlarına, Zeynep Kamil Hastanesi Kadın Doğum Klinik Şefi Doktor Doğancan TEKİN'e başasistan ve uzmanlarına, ayrıca Çapa Tıp Fakültesi Psikiatri Ana Bilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof. Doktor Olcay YAZICI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tez vakalarını toplamamda yaptıkları katkılardan dolayı Zeynep Kamil Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasına verdiği katkılardan dolayı Nuray YAĞMUR'a da sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, asistanlık eğitimim boyunca göstermiş oldukları desdekten dolayı aileme'de teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM	34
BULGULAR	37
TARTIŞMA	47
SONUÇ VE ÖNERİLER	51
KAYNAKLAR	53

GİRİŞ

Ateroskleroza bağlı Koroner Kalp Hastalığı, lkemizde olduğu gibi tüm dünya da önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Birçok ileri tetkik ve tedavi olanaklarına rağmen en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Aterosklerozun artık hayatın ilk yıllarından itibaren başladığı bilinmektedir. Bu nedenle konu 1960'lı yıllardan itibaren araştırmacıların dikkatini çekmeye başlamıştır.

Ateroskleroza hazırlayan birçok risk faktörü ortaya konmuş ve bu risk faktörlerinden kaçınmanın, ateroskleroz insidansını azalttığı çeşitli çalışmalarla bildirilmiştir.

Ateroskleroza neden olan major risk faktörlerden birisi hiperlipidemidir. Düşük HDL kolesterolü ve yüksek LDL kolesterolünün ateroskleroz ve KAH riskini artırdığı klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır.

Hayatın erken dönemlerinde hiperkolesteroleminin saptanması ve uygun önlemlerin alınmasıyla, geç dönemlerinde oluşabilecek aterosklerotik koroner kalp hastalığı insidansı azalmaktadır. Bunun içinde genel veya selektif kolesterol tarama programları önerilmektedir.

Biz de bu literatür bulgularının ışığında, 5-14 yaş arası 73 sağlıklı çocukta total kolesterol, trigliserid, HDL-K ve LDL-K seviyelerini saptadık ve bunların çeşitli faktörlerle ilişkilerini değerlendirdik.

GENEL BİLGİLER

Koroner Kalp Hastalığı, kalp hastalıklarından ölümlerin büyük çoğunluğunu oluşturan genel anlamda bir terimdir. Geçtiğimiz 30 yılda mortalitesi büyük ölçüde azalmış olmakla birlikte gelişmiş ülkelerin çoğunda hala ciddi boyutlarda sağlık harcaması ile morbiditesi düşürülmeye çalışılmaktadır.

Yapılan bir çok çalışmada Koroner Arter Hastalığı (KAH) %90 nedeninin ateroskleroz olduğu tespit edilmiştir. Aterosklerozun oluşma sürecini hızlandıran en önemli faktörlerden biri ise dislipidemidir. Küçük yaşlarda dislipideminin tespiti ve farklı önlem ve tedavilerin yardımıyla aterosklerozun ilerlemesinin önüne geçilebileceği bir çok çalışmada vurgulanmaktadır.

ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz, arteriosklerozun spesifik bir formu, olup, fibröz plaklarla karakterize intimal bir hastalıktır. Aterosklerozun en çok saptanan bulgusu özellikle büyük elastik arter ve orta genişlikte ki müsküler arterlerde, lokalize lipid toplanması intimada aterom (fibrofatty plak) oluşumudur.

Ateroskleroza bağlı klinik sendromlar, damar lümeni daralmasına bağlı iskemi (koroner kalp hastalığı, periferik damar hastalığı, serebral infarktlar) veya arteriol duvarın güçsüzlüğü neticesinde gelişen anevrizmalardır.

Ateroskleroz adölsanda başlar, fakat yıllar boyunca yavaş gelişerek hayatın geç yaşlarına kadar herhangi bir klinik bulgu ortaya çıkarmaz. Yaş ile aterosklerotik bulguların görülme sıklığı logaritmik olarak artar(1,2).

Morfoloji

Kan akımında bozukluk yapan ve dolayısı ile aterosklerotik klinik hastalığa neden olan fibröz plaklar olmasına rağmen, aterosklerozun temel morfolojik lezyonları diffüz intimal kalınlaşma ve fatty streak (yağlı iz) dir.

Diffüz intimal kalınlaşma

Diffüz intimal kalınlaşma yaş ile birlikte ortaya çıkan, aynı zamanda ateroskleroz gelişim içinde gerekli olan bir oluşumdur. Genellikle yaşamın ikinci on yılı içinde, son derece hızlı olarak oluşur, tüm insanlarda ve çoğu arterde saptanır. Fakat halen aterosklerotik lezyon olarak nitelenip nitelenemeyeceği açık değildir.

1994 yılında İtalya'da Pauciulo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, hiperlipidemili çocuklarda, B mode 1336 ile ölçülen karotid intima – media mesafesinin, belirgin olarak yüksek olarak bulmuşlardır(3).

Fatty streak (Yağlı iz)

Sarı renkli, iyi çevrelenmiş, düz veya minimal kalkık, kenardan güçlkle ayırd edilebilen benek benek uzunlamasına yayılan çizgiler şeklindedir. Hayatın ilk 10 yılı içinde hemen aortik kapağın üzerinden ve kapalı duktus arteriozunun kenarından olmak üzere aorta da gözlenmeye başlar. Yine yaşamın ilk on yılı içinde yağlı iz (Juvenil fatty streak) interkostal arterlerin deliklerinin yakınında, torasik ve abdominal aortanın arka duvarında ortaya çıkmaktadır. Pek çok insanda bazı yağlı izler 3 yıl içinde ortaya çıkmakta ve hayatın ikinci on yılında hızla artmaktadır. Bu lezyonlar puberte döneminde koroner arterlerin proksimal segmentlerinde saptanmaktadır. Yağlı izler korotid ve intrakranial arterlerde hayatın 3 ve 4. on yılında saptanmaya başlar.

Yağ çizgilerinin gelişimi subendotelial boşlukla, hücre dışı kolesterol ve kolesterolle dolu makrofajların (köpük hücreleri) birikmesiyle karakterizedir. LDL partiküllerinin daha sonraki yapı değişimleri onları daha aterojenik yapar.

Subendotelial LDL'nin oksidasyonu monositleri çeker. Monositler subendotelyuma girer ve makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar köpük hücrelerini oluşturmak için okside LDL'yi alabilirler.

Yağ çizgileri daha ileri aterosklerotik plakların öncüsü, olarak gözükmektedir (4).

Fibroz Plaklar

Aterosklerozun temel morfolojik görünümüdür. Lezyon kalkık beyazgri, düz yüzeyle, intima içerisinde plak benzeri yapıda, çapı birkaç milimetreden santimetrelere oluşan büyüklüktedir. Genellikle arterin uzun aksı boyunca ilerler. Plaklar intimadadır, mediyaya bası yapabilir, koroner arterler gibi müsküler arterlerde lümeneye doğru ilerleyebilir. Plaklar genellikle abdominal aorta, alt extremitenin büyük arterleri, korotid arterleri, koroner arterlerin proksimal kısımları ve willis poligonunda yerleşir (5).

Mikroskopik olarak bu lezyonlar yağ çizgisinden büyüktür ve arterial lümenin daha büyük kısmını kaplar. Bu lezyonlarda, merkezi(santral) çekirdek hücre dışı kolesterol içerir. Çekirdeği çevreleyen köpük hücreleri primer olarak düz kas hücrelerinden oluşmuştur, bazı köpük hücreleri ise makrofaj kaynaklıdır. Ayrıca bu merkezi çekirdek değişmiş düz kas hücreleri tarafından sentez edilen kalınlaşmış bir fibröz dokuyla (kapsül) kaplanmıştır. Plakın periferinde yağlı çizgiler oluşmaya devam eder(4).

Yağ çizgilerinin dağılım şekli her zaman fibröz plaklarıinkiyle uyumlu olmamasına rağmen, özellikle aortada yağ çizgilerinin fibröz plaklara çevrildiği sanılmaktadır. İki lezyonun dağılım şekilleri koroner arterlerde benzerdir, fakat yağlı çizgiler ve plaklar hayatın değişik evrelerinde gözlenir. Son zamanlarda, hem yağlı çizgiler hem de plak elemanlarını içeren geçiş lezyonları tanımlanmıştır. Bunlar yağlı çizgilerin plaklara dönüşümü hakkında kanıtlar sağlar(4).

Unstabil Plaklar(4)

Çoğu MI'nun arterial lümenin bir plakla tam oklüzyonundan çok, plağın yüzeyine ani bir trombüs gelişimiyle oluştuğu sanılmaktadır. Trombüs aniden oluşur, sıklıkla bir rüptüre cevap olarak veya plak yüzeyinin erezyonu sonucunda trombojenik bir yüzeyin kan akışıyla teması sonucu oluşur. Bu yüzden, plak rüptürü veya erezyon AMI gelişiminde kritik bir olaydır. Stabil olmayan angina da muhtemelen benzer bir mekanizmaya bağlıdır, ancak burada oklüzyon ya tam değildir veya geçicidir, trombüs eridiğinde iyileşir. Bu yüzden uzamış myokard iskemisi infarktüsle değil, stabil olmayan anginayla sonuçlanır.

Rüptür eğilimi olan ve trombojenezisi uyaran plaklar unstable olarak adlandırılır. Rüptürler genellikle fibröz kapsülün inceldiği alanlarda olur. Bu bölgelerde makrofaj ve köpük hücre birikim alanları vardır. Makrofaj birikimi bir inflamatuvar cevap düşündürür. Makrofajların salgıladıkları enzimler plağın ince fibröz kılıfını yiyerek plak rüptürünü çökeltir.

Sıklıkla stabil olmayan lezyonlar relatif olarak küçük olup, parçalandıklarında arteriel lümenin %40'ından azını bloke ederler. Bu harap edici lezyonları stabilize ederek, akut koroner olayların riskini azaltma olasılığı araştırılmaktadır.

Patogenez(15)

Şimdiye kadar ateroskleroz oluşumuyla ilgili ileri sürülen hipotezlerden çıkarılan sonuca göre;

1-Önceden var olan düz kas hücrelerinin migrasyonu ve mutasyonu ile, ilk olarak intimal hücre yığılması oluşur.

2-İntimal düz kas hücrelerinin özelliklerine bağlı olarak bu odaklarda lipid birikimi olur.

3-İntimal hücrelerde başlayan bu benign lipid toplanması hücre hasarına neden olur, neticede bölgeye makrofaj ve plateletler toplanır.

4. Makrofaj ve plateletler, hasara yanıt hipotezinde olduğu gibi, büyüme faktörleri salmaya başlarlar. Monositler lipid birikiminde merkezi rolü oynarlar ve büyüme faktörleri salarlar. Böylece düz kas hücreleri birikimi uyarılır.

5. Lezyonun ilerlemesi ile, endotel hasarı normal duvarın antikoagülan özelliğinin kaybına neden olur. Neticede oluşan mural trombüs, PDGF salınımına önderlik eder ve düz kas hücre proliferasyonu uyarılır.

Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (1,7).

1-Değıştirilebilir risk faktörleri

a-Majör risk faktörleri

1-Hiperlipidemi, hiperkolesterolemi

2-Hipertansiyon

3-DM veya glikoz intoleransı

4-Sigara kullanımı

5-Diyet alışkanlığı

b-Minör risk faktörü

1-Sedanter hayat ve fiziksel aktivite

2-Psikososyal gerilim ve şahsiyet tipi

3-Alkol

4-Oral kontraseptif ilaç kullanımı

5-Obesite

6-Düşük HDL-K düzeyleri

2-Değiştirilemeyen risk faktörleri

1-Yaş, 2-Cinsiyet, 3-Aile öyküsü

Framingham araştırmasına göre, hiç risk faktörü taşımayan kişilerde 8 yıllık sürede KAH ortaya çıkma oranı %2 iken, 5 risk faktörünün birlikte bulunduğu kişilerde hız oranı %49'a yükselmektedir(8).

MAJÖR RİSK FAKTÖRLERİ

1-HİPERLİPİDEMİLER, HİPERKOLESTEROLEMİ

Lipidler genel olarak suda çözünmeyen ve organik çözücülerle çözülebilen maddeler olarak tanımlanır. İnsan plazmasının başlıca lipidleri kolesterol, trigliserid, fosfolipid ve serbest yağ asitleridir. Vücut kompartımanlarında ve plazmada lipoprotein formunda bulunurlar. Lipoproteinlerin esas görevi, suda çözünmeyen lipidler olan triağılglicerol ve kolesterol esterlerini, fosfolipidler, serbest kolesterol ve apolipoproteinlerden oluşmuş, suda çözünebilir bir polar örtüyle sarılmış halde, plazmada taşımaktır(1,9,10,11).

Lipoprotein partikülü şematik olarak sunulduğunda; küresel yapının çekirdeğinde trigliserid ve ester kolesterolden oluşan nonpolar lipidler, yüzeyde tek tabaka halinde fosfolipid ve apolipoproteinler bulunur(1,9).

Lipoproteinler

Apolipoproteinler lipoprotein partikülünün dış zarına gömülü olan proteinlerdir ve partikülün hücreler tarafından tanınmasını sağlayan bir reseptör işlevi görmektedir. Lipoproteinler başlıca karaciğer ve barsaktan sentezlenirler. Ultrasantrifüjde büyük ve hafif lipoproteinler üstte, küçük ve ağır lipoproteinler dipte birikmelerine göre 6 grupta toplanırlar(1,10,12,13). (Tablo1)

1-Şilomikronlar

2-VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein)

3-IDL (orta dansiteli lipoprotein)

4-LDL (düşük dansiteli lipoprotein)

5-HDL₂ (yüksek dansiteli lipoprotein₂)

6-HDL₃ (yüksek dansiteli lipoprotein₃)

Şilomikronlar (ŞM)

Şilomikronlar plazma lipoproteinlerinin en büyük olanlarıdır. Çapları 100-1000nm arasında değişir, barsakta sentezlenirler. Asıl olarak %98-99 lipid (%85-90 trigliserid) ve %1-2 proteinden oluşmuşlardır. En önemli görevi dışardan alınan trigliserid ve kolesterolün barsak lümeninden metabolizma ve depo yerlerine taşınmasıdır. Şilomikronemi piki, yağlı bir yemekten 3-6 saat sonra oluşur ve daha sonra azalmaya başlar. Plazmadan klirensleri oldukça hızlıdır ve yarı ömürleri 1 saatten azdır. Normalde 12 saatlik açlık sonrası kanda şilomikronlara rastlanmaz(11). Yüksek şilomikron içeriği süt gibi plazmaya yol açar. Şilomikronda bulunan apolipoproteiner Apo-B48, AI, AIV, ve CII dir. Şilomikronlar sistemik dolaşıma girmeden Apo-CII kazanırlar. Lipoprotein lipaz enziminin etkisiyle plazmadan temizlenirler. Kısmen azalmış şilomikron partikülleri kalıntı olarak adlandırılır ve dolaşımdan karaciğer hücre yüzeyinde yer alan kalıntı reseptörleri tarafından temizlenirler(1,9,10).

Şilomikronemi erken koroner hastalık nedeni olarak düşünülmesine de, kalıntı partiküllerin birikimi aterojenik olabilir. Diyet kaynaklı kalıntı partiküllerin kandan temizlenme süresinin uzaması, vasküler endotelde hasara neden olabilir ve ateroskleroza yatkınlıklı gelişebilir.

Lipoprotein	Şilomikron	VLDL	IDL	LDL	HDL	HDL ₁	HDL ₂	HDL ₃
Dansite (g/ml)	< 0.95	0.95-1.006	1.006-1.019	1.019-1.063	1.063-1.21	<1.063	1.063-1.125	1.125-1.21
Molekül Ağırlığı	(0.4-30)x10 ⁹	(5-10)x10 ⁶	(3.9-4.8)x10 ⁶	2.75x10 ⁶	(3.6-1.75) x 10 ⁵			
Çap (nm)	90-1000	30-90	25-30	20-25	4-10	-	10-20	7.5-10
Elektroforetik mobilite	Orjin	Pre-β	β	β	α	α	α	α
Bileşim %								
-total lipid	→ %98-99	→ %90-93	→ %89	→ %79			→ %67	→ %43
-trigliserid	→ %88	→ %56	→ %29	→ %13			→ %16	→ %13
-fosfolipid	→ %8	→ %20	→ %26	→ %28			→ %43	→ %46
-kolesterol esteri	→ %3	→ %15	→ %34	→ %48			→ %31	→ %29
-kolesterol	→ %1	→ %8	→ %9	→ %10			→ %10	→ %6
-protein	→ %1-2	→ %7-10	→ %11	→ %21			→ %33	→ %57
Apolipoprotein	B48, AI, AIV (E, C-1, CII, C-III HDL'den transfer)	B ₁₀₀ , E, C	B ₁₀₀ , E	B ₁₀₀	AI, AII, C, E			
Kaynak	Barsak	Karaciğer barsak	VLDL'den türer	IDL'den türer	KC, barsak			
Fonksiyonu	Diyette alınan lipidlerin dokulara taşınması	KC'den dokularına endojen transportu	Kolesterolün KC'e taşınması (?)	Dokulara kolesterol taşınması	-Dokulardan kolesterol taşınması -ŞM ve VLDL yıkımı artırmak -arter duvarında LDL-K			

TABLO 1. (14)

VLDL (Çok düşük dansiteli lipoprotein)

VLDL yapı olarak şilomikronlara benzerse de, trigliserid içeriğinin daha az, kolesterol, fosfolipid ve protein içeriğinin daha fazla olması ile şilomikronlardan ayrılır(11). VLDL trigliseridleri endojendir, başlıca karaciğer orjinlidir ve partikül kitlesinin %60-70'ini oluşturur. Kütlenin %10'u proteindir. Apoproteinleri B100, CII ve E'dir. VLDL, karaciğerden salgılandığında sadece apo B100 içerir, fakat kan dolaşımına geçtikten kısa bir süre sonra, HDL'den apo CII ve apo E'yi alır. Apo CII, trigliseridçe zengin olan şilomikron ve VLDL'nin katabolizmasında önemli rol oynar. Çünkü extrahepatik LPL'in aktivasyonunu sağlayarak bu partiküller içindeki trigliseridleri serbest yağ asitleri ve gliserole hidrolize eder ve kısa ömürlü IDL oluşur(1,9,10). VLDL'nin aterogenezdaki rolü tartışmalıdır(1,4). Yapılan çalışmalarda küçük VLDL partiküllerinin IDL yolu ile LDL'ye dönüştüğü, büyük VLDL partiküllerinin, LDL'ye dönüşmeden IDL formunda plazmadan temizleneceği gösterilmiştir(11).

Ancak VLDL metabolizması oldukça karışıktır ve halen tam olarak anlaşılmamıştır.

VLDL muhtemelen ateroskleroza LDL'den daha az katkıda bulunur. VLDL partikülleri LDL'den büyüktür ve muhtemelen arterial duvara daha zor filtre olurlar, ilaveten dolaşımda LDL'ye nazaran daha az VLDL partikülleri vardır. Ancak VLDL partikülleri arteriol duvara girdiklerinde, muhtemelen çok aterogenetikler. Duvarı LDL'ye nazaran daha zor terkederler ve değişime daha çok eğilimlidirler. Kalıntılar VLDL partikülünün en aterojenik tipi olarak gözükmemektedir. LDL'den daha büyük olmayan VLDL kalıntıları, muhtemelen arteriyal duvar içerisine sıkışabilirler, ayrıca partikül başına LDL'den daha fazla kolesterol içerirler. Laboratuar hayvanlarında, yükselmiş VLDL kalıntı seviyeleri kolayca ateroskleroz oluştururlar. İnsanlarda, VLDL artıklarındaki izole artışlar sıklıkla erken KKH'ye neden olurlar(4).

IDL(orta derece dansiteli lipoprotein)

IDL normal koşullarda plazmada çok dşşk derişimde bulunmaktadış. Büyüklük ve içerik bakımından VLDL ve LDL arasında yer almaktadır. Doğrudan sentez edilmez, şilomikron ve VLDL metabolizması sırasında oluşur. Fonksiyonun, kolesterolün katabolize olmak için karaciğere taşınması olduğu dşşnlmektedir. Apoproteinleri apo B ve E'dir. IDL KC'de yarı yarıya metabolize olur ve kalanı LDL'ye çevrilir. IDL genellikle bir tür VLDL artığı olarak görülür ve yüksekliğinin erken koroner ve periferik damar hastalığında predispozan olduğu dşşnlmektedir(1,9). Normal kişilerde IDL konsantrasyonu LDL'nin onda biri kadardır(14).

LDL (dşşk dansiteli lipoprotein)

Serumdaki major kolesterol taşıyıcı Lipoprotein LDL'dir. Bu aterogeneze ve KKH'yle en yakından ilişkileri olan lipoproteindir. Plazmadaki toplam kolesterolün yaklaşık %70'i LDL'de bulunmaktadış. LDL yaklaşık %75 lipid (%35 kolesterol esteri, %10 serbest kolesterol, %10 TG ve %20 fosfolipid) ve %25 proteinden oluşmaktadır(Tablo 1). Eser miktardaki apo E dışında bu lipoprotein de var olan tek apolipoprotein apo B100'dr. Büyüklük ve konsantrasyona göre çeşitlilik gösteren LDL'nin dansite gradiyent ultrasantrifüj ile yapılan çalışmalarda, hafif ve ağır olarak iki subfraksion saptanmış ve ağır LDL prekkrsrnn hafif LDL olduğu bildirilmiştir(16).

LDL elektroforezde beta bandında yer alır. Kk, yoğun LDL molekülleri daha çok erkek, çeker hastalığı olan, dşşk HDL seviyeleri bulunan kişilerde ve ailevi kombine hiperlipoproteinemisi olan hastalarda bulunur. Bunlarda MI geçirme riskinin 3 kez artmış olduğu bildirilmiştir(17).

LDL'nin %35 ile 65'i KC ve periferik dokularda yüksek afiniteli reseptör yolu ile, geri kalanı p hücreler yolu ile yıkılır(1,10). Hücre içine alınan LDL'deki proteinler amino asitlere, ester kolesterol de serbest kolesterole parçalanır. Serbest kolesterol, LDL reseptör sentezini ve LDL alınımlı inhibe eder, ACAT enzimini aktive ederek kolesterol esterifikasyonunu artırır, HMG

Co A redüktaz enzimini inhibe ederek, hücresel kolesterol biosentezini baskılar.

LDL reseptörünün önemi genetik bozukluğa bağlı familial hiper kolesterolemili hastalarda açığa çıkar. LDL reseptörüne ait gen kodunda bir bozukluk vardır. Heterozigot kişilerde normal kişilerin yarısı kadar LDL reseptörü vardır. Homozigotlarda reseptör aktivitesi çok azdır veya yoktur. Familial hiperkolesterolemili hastalarda LDL reseptörü, yokluğu veya azlığı nedeniyle kolesterol hücre içine alınamaz, dolayısı ile HMG Co A redüktaz enzimi aktive olur, kolesterol sentezi artar. Ayrıca plazmadan LDL salınımı azalır, plazma LDL düzeyi artar. Artan LDL, arteriol damardaki makrofaj ve düz kas hücreleri tarafından alınır. Bunlar bir nevi çöpçü hücrelerdir, kolesterol esterleri ile fazla yüklendiklerinde köpük hücre görünümü alırlar ve aterosklerotik plak oluşumunda önemli rol oynarlar.

Klinik çalışmalarda LDL-K'nın düşürülmesinin KAH riskini ve insidansını azalttığı saptanmıştır(1,11,18).

HDL (yüksek dansiteli lipoprotein)

Bu lipoproteinler KC'de, mide bağırsak sisteminde ve şilomikronlarla VLDL'lerin periferik dokularda yıkılması ile oluşur. Çapı en küçük ve yoğunluğu en fazla olan lipoprotein partikülüdür. Temel yağ olarak kolesterol esterleri ve temel protein olarak Apo A I ve Apo AII içerirler. HDL yaklaşık %50 lipid %50 protein içerir (Tablo 1). Başlıca apolipoproteinleri apolipoprotein AI (%65),apolipoprotein AII (%25) ve daha düşük miktarlarda Apo – C ve Apo E'dir.

HDL kendi içinde HDL₁, HDL₂, ve HDL₃ olarak subtiplere ayrılmıştır. HDL₂'nin yoğunluğu 1,063-1,125 arasında iken HDL₃'ün yoğunluğu 1,125-1,210 arasındadır. HDL₂'nin plazma derişimi ve içerdği protein HDL₃'den daha azdır. HDL₂ subfraksionunun istatistiksel olarak erken aterosklerozdan koruduğu gösterilmiştir. HDL'nin KAH daki koruyucu etkisi HDL₂'den kaynaklanmaktadır.

HDL partiküllerinin periferik dokulardan kolesterolün ters transportundan sorumlu oldukları ve bunu HDL reseptörleri aracılığı ile yaptıkları düşünülmektedir. Oram ve çalışma arkadaşları (17) apo AI ve apo AII 'nin bu reseptörlere bağlandığını yayınlamışlardır. Bu reseptör aracılığı ile olan ters transport HDL konsantrasyonları düşük olan kişilerin koroner arter hastalığına neden daha yatkın olduklarını açıklamaktadır.

HDL seviyeleri düşük bulunan pek çok hastada, kolesterol ve trigliseridden zengin lipoproteinlerin yüksek bulunduğu tespit edilmiştir. Bu gözlem HDL seviyeleri ve KAH arasındaki negatif korelasyonun bir diğer açıklanması olabilir.

Familial hiperapolipoproteinemide HDL seviyeleri genetik olarak yüksektir ve bu bireyler uzun yaşarlar.

Son teknolojik çalışmalar HDL'nin daha fazla alt grupları olduğunu göstermiştir. Proteinleri büyüklüklerine göre ayıran gradient jel elektroforezinde en azından 5 tür HDL alt sınıfı tanımlanmıştır(1,14,19).

HDL-K düzeyi ile ilişkili olanlar(19)

Yüksek Seviye	Düşük Seviye
-Kızlar	-Erkekler
-Egzersiz	-Diabet
-Östrojen	-Hipertrigliseridemi
-Alkol	-Yüksek karbonhidratlı diet
-Kilo verme	-Obesite
-Nikotinik asit, klofibrat	-Sigara
-Familial hiperalfalipoproteinemi	-Progesteron
	-Poliunsatüre yağlar
	-Antihipertansif ilaçlar

Framingham çalışmasında (1,2) HDL'nin KAH ile kuvvetli ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Lipoprotein a (LPa)

HDL'ye yakın dansitede tek lipoproteindir. Plazma kolesterolünün %15'inden azını içeren nispeten minör lipoproteindir. Apo B içeren LDL'yi andırmasına rağmen, Lp(a) disülfid bağları ile bağlı apolipoprotein (a) içermektedir. Elektroforezde LDL için tipik olan β yerine değil pre- β bandına hareket eder. Günümüzde molekül ağırlığı değişen 6 izoformu bilinmektedir. KC'de sentez edilir, LDL reseptörlerine bağlanabilir ancak yıkım yolu açık değildir(14).

Son çalışmalar ateroskleroz ve KAH ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. 307 hastalık bir çalışmada Lp(a) kadınlarda tüm yaşlarda, erkeklerde 55 yaş üzerinde KAH ile ilişkili bulunmuştur(1). Çocuklarda aterosklerotik risk faktörü belirleyicisi olarak kullanılabileceğini gösteren yayınlar vardır(20). Lp(a) damar duvarına özellikle koroner arter bypass greftlerine bağlanmaya meyillidir. LDL reseptör bozukluğu olan kişilerde Lp(a) konsantrasyonları beklenenden 2-3 kat daha fazla bulunmuştur. Yeni çalışmalar Lp(a) plazminojenin fibrine bağlanmasını yarışmalı olarak endotel hücre yüzeyinde bulunan plazminojen reseptörlerine bağlanarak inhibe ettiğini göstermiştir(14).

Apolipoproteinler (1,10,11,12,13,14,21,22)

Apolipoproteinlerin esas görevi lipidleri plazmada çözünür halde taşımaktır. Buna ek olarak lipolitik enzimleri aktive eder ve lipoproteinleri çeşitli organlara yöneltirler.

Çeşitli lipoproteinlerle ilişkili, apolipoprotein adını verilen yaklaşık on değişik protein yapısı bulunmakta ve harflerle adlandırılmaktadır.

Apo A I: HDL'nin başlıca apoproteinidir, KC ve barsakta sentez edilir. Şilomikronlar dahil çeşitli lipoproteinlerin yapıtaşısıdır. Şilomikronların lipoliz süreci sırasında Apo A-I bu partiküllerin yüzeyinden ayrılır ve HDL'ye transfer edilir. Lipid bağlama fonksiyonuna ilaveten LCAT enzimi aktivatörüdür.

Apo A II: İnsanlarda Apo A II'nin disülfid bağları ile birbirine bağlı iki tanımlanmış zincir içerdiği saptanmıştır. Diğer cinslerde tek zincir içerir. Barsak ve KC'de yapılır. HDL ve şilomikronlarda bulunur. Triglicerid ve fosfolipidleri hidrolize eden hepatik lipaz aktivatörüdür.

Apo A IV: Barsakta sentez edilir, HDL, ŞM, VLDL'de yer alır, helikal yapıdadır. Fonksiyonu tam olarak bilinmemekle beraber, LCAT enzim aktivatörü alabileceği belirtilmektedir. Normalde plazmada bulunmaz, ancak lenf şilomikronlarının bir bileşenidir.

Apo B 100: KC'de sentez edilir, VLDL, IDL ve LDL'de bulunur, LDL'nin protein ağırlığının yaklaşık %25'inden sorumludur. Hücre yüzeyindeki apo B, E reseptörleri ile LDL'nin tanınmasını sağlar.

Apo B 48: Barsak tarafından sentez edilir, gerek şilomikronların gerekse şilomikron kalıntılarının yapıtaşdır. Şilomikron sentez ve sekresyonu için gerekli bir proteindir.

Pubertede apo A düzeyi giderek düşerken, apo B düzeyi artar.

Apo C I, II, III: KC'de sentez edilirler. VLDL ve HDL'de bulunur. Apo CI LCAT aktivatörü, apo CII LPL aktivatörü, apo CIII'ün muhtemelen LPL inhibitörü olarak trigliseridlerin hidrolizinde rol oynadığı bildirilmektedir.

Apo D: HDL ve ŞM'da bulunur, kolesterol esterlerinin ve tirgliseridlerin hareketlerine yardım eden transfer proteini olarak iş gördüğü düşünülmektedir.

Apo E: KC, ince barsak, böbrek, adrenal bez ve RES hücrelerinde sentez edilir. VLDL, şilomikron ve HDL'de bulunur. 1,2,3 ve 4 olarak bilinen en az 4 polimorfik formu vardır. 2,3 ve 4 tek bir gen loküsüne etki eden 3 bağımsız allelin sonucu oluşur. Apo E, ŞM kalıntı ve IDL'nin hepatik hücrelerdeki spesifik reseptörlerce tanınması ve katabolizmasında rol oynar. Spesifik apo E hepatik reseptörlerine ek olarak, Apo E ve LDL reseptörleri arasında kuvvetli bir afinite vardır.

Apo (a): Sadece Lp(a) partikülüne özgü bir apoproteindir. Apo(a) fibrinolitik sistemin bir proenzimi olan plazminojen ile kuvvetli bir yapısal benzerlik gösterir.

Tablo 2: Apolipoproteinler

	Mol Ağırlığı (kDa)	Lipoproteini	Kaynak	Görevi
Apo AI	≈28	HDL, ŞM	Barsak Karaciğer	-HDL'nin yapısal proteini -LCAT aktivatörü -HDL reseptör ligandy(?)
Apo AII	≈17	HDL, ŞM	Karaciğer	-Yapısal protein -Apo E'nin reseptöre bağlanmasını engeller.
ApoA IV	≈45	HDL, ŞM, VLDL	İnce Bağırsak	-Hücrelerden kolesterol çıkışını kolaylaştırabilir. -LCAT'yi aktive eder. -Trigliserid metabolizmasında rolü vardır.
B100	≈513	LDL, IDL, VLDL	Karaciğer	-VLDL ve LDL'nin yapısal proteini -LDL reseptör ligandı
B48	≈246	ŞM	Barsak	-Şilomikronların yapısal proteini
C-I	≈6.6	HDL, ŞM, VLDL	Karaciğer	-Remnantların reseptöre bağlanmasını düzenler -LCAT, aktive eder
C-II	≈8.9	HDL, ŞM, VLDL	Karaciğer	Lipoprotein lipaz için kofaktör
C-III	≈8.8	HDL, ŞM, VLDL	Karaciğer	Remnantların reseptöre bağlanmasını düzenler
D	≈22	HDL, ŞM	Karaciğer İnce Barsak	LCAT aktivatörü(?)
E	≈34	HDL, ŞM, VLDL	Karaciğer Beyin Testis Deri	-LDL ve remnant reseptörleri ligandı -Lokal lipid dağılımı -Kolesterol geri taşınımı
Apo(a)	≈400- 8000	Lp(a)	Karaciğer	-Trombozis ve fibronolizi düzenler

LİPOPROTEİNLERİN BİOSENTEZİ (14,23,24)

Eksojen Lipoprotein Biosentezi

Erişkin bir insan günlük olarak diyet ile 60-150 gr yağ almaktadır. Diyet ile alınan bu yağın %98'i trigliserid geriye kalanı ise fosfolipid, kolesterol, kolesterol esteri, serbest yağ asitleri, yağda eriyen vitaminler, steroidler ve terpenlerdir. Bunlara ilave olarak 2 gr kolesterol ve 4-5 gr lesitin safra ile barsağa atılmaktadır.

Midede lipidler daha çok emülsifiye edilir ve duodenuma verilir. Gıdaların duodenumda bulunmaları ile duodenal mukozadan pek çok hormonun salgılanması gerçekleşir. Bu hormonlar safra kesesinin kasılmasına yol açarak pankreastan enzim ve bikarbonat salgılanmasının uyarır. Pankreatik enzimler içinde trigliserid lipaz, trigliseridteki, 1 ve 3. karbonuna bağlı olan yağ asidini hidroliz eder, böylece açığa 2 mol yağ asidi ve betamonogliserid meydana gelir. Yağlar hidrofob olduklarından ve sulu ortamda çok zor çözündüklerinden bunların hücre tarafından emilebilmesi çok zordur. Bu zorluk safra asitleri ve pankreatik lipazın birlikte çalışması ile aşılr. Kolesterol esteraz, kolesterol esterlerini hidroliz eder, serbest kolesterol ve yağ asidi meydana gelir, fosfolipazlar, fosfolipidlere etki ederek: gliserol, 2mol yağ asidi fosfat ve kolin ürünlerini açığa çıkarırlar. Lipolitik enzimler; diyetin emilsüfiye olmuş partiküllerinde, yağ su yüzeylerinde etkilidirler, çünkü bu enzimler suda eriyen bileşiklerdir. Safra ve pankreatik enzimlerin etkileri sonucu hidrolize uğrayan lipidler emilime hazır miçel adı verilen yapılara dönüşürler. Miçeller barsak epitel hücrelerinin fırçamsı kenarına taşınarak buradan yağ asitleri monoaçıl gliserol, serbest kolesterol, fosfolipid bileşenleri (fosfat, kolin, etanolamin vb). yağda eriyen vitaminler ve diğer biomoleküllerin emilmesine neden olarak hücre içine geçerler. Enterosit (barsak epitel hücre düz endoplazmik retikulumda yeniden esterleşmesiyle trigliserid, kolesterol esteri ve fosfolipidler meydana gelir. Lipidler suda erimezler. Bunların plazmada solüsyon haline gelebilmeleri için suda erir bir lipoprotein yapmak üzere bir protein taşıyıcısı ile birleşmeleri gerekir. Her biri çok farklı oranlarda da olsa protein, kolesterol, fosfolipid ve trigliserid kapsayan çok çeşitli

lipoprotein bulunmaktadır. Bir lipoprotein molekölünün çatısı protein ve fosfolipidlerin suda erir grupları dış tarafta ve sulu plazma ile temas etmek üzere, suda erimeyen lipidleri merkezde olmak üzere dizilmiştir. Eksojen lipoprotein oluşumu için gerekli olan proteinler (apoprotein) ise enterositlerin granüler endoplazmik retikulumda sentezlenir. Daha sonra bu diyet kaynaklı lipidler, enterosit tarafından sentezlenen lipidler ve apoproteinler golgi aygıtında şilomikron adı verilen lipoprotein şeklinde paketlenerek lenf sıvısına geçer.

Endojen Lipoprotein Oluşumu

VLDL karaciğer tarafından sentez edilir. Sentez hepatositlere daha fazla serbest yağ asidi götürülmesi ile uyarılabilir. VLDL'nin oluşturulmasında kullanılacak apoprotein, trigliserid ve fosfolipid kaba ve düz endoplazmik retikulumda sentez edilir. VLDL kolesterolü de novo olarak sentez edilebilir veya lipoprotein katabolizması sırasında kc tarafından kazanılan kolesterol yeniden kullanılır. Elektron mikroskobu ile yapılan araştırmalar VLDL partikülerinin, golgi aygıtına girmeden önce ilk kez, kaba endoplazmik retikulum ile düz endoplazmik retikulumun kesişme noktasında ortaya çıktığını göstermiştir. Golgi aygıtında apolipoproteinlerin bazılarının karbonhidratlama işlemi yapılır. Golgi sekretuar vezikülleri hepatositlerin fırça kenar yüzeyine göçer ve plazma membranına girerek VLDL partiküllerini disse boşluğuna bırakırlar. Partiküller buradan plazmaya geçer.

Trigliserid sentezi kaba endoplazmik retikulum içinde oluşabilir. Önemli bir miktara veya lipid yüküne ulaşıldığı zaman, partikül iç membran yaprakçığından endoplazmik retikulum lümenine bırakılır. Parçacık kaba endoplazmik retikulumdan düz endoplazmik retikulum bağlantısına geçerken ilave trigliserid ve kolesterol alabilir. Apo B100 içeren lipid partikülleri bu bölgede görülmüştür ve bunlar VLDL ön maddeleri ile kaynaşarak karaciğer hücrelerinden salgılanan olgunlaşmış VLDL ile tomurcuklanarak bir parçacık ile oluşturabilir.

Hiperlipoproteinemiler (1,10,12,13)

Hiperlipoproteinemi sınıflaması Frederckson ve Leer tarafından laboratuar bulguları esas alınarak hazırlanmıştır(Tablo 3a 3b)

Tip 1 Hiperlipoproteinemi ve eksojen hipertrigliseridemi

Açlık plazmasında şilomikron artışına bağlı, berrak plazma üzerinde krema şeklinde birikim ile karakterizedir. Klinikte tip 1 hiperlipoproteinemi, zayıf kontrol edilebilen DM pankreatit veya disglobulinemi gibi sekonder bozukluklarla birlikte olabilir. Primer familial tip oldukça nadirdir, iki neden altta yatmaktadır: biri LPL enzim inaktivitesi veya yokluğu, diğeri enzim aktivatörü apo C II yokluğudur. Familial LPL eksikliği, klinikte lipemia retinalis, ksantomlar, normal kolesterol ve yoğun hipertrigliseridemi ile birlikte, hepatosplenomegali ile birlikte. Karın ağrısı ve pankreatit sık görülür. LPL' nin genetik yokluğu nadirdir ve milyonda bir görülür. Önceden açlık trigliseridemisine ilaveten, normal veya hafif yükselmiş kolesterol ve VLDL saptanan plazma örneklerinde hastalıktan şüphelenilmelidir.

Tip 2 Hiperlipoproteinemi :

Bu tipte, total kolesterol ve LDL-K düzeyi yükselmiştir Tip 2a'da TG ve VLDL düzeyleri normal iken tip 2b'de yükselmiştir. Tip 2a veya izole LDL yüksekliği genetik veya hipotiroidi, nefrozis ve disglobulinemi gibi hastalıklara ikincil olabilir.

İzole kolesterol ve LDL-K yüksekliğin en sık nedeni poligenik hiperkolesterolemidir. % 85' inde hiperkolesterolemi rutin inceleme sırasında saptanır. Artmış LDL sentezi veya azalmış LDL metabolizması veya her ikisinin birlikte olduğu düşünülmektedir. Çoğu hastada diyet tedavisi ile tek başına kolesterol seviyeleri önemli derecede azalmaktadır.

Primer tip 2 hiperlipoproteinemi familial hiperkolesterolemi şeklinde belirtilebilir. Otozomal dominant kalıtılır. Heterozigotlarda total ve LDL-K plazma seviyeleri normalin 2- 3 misli artarken, homozigotlarda 5-6 misline dek yükselmiştir HDL-K düzeyi alt sınırdadır. Heterozigotların sıklığı 1/1200 –

1 /1500 dir, aile öyküsü mevcuttur. Heterozigotlar doğumda LDL-K düzeyinin 41 mg/dl'nin üzerinde olması ile saptanabilir. Total ve LDL-K düzeyleri 230-160 mg/dl'nin üzerindedir. Heterozigot çocuklar ilk 10 yıl içinde asemptomatiktir. %10- 15' inde ikinci 10 yıl içinde tendon ksantomları görülür. Geç dönemlerde nadiren anjina pectoris gelişebilir.

Tablo 3: Hiperlipoproteinemiler.

	TİP I	TİP IIA	TİPIIB
LPP Elektroforezi	Orijinde yoğun band	β bandında artış	β ve pre β bandında artış
Genetik bozukluklara bağlantısı	-Familial LPL eksikliği -Apo C II eksikliği	-Fam. Hiperkolesterolemi -LDL reseptör anormaliliği -Fam. Kombine hiperlipidemi -Poligenik hiperlipidemi	-Fam. Hiperkolesterolemi -Fam. Kombine hiperlipidemi
Laboratuvar bulguları	-Hiperşilomikronemi -Kolesterol N veya ↑ -TG ↑ -LPL tam eksikliği -LDL-K normal -HDL-K N veya ↓	-Kolesterol↑ -TG normal -LDL-K↑ -HDL-K N veya↓	-VLDL↑ -Kolesterol↑ -TG↑ -LDL-K↑ -HDL-K N veya↓
Kalıtım	Resesif	Dominant	Dominant?
Ortaya çıkış yaşı	2/3'ü 10 yaş öncesi	İnfant	Çocukluk
ASKH	(-)	(+)	(+)
Klinik bulgular	Ksantom, lipemia retinalis, karın ağrısı, pankreatit	Koroner kalp hastalığı, ksantom, tendinit	Tip IIA gibi
Sekonder hiperlipoprotei nemi ile bağlantılı durumlar	-Disglobulinemi -Pankreatit, DM	Hipotiroid, akut intermittant porfiri, hiperkalsemi, disglobulinemi, anoreksiya nervoza	Tip IIA gibi
Tedavi	Düşük yağ içeren diyet	Düşük yağlı diyet, yanıtızsız ilaçlar	Tip IIA gibi
Tahmin prevelans	1/1000000	%0.1-1	%1.0-1.8

Homozigot familial hiperkolesterolemide, kolesterol seviyeleri 600-1000 mg/dl arasındadır. Ksantomlar ve düz portakal renkli deri lezyonları saptanır. Anjina pectoris ve myokardial enfarktüslere ikinci dekatta rastlanır. Genel ateroskleroz aorta ve koroner arterleri etkilediği kadar, aortik kapağı da etkileyip, aort stenozuna neden olabilir Goldstein ve Brown tarafından, homozigot familial hiperkolesterolemili hastaların fibroblast kültürlerinde yapılan çalışmalarda familial hiperkolesteroleminin spesifik LDL reseptör

proteinindeki bir veya birden fazla genetik mutasyona bağılı olduğu gösterilmiştir.

Familial hiperkolesterolemi ve poligenik hiperkolesterolemiye ilaveten familial kombine hiperlipidemi tip 2 fenotipinde ortaya çıkabilir. Hastalık erken ateroskleroz ile ilişkilidir. Otozomal dominant geçişlidir. Metabolik bozukluk, apo B ve LDL metabolizmasında bozukluğa bağlıdır.

Nefrotik sendrom ve hipotiroidi tip 2a ve tip 2b'ye neden olabilir. Nefrotik sendromda VLDL sentezi artmıştır. Bilier obstruksiyonda normal olmayan bir lipoprotein (lpp x) birikimi nedeni ile hiperkolesterolemi oluşabilir. Bu lipoproteinin elektroforetik göçü LDL'ye benzer ancak daha fazla nonesterifiye kolesterol ve fosfolipid içerir.

Tip 3 Hiperlipoproteinemi (Geniş beta hastalığı veya disbeta lipoproteinemi):

Genellikle 20 yaşından sonra tanı konulur. Prematür ateroskleroz ile ilişkisi nadirdir. Kolesterol ve TG seviyeleri belirgin artmıştır. Lipoprotein elektroforezinde, VLDL' de artış ve hem VLDL hem de LDL fraksiyonunu saran ikinci bir bant saptanır. Bu geniş bant, beta VLDL diye adlandırılan kalıntı araçlar içerir. VLDL-K'in total trigliseride oranı normalde 0.2'den azdır. Tip 3'de bu oran 0.3'den yüksektir.

Beta VLDL, apo E II isomorfizmi içerir. Apo E normalde tip 3'de biriken şilomikron kalıntılarının karaciğer tarafından alınımı kolaylaştırır. Normal şartlarda şilomikron kalıntılarının kanda yarılanma süresi 10 dakikanın altında iken, tip 3'de bu saatlerce sürer. Tip 3'de fizik muayene normal olabilir, bununla beraber palmar lezyonlar, ksantoma stria palmaris sıklıkla mevcuttur.

Tip 4 Hiperlipoproteinemi .

VLDL birikimi mevcuttur. Genetik veya diğer hastalıklara sekonder olabilir. İki ana genetik patern tanımlanmıştır. Familial veya primer endogenoz hipertrigliseridemi, otozomal dominant geçişli olup, heterozigot formun insidansı toplumda % 1' dir. VLDL üretimi artmış, HDL sıklıkla düşüktür.

Metabolik defekt, karaciğerde trigliserid ve VLDL'nin artmış sentezidir. TG seviyeleri 200-500 mg/dl'e dek yükselir. Familial kombine tipte trigliserid ve kolesterolün her ikisi de yükselmiştir. Bu tipte erken koroner hastalıklara eğilim mevcuttur. Familial hipertrigliseridemide bu risk LDL/total kolesterol oranının normal olması nedeni ile daha düşüktür. Tip 4'ün ikincil nedenleri sıktır: diyetteki kalorinin fazla olması, alkol, renal yetmezlik, DM hepatoselüller hastalıklar ve disproteinemiler.

TABLO 3b: Hiperlipoproteinemiler (devam)

	TİP III	TİP IV	TİP V
LPP Elektroforezi	Geniş β bandı	Pre β bandında artış	Orijinde yoğun band ve pre β bandında artış
Genetik bozukluklarla bağlantısı	Familial disbetalipoproteine mi	-Fam. Hipertrigliseridemi -Fam. Kombine hiperlipidemi	-Fam. Hipertrigliseridemi -Fam. Multipl LPP tipi hiperlipidemi
Laboratuvar bulguları	-VLDL-K/VLDL-K > 0.035 -Kolesterol $\uparrow$ -TG $\uparrow$ -LDL-K $\uparrow$ -HDL-K N veya $\downarrow$	-VLDL $\uparrow$ -Kolesterol N veya $\uparrow$ -TG $\uparrow$ -LDL-K N -HDL-K N v $\downarrow$	- Σ M VLDL $\uparrow$ -Kolesterol $\uparrow$ -TG $\uparrow$ -LDL-K N -HDL-K N veya $\downarrow$
Kalıtım	Resesif	Dominant?	Dominant?
Ortaya çıkış yaşı	Çocukluk	Çocukluk	Genç erişkin
ASKH	(+)	?	(+)
Klinik bulgular	Palmar, planar ve tendinöz ksantomlar	Çoğunlukla asemptomatiktir	Tip I gibi
Sekonder hiperlipoproteinemi ile bağlantılı durumlar	DM, hipotiroidi, disglobulinemi	Glikojen depo hat. Hipotiroidi, SLE, DM, NS, böbrek yetmezliği, alkolizm	Dm, Glikojen depo hast, NS, disglobulinemi,
Tedavi	Düşük yağ içeren diyet, zayıflatma, ilaç	Düşük yağlı diyet, zayıflatma, ilaç	Düşük yağlı diyet
Tahmini prevalans	%0.1-0.4	%1	%0.1

Tip 5 Hiperlipoproteinemi (Mix hipertrigliseridemi):

Yüksek VLDL ve Σ M düzeyleri ve normal veya azalmış LDL seviyeleri ile karakterizedir. Tanı genellikle ileri yaşlarda konur. Tip 5 plazmasında, santrifüj sonrasında üstte krema şeklinde VLDL'den zengin birikim olur. Genetik veya sekonder nedenler olabilir. Şilomikron düzeyindeki yükselme, LPL aktivitesindeki azalmaya bağlı olabilir, ancak tip I' dekinin aksine bir miktar

enzim aktivitesi mevcuttur. Bununla birlikte tip 5' de hem VLDL'nin fazla üretimi hem de VLDL ve şilomikronların sınırlanmış klirensi mevcuttur.

Tip 5'in ailesel formu sıklıkla glikoz intoleransı ve hiperürisemi ile ilişkilidir. Diğer sekonder nedenler alkol ve eksojen kaynaklı östrojenlerdir. TG seviyelerinin 2000 mg/dl üzerinde olması eruptiv ksantomlar, lipemi retinalis ve hepatosplenomegali ile ilişkilidir.

Familial hipoalfalipoproteinemi (azalmış HDL miktarı) .

Bu otozomal dominant hastalık prematür koroner kalp hastalığı için oldukça yüksek risk taşır. Genetik nedenleri henüz tam anlaşılamamıştır. Bazı ailelerde apo A I için allel varyasyonlar saptanmıştır.

ÇOCUKLARDA KOLESTEROL TARAMASI VE ENDİKASYONLARI (25)

Halen genel kolesterol taramasına karşı, yüksek riskli çocukların taranmasının üstünlüğüne yönelik geniş tartışmalar vardır.

Selektif tarama:

Amerikan Kalp Akademisi'nin önerisine göre; erken kardiovasküller hastalık(erkeklerde 50 yaş, kadınlarda 60 yaş altı), hiperlipidemi, ani ölüm ve ksantomlar gibi pozitif aile öyküsü (anne, baba, büyükanne, büyükbaba) olan çocuklarda, total kolesterol ölçümü önerilmektedir. Buna ilaveten çocuklardan kendisi obesite, DM, Kawasaki hastalığı gibi risk faktörleri taşıyanlara da tarama gereklidir. Yine tekrarlayan karın ağrısı veya yemek sonrası huzursuzluğu olan çocuklarda şilomikron ve total trigliseridler pankreatit ile ilişkili olabileceği için ölçülmelidir. Tarama en erken 2 yaşında yapılmalıdır.

Seçici taramayı önerenler, genel taramanın; 1.pahalı olduğuna, 2. bazı çocukların hatalı sınıflanabileceğine inanmaktadırlar.

Genel tarama:

Son bilgiler genel tarama için kuvvetli temeller taşımaktadır. İyi eğitilmiş Amerikan erişkinlerinin yarısından az fazlası, kolesterol seviyelerini tam olarak bilmektedir Gerçekten aile hikayesi çoğunda tam değildir sadece aile hikayesi pozitif çocuklar taranırsa, yüksek kolesterol seviyeli çocukların yaklaşık yarısı gözden kaçabilir(25,26,27) Bogalusa Kalp Akademisi'nin yaptığı çalışmada, aile hikayesi müsbet beyaz çocuklarda, total ve LDL- K düzeyleri ile daha anlamlı ilişki bulunurken, siyah çocuklarda bu ilişki saptanamamıştır. Yine de aile öyküsü olan büyük siyah çocuklarda, öykü olmayanlara göre HDL-K düzeyini düşük saptama 5 kat yüksek bulunmuştur. Ayrıca aile öyküsü olan çocuklarda, lipid ve lipoprotein anormallikleri için, artmış risk olmasına rağmen, yüksek kolesterol düzeyli çocukların tümü aile öyküsüne sahip değildir. Gerçekten, yüksek LDL-K seviyeli beyaz çocukların %21'inde ailede vasküller hastalık mevcuttur

Hiperlipidemili çocukları saptamada genel taramanın en efektif yöntem olduğu düşünülmektedir. Total kolesterol ölçümü kolay ve ucuz olmasına rağmen, çocuk ve adolesanlarda yüksek LDL-K ve düşük HDL-K düzeylerini saptamak zordur.

Amerikan Pediatrik Akademisi'nin Beslenme Komitesi'nin kolesterol testinin endikasyonları için önerileri şu şekildedir: Hiperlipidemi, erken myokard infarktüsü aile öyküsü (anne, baba, kardeş, büyükanne, büyükbaba, amca, dayı, hala, teyze) olan 2 yaşından büyük çocuklara tarama yapılmalıdır. Sınırdan ve yükselmiş değer saptanan çocuklarda açlık sırasında total kolesterol, TG, HDL-K bakılmalıdır. İlaç, böbrek, endokrin ve karaciğer hastalığına bağlı sekonder hiperlipidemiler ekarte edilmelidir. Çocuklarda gelecekte koroner kalp hastalığına yol açabilecek değerler henüz tespit edilmemişti. Fakat ısrarla 75 persantilin üstünde seyreden plazma kolesterol değerlerinde önlem düşünülmelidir. Türk Kardioloji Derneği'nin önerisine göre; eğer koroner kap hastalığı ve hiperkolesterolemi yönünden aile öyküsü pozitif ise, 2-19 yaş arası çocuklarda ve aile öyküsü belli olmayanlarda total kolesterol düzeyine bakılmalıdır. Çocuklarda total kolesterol 170 mg/dl

olmalıdır. Eğer bu düzeyde ise 20 yaşına kadar izlemiden çıkarılır, sonra 5 yılda bir yapılan kolesterol programına alınır(28).

HİPERLİPİDEMI TEDAVİSİ (13,25)

Hiperlipidemi tedavisine 4 aşamada yaklaşılabılır. Diyet düzenlenmesi, egzersiz, kilo verme ve ilaç tedavisi.

Diyet Düzenlenmesi:

Hiperlipidemili hasta ilk olarak normal gelişmesini uygun şekilde sürdürecektir ve LDL-K seviyesini düşürecek şekilde diyet tedavisine alınır. İki basamaklı tedavi ile satüre yağ ve kolesterol alımı tedricen azaltılır. İlk basamak Amerikan Kalp birliği tarafından önerilen 1.basamak diet tedavisidir. Bu aşamada yağlar total kaloringin %30'unu içerir ve yağ içeriği doymuş poliansatüre, monoansatüre yağlar arasında eşit olarak paylaşılır. Diyetdeki kolesterol 100 mg/1000 cal ile sınırlandırılır, 300mg/gün'ü aşmamalıdır. 3 aylık bir süre içinde bu diyet tedavisine yanıt vermeyen olgularda, Amerikan Kalp Birliği'nin 2.basamak diyet tedavisi uygulanmalıdır. Bu tedavide doymuş yağ asitleri total kaloringin %7'sinin altına indirilir. Total yağın kalan kısmı mono ve poliansatüre yağlar ile tamamlanır. Diyetdeki kolesterol 200mg/günün altında almalıdır. İlaç tedavisi öncesi en az 6 aylık diyet tedavisi gereklidir.

Düşük HDL-K seviyelerine sahip ailerere özel önlem gereklidir. Çünkü diyetleri yağın şiddetli bir biçimde kesilmesi serum HDL-K değerini daha çok düşürebilir ve LDL/HDL oranının etkileyebilir.

Çocuklarda diyet düzenlemesinin başarılı bir şekilde öğretilmesi, uyum programlarına bağlıdır. Diyet hem hiperlipidemi azaltmalı, hem de pediatrik hastanın büyümesini karşılamalıdır.

Egzersiz ve Kilo Verme

Fizik aktivitenin vücut ağırlığının kas kitlesini koruma da kan basıncı ve TG düzeylerini düşürmede, HDL-K seviyesini (özellikle HDL 2) artırmada rolü olduğu bilinmektedir. (11,35).

Egzersizle, yağ dokusu ve kaslardan LDL salgılanmasının arttığı, buna bağlı olarak trigliseridlerden arınmanın hızlandığı ve sonuçta plazma trigliserid konsantrasyonunun azaldığı bildirilmiştir. Egzersiz esnasında trigliseridlerden eriyen lipoproteinlerin lipolizi artınca, bu lipoproteinlerin yüzeyinde bulunan serbest kolesterolün kana verilmesi de fazla olmaktadır. Serbest kolesterolü kandan alan HDL 3, bu lipidleri LCAT'ın yardımı ile esterleştirmekte ve sonuçta HDL3, HDL2'ye dönüşerek, kan konsantrasyonu artmaktadır. Bir diğer görüşe göre ise, HDL2'nin HDL'3 dönüşmesini sağlayan hepatik lipaz enzimi fiziksel aktivite ile azalmakta ve böylece kandaki HDL2 konsantrasyonu yükselmektedir(11).

Epidemiyolojik incelemeler, vücut kitlesinin kilogramı başına düşen kalori alımı ile KAH arasında ters ilişki olduğunu göstermektedir. Düzenli egzersiz yapanlarda, sedanter yaşayanlara göre daha yağsız vücut kitlesi, daha düşük lipid düzeyleri ve daha yüksek HDL-K seviyeleri saptanmıştır. Aerobik egzersizin aterojenik diyetle rağmen aterosklerozun ciddiyetini azalttığını göstermiştir. Düzenli aerobik egzersiz önemli derecede olmasa da, sistolik ve diastolik kan basıncını düşürmektedir. Ayrıca, fizik aktivite ile hipertansiyon arasında ters, ilişkide bulunmuştur.

Düzenli egzersizin bir yararı da glikoz toleransını düzeltmesidir. Fizik aktivite pıhtılaşma mekanizması üzerinde de etkilidir. Venöz pıhtılar oluştuğu zaman, fizik aktivite fibrinolitik aktiviteyi artırmaktadır. Çocuklara düzenli fizik aktivite alışkanlığının erken yaşlarda kazanılmasının primer korumada önemi vurgulanmaktadır.

İlaç Tedavisi

Yüksek kolesterol, diyet ile kontrol altına alınamadığı zaman, seçilmiş hastalarda lipid düşürücü ilaçlar kullanılabilir. Hiperlipidemili çocuklarda farmakolojik tedavi için yeni kriterler geliştirilmiştir. Çocuklarda bu ilaçların kullanımı için ileriye dönük klinik çalışmalar gereklidir. Hekimler arasında çocukluk dislipidemisine yaklaşımda değişik görüşler mevcuttur. Genelde çocuklarda farmakolojik tedavi LDL-K > 190mg/dl, HDL-K son derece düşük olmadıkça ve diğer önemli risk faktörleri olmadıkça kullanılmamalıdır. Türk

Kardioloji Derneği'nin 1995'deki bildirisine göre (28). Çocuklarda total kolesterol 300mg/dl'nin üstünde ise ilaç tedavisi düşünülmelidir.

Çeşitli lipid düşürücü ilaçlardan, çocuklar ve adölesanlarda sıklıkla safra asidi bağlayan reçineler, nikotinik asit ve lovastatin kullanılmaktadır.

1. Safra Asidi Bağlayan Reçineler

Kolestiramin ve kolestipol ince bağırsaktaki safra asitlerini bağlayarak geri emilişlerini ve Kc'e dönüşlerini azaltırlar. Enterohepatik dolaşımda safra asitlerinin akışının azalması karaciğerde kolesterolün safra asitlerine dönüşümünü artırır. Sonuç hepatic kolesterol konsantrasyon oranında bir düşme ve LDL reseptör sentezinde stimülasyon ve LDL-K seviyesinde düşüşe neden olur(4).

Bu ilaçlar sistemik olarak emilmezler ve pediatrik kullanımda güvenilirliği konusunda uzun süreli kayıtlar mevcuttur. LDL-K'daki azalma doza bağımlıdır, uygun doz kullanımı ve mükemmel uyum ile LDL-K seviyeleri %30 azaltılabilir. 10 yaşın altında tedavi başlanan çocuklarda, daha iyi uyum sağlanmaktadır. Ortalama doz çocuklar için 12gm/gündür. Yan etkileri kabızlık, karın ağrısı, bulantı ve kusmadır. Yan etkiler çocuklarda nadirdir. Yılda bir KC fonksiyon testleri, serum A,D, E ve folat, CI düzeyleri kontrol edilmelidir. Ailevi hiperlipidemili çocuklarla reçineler ve nikotinik asitle birlikte kullanılmalıdır.

2. Nikotinik Asit:

Bu ajan hem VLDL, hem LDL hem de TG seviyelerini düşürür. HDL-K yükselten en etkili ajandır ve en önemli özelliği düşük HDL-K olan hastalar için mevcut en etkili ajandır. Boston Çocuk Hastanesi'ndeki yüksek TG ve düşük HDL seviyeli puberte öncesi çocuklarda kullanılmaktadır. Önceden MI geçiren erkeklerde 3gr/gün nikotinik asit, hem daha sonraki MI riskini, hem de mortalite hızını azalttığı saptanmıştır. Niasin, kolestipol ile kombine kullanılırsa hem eski ateromanın ilerlemesini durdurur hem de yenilerinin oluşumunu engeller. 25-50 mg/kg/gün arasında 3 dozda kullanılır. En sık yan etkileri, yüzde kızarıklık kaşıntı, gastrointestinal sıkıntı hissidir. Ayrıca hepato toksisite,

glikoz intoleransı, hiperürisemi, göz kuruluğu ve hiperpigmentasyon yapabilir. Kc hastalığı ve ülserde kullanımı yasaktır. Her 6 ayda bir Kc fonksion testleri, serum glikoz, ürik asit düzeyleri ve tam kan sayımı yapılmalıdır.

3. Hmg Coa Redüktaz İnhibitörleri (Statinler)

ABD'de halen mevcut olan 5 statin, lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin ve atorvastatindir. Altıncısı servastatin yakın bir gelecekte mevcut olabilir. Statinler Kc'de etki ederek kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı bir enzim olan HMG-CoA redüktazı inhibe ederler. Bu LDL-K seviyelerini düşürerek LDL reseptörlerinin ekspresyonunu artıran hepatik kolesterol konsantrasyonlarını düşürür. Statinler ayrıca, VLDL artıklarının uzaklaştırılmasını da sağlayarak VLDL seviyelerini düşürürler. LDL-K ve VLDL-K seviyelerini birbirlerine oranlı olarak azalırlar.

Çok az yan etkileri vardır, nadir görülen yan etkiler miyopati, hepatotoksisite, gastrointestinal rahatsızlık ve deri döküntüsüdür. Yan etkiler yüksek dozlarda daha sıktır.

Lovastatin çocuklarda, resin bağlayıcılar ve niasin ile total kolesterol ve LDL-K'ü düşürülemeyen ciddi heterozigot familial hiperkolesterolemide kullanılır, uzun süreli güvenilirliği bilinmektedir.

4. Fibrik Asit Türevleri

ABD'de iki fibrik asit türevinin kullanımı onaylanmıştır ki bunlar gemfibrozil ve klofibrattır. Bu ilaçların KC'de VLDL sentezinde azalma ve VLDL katabolizmasında artma yönünde metabolik etkileri vardır. Sonuç olarak plazma TG düzeyi anlamlı olarak düşmektedir. LDL yoğunluğu üzerideki etkisi, başlangıçtaki TG düzeyine bağlıdır. Saf hiperkolesterolemide LDL-K ortalama azalma %15 kadar iken, saf hipertrigliseridemide LDL-K düzeyleri yükselebilmektedir. Mikst hipelipidemide ise bu ilaçların pek az bir etkisi vardır. Bu ilaçlar HDL düzeyini ise önemli ölçüde yükseltirler.

glikoz intoleransı, hiperürisemi, göz kuruluğu ve hiperpigmentasyon yapabilir. Kc hastalığı ve ülserde kullanımı yasaktır. Her 6 ayda bir Kc fonksiyon testleri, serum glikoz, ürik asit düzeyleri ve tam kan sayımı yapılmalıdır.

3. Hmg Coa Redüktaz İnhibitörleri (Statinler)

ABD'de halen mevcut olan 5 statin, lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin ve atorvastatindir. Altıncısı servastatin yakın bir gelecekte mevcut olabilir. Statinler Kc'de etki ederek kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı bir enzim olan HMG-CoA redüktazı inhibe ederler. Bu LDL-K seviyelerini düşürerek LDL reseptörlerinin ekspresyonunu artıran hepatik kolesterol konsantrasyonlarını düşürür. Statinler ayrıca, VLDL artıklarının uzaklaştırılmasını da sağlayarak VLDL seviyelerini düşürürler. LDL-K ve VLDL-K seviyelerini birbirlerine oranlı olarak azalırlar.

Çok az yan etkileri vardır, nadir görülen yan etkiler miyopati, hepatotoksisite, gastrointestinal rahatsızlık ve deri döküntüsüdür. Yan etkiler yüksek dozlarda daha sıktır.

Lovastatin çocuklarda, resin bağlayıcılar ve niasin ile total kolesterol ve LDL-K'ü düşürülemeyen ciddi heterozigot familial hiperkolesterolemide kullanılır, uzun süreli güvenilirliği bilinmektedir.

4. Fibrik Asit Türevleri

ABD'de iki fibrik asit türevinin kullanımı onaylanmıştır ki bunlar gemfibrozil ve klofibrattır. Bu ilaçların KC'de VLDL sentezinde azalma ve VLDL katabolizmasında artma yönünde metabolik etkileri vardır. Sonuç olarak plazma TG düzeyi anlamlı olarak düşmektedir. LDL yoğunluğu üzerindeki etkisi, başlangıçtaki TG düzeyine bağlıdır. Saf hiperkolesterolemide LDL-K ortalama azalma %15 kadar iken, saf hipertrigliseridemide LDL-K düzeyleri yükselebilmektedir. Mikst hipelipidemide ise bu ilaçların pek az bir etkisi vardır. Bu ilaçlar HDL düzeyini ise önemli ölçüde yükseltirler.

5. Probukol

LDL-K %10-15 oranında düşürür ve ailesel hiperkolesterolemisi bulunan hastalarda ksantomları azalttığı gösterilmiştir. LDL reseptörü dışındaki yollardan kolesterol ve LDL düzeyini azaltmakla birlikte LDL-K hangi mekanizma ile düşürdüğü kesin olarak belli değildir. Probukol HDL düzeyini %30 oranında düşürmektedir, bu etkisinin Kc'de Apo A1 sentezinin azalması ile ilgili olduğu sanılmaktadır. Son zamanlarda probukolün antioksidan etkisi dikkat çekmiştir. Bu özelliği ile ateroskleroz gelişimini azalttığı düşünülmektedir.

DİĞER RİSK FAKTÖRLERİ

HİPERTANSİYON

Hipertansiyon, sigara ile birlikte en sık rastlanan risk faktörüdür. Herhangi bir yaşta herhangi bir cinsiyetle, doğuştan ve ya edinilmiş, değişken veya sabit, sistolik veya diastolik yükselen kan basıncı her türlü kardiovasküler hastalıkta risk faktörüdür.

Kan basıncının artması plazmadaki lipidlerin (LDL) subendotelyal boşluğa daha fazla geçmesini sağlar ve özellikle bu durum plazma lipidlerinin yüksek olduğu hallerde daha belirgin olmaktadır. Aynı anda artmış basınç endotelial hasara neden olarak LDL infiltrasyonunu daha da artırabilir. Ayrıca endotelyal hasar, subendotelyal boşlukta bir proliferatif cevap oluşturarak düz kas hücrelerinin birikimine ve fibroz kapsüllerin büyümesine neden olabilir. Ayrıca HT yağlı çizgilerinin, fibröz plaklara transformasyonunu da hızlandırır gibi gözükmektedir(4).

Yapılan otopsi çalışmalarında, HT olan 40-49 yaş insanlarda koroner aterosklerozun, yüksek kan basıncı olmayan insanlarda ancak 60-70 yaşlar arasında görülebildiği saptanmıştır(1).

Framingham araştırma grubu içerisinde, aterosklerotik kalp hastalığından ölen erkeklerin %37'inde, kadınların %51'inde kan basıncı belirgin derecede 160/95mm-Hg veya daha fazla saptanmıştır. Yine bu

incelemede, yaşları 45-62 arasında olup, kan basınçları $\geq 160/95$ mm-Hg olan erkeklerde, arteriosklerotik kalp hastalığı insidansı normotansif olanlara göre 5 misli daha fazladır.

Günümüzde, 3-18 yaş arası çocuklarda, yılda en az bir kez kan basıncı ölçümü önerilmektedir. Risk faktörleri taşıyanlarda ise, üç ayda bir ölçüm yapılmalıdır.(31).

DIABETES MELLİTUS

Diabetli hastalarda iki kardiovasküler hastalık riski artmıştır: mikrovasküler hastalık ve makrovasküler hastalık (ateroskleroz). KKH'ye neden olan makrovasküler hastalıklı diabetli, ve ya tip II diabetli çoğu hastada en önemli ölüm nedenini oluşturur. Sıklıkla lipoprotein bozuklukları ve HT'da vardır ve hipergliseminin kendisi aterogenezi hızlandırabilir(4).

Kronik hiperglisemi süre ve şiddetiyle doğru orantılı olarak bir çok enzim ve proteinde nonenzimatik glikolizasyona neden olur. Glikolize proteinler endotel hücre işlevini bozmakta ve geçirgenlik değişmelerine neden olmaktadır. Ayrıca lipoproteinlerde glikolizlenerek anormal işlevler kazanırlar. Örneğin apo B-100 proteini glikolizlenen LDL parçacığı trombojenik özellik kazanır. Glikolize LDL ek olarak çok hızlı oksitlenir ve ateroskleroz gelişiminde rolü vardır. Glikolize HDL partiküllerinin de geriye doğru kolesterol taşıyabilme özelliği bozulur. Diyabetiklerde serum HDL düzeyleri de düşüktür(14).

Hiperinsülineminin dolaysız olarak kendi başına ve dolaylı yoldan katekolamin ve büyüme faktörleri salınımını artırarak aterogenezi uyardığı deneysel olarak gösterilmiştir. Ayrıca DM'de gözlenen hipertrigliseridemi diğer önemli bir faktördür. Yüksek TG düzeylerinin diğer risk faktörlerinin varlığında KAH gelişimi için artırıcı etki yaptığı bilinmektedir(14).

SİGARA (1,4,14)

Sigara ateroskleroz gelişimini uyarır ve KKH riski içilen sigara sayısı ile direkt doğru orantılı olarak artar. Öyle ki, günde bir paketten fazla sigara içen birinin sigara içmeyene göre, göreceli riski 5,5 dir. Ortalama bir

sigara içicisinin yaşam süresi 3 yıl daha kısadır, diğer risk faktörleri olan bir sigara içicisi ise 15 yıl erken ölmektedir. Özellikle trombüs oluşumu ile ilgili olaylar sigara içenlerde daha belirgindir. Sigaranın bırakılması kardiovasküler riski azaltmaktadır. Risk azalması en çok MI sıklığında azalma şeklinde kendini gösterir. MI riski ilk yıl içinde %50 azalmakta, 2 yıl içinde risk içmeyenlerle eşitlenmektedir. İlk aylar içinde serum fibrinojen düzeyi, kan viskozitesi ve tromboza eğilim azalır, serum karboksihemoglobin seviyesi düşer, HDL seviyesi artar ve sigaranın dolaysız olarak yarattığı koroner vazospazm ortadan kalkar.

Sigara dumanına ortamda maruz kalmak ta (pasif içicilik) önemlidir. Hiç sigara içmemiş erişkinlerde yapılan bir çalışmada çevresel tütün dumanına maruz kalan adölesanlarda, kalmayanlara göre anlamlı derecede, %7 daha düşük HDL-K düzeyleri ve anlamlı derecede yüksek total kolesterol/HDL-K oranları bulunmuştur (32). ABD'de pasif içiciliğin yılda yaklaşık 40,000 ölüme yol açtığı hesaplanmaktadır.

DİYET VE BESLENME ALIŞKANLIĞI

KAH'lı erişkinlerde yapılan çalışmalarda, bu kişilerin da az karbonhidrat, nişasta ve bitkisel protein tükettikleri görülmüştür (1).

Riemersma'nın yaptığı çalışmada, daha çok zeytinyağı tüketen İtalyanlar'da serum kolesterol değerlerinin düşük olduğu saptanmıştır. Diyetteki linoleik asit miktarının artması, doymuş yağ asidi miktarının azalması koroner kalp hastalığına karşı koruyucu bulunmuştur(1,11).

Diyetle aşırı yağ alımı, kolesterol emilimi ve yapımını artırarak, aterosklerotik lezyonların oluşumunu doğrudan uyarak, trombosit işlevlerini etkileyerek, kan basıncını arttırarak majör risk faktörü olma özelliği taşır.

Bagalusa Kalp Grubu'nun çalışmasında, 6ay-4yaş arası çocuklarda, diyetle serum lipid ve lipoprotein değerleri arasında ilişkiler saptanmıştır. İnek sütü ile beslenenlerde, yüksek kolesterol ve LDL-K düzeyleri bulunmuştur(33). Sürekli yüksek kolesterolü diyetle beslenen çocuklarda, 4-6 yaşta total

kolesterol ve LDL-K değerleri yükselir. Ancak infant döneminde alınan sütün içimi, 7 yaşında ki total kolesterol ve LDL-K değerlerini etkilemez.

Doğumda düşük VLDL ve LDL, göreceli olarak artmış HDL-K düzeyleri saptanır. 0-7 günler arası VLDL ve LDL artar. Anne sütü alanlarda 7.günden sonra VLDL düzeylerinde düşme saptanırken hazır mama ile beslenenlerde daha yüksek VLDL daha düşük LDL düzeyleri saptanır. İnfantlardaki lipoprotein şekilleri beslenme tipine duyarlıdır. Anne sütü spesifik lipoprotein şekillerini uyarır.

Hiperlipidemi riski olan çocuklarda diyet düzenlenmesi önerilmektedir. Yalnız yapılacak düzenleme büyüme, gelişme için gerekli olan kalori, temel aminoasit ve vitaminleri içermelidir.

MINÖR RİSK FAKTÖRLERİ

1-OBEZİTE VE SEDANTER HAYAT

Şişmanlık sigara hariç diğer tüm major risk faktörleriyle direk ilişkilidir. Kan basıncı, hipertrigliseridemi, hiperinsülinemi arasında güçlü bir ilişki varken, HDL-K konsantrasyonları arasında zıt ilişki mevcuttur.

Kız çocuklarında obesite ile serum TG, LDL-K, HDL-K ve aterojenik oranlar arasında ilişki saptanmıştır. Bir çalışmada obesite ve vücut yağ dağılımı ile kardiovesküler hastalık arasında ilişki incelenmiş ve abdominal yağ dağılımı, gluteal ve femoral yağ dağılımına oranla kardiovasküler hastalık için daha riskli saptanmıştır.

Şişmanlıkta periferik insülin direnci sonucu insulin oranı artar. Kc'den VLDL salınması artar, LDL aktivitesi artar, HDL azalır.

Egzersiz yapmayan kişilerde teorik olarak bütün risk faktörleri artmaktadır. Obezite, diyabet, kan basıncı kontrolünün bozulması, dislipidemi hep sedanter yaşamın getirdiğı sonuçlardır.

2.KİŞİLİK (A tipi)

A tipi kişilik yüksek oranda yarışmacı, çevresi ile sürekli çatışmacı; B tipi kişilik ise daha pasif, çevresel etkinlerden daha az etkilenen kişilik olarak tanımlanmıştır.

A tipi kişilik ile KAH arasında ilişki pek çok yayında belirtilmektedir. Roseman ve arkadaşları, A tipi kişilikte B tipi kişiliğe göre KAH gelişme olasılığı 2-3 kat daha fazla saptanmıştır(1).

A tipi kişilikler büyük stres ile karşılaştıkları zaman kan basıncında epizodik yükselmeler ve kalp hızında artma gösterirler. Son çalışmalar A tipi kişiler arasında farklı nöroendokrin yanıtlara işaret etmektedir. Bunlar epinefrin ve norepinefrine artmış yanıt, daha fazla kortizol ve testosteron salınımıdır. Artmış nöroendokrin yanıt, ateroskleroz oluşumunu muhtemelen etkilemektedir(19).

3-CİNSİYET VE YAŞ

Cinsiyet ve yaşı KAH ile ilişkisini kesin olarak ortaya konmuştur. Puberteden başlayarak kadınlarda trigliserid ve VLDL değerleri erkeklere göre daha düşük, HDL-K değerleri ise yüksektir. HDL3 konsantrasyonu her iki cinsde aynı iken, HDL2 değerleri kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir. Bu farklılıklar endojen seks hormonlarına, özellikle östrojene bağlanmıştır. Östrojen HDL düzeyini artırırken, LDL düzeyini azaltır, ayrıca antioksidan etkisi vardır ve ek olarak vasküler düz kas ve myokard relaksasyonu artırır. Bu nedenle postmenopozal dönemde kadınlarda KAH riski birdenbire artmakta ve erkeklerle eşit seviyeye gelmektedir.

Yaş ise her iki cins içinde önemli bir risk faktörüdür. Yaşlanma tek başına hastalığa yol açmasından ziyade, kişinin diğer risk faktörlerine temas süresini artırarak KAH sıklığını arttırmaktadır(11).

4-AİLE ÖYKÜSÜ, GENETİK ÖZELLİK

Aile öyküsü risk faktörü, olarak iyi tanımlanmıştır ve kolesterol, lipoprotein, kan basıncı DM ve obesiteyi kapsar. Yüksek kan basıncı ve

hiperkolesterolemiye genetik eğilim, tuz ve doymuş yağlar gibi çevresel faktörlerle açığa çıkmaktadır.

Morison ve arkadaşları, hiperlipidemili ailelerin çocukları ve yakın akrabalarında da yüksek lipid değerleri bildirmişlerdir. Bu ortak çevrenin etkisine işaret etmektedir.

Pesonen, 1 yaş altında enfeksiöz veya enfeksiyon dışı nedenlerle ölen çocukların koroner arter kalınlıklarını ölçmüş ve anne, baba büyükanne ve büyükbabaları Batı Finlandiya'da doğup yaşayanlarda, doğudakilere göre daha büyük kalınlıkların olduğunu saptamıştır. Bu genetik özelliğe işaret etmektedir(6).

Ailevi hiperlipidemiden, başka ateroskleroz ile ilişkili, iyi bilinen bir genetik bozukluk da homosistinüridir(19).

Croft ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarına göre, yüksek beta lipoprotein ve /veya prebeta lipoprotein kolesterol düzeyleri olan çocukların, ebeveynlerinde ASKH riski artmıştır(34).

Freedman, ebeveynlerinde MI öyküsü olan çocuklarda apo AI, LDL-K/Apo B oranında düşüklük, Apo B / Apo AI oranında yükseklik saptanmıştır. Apoproteinlerin kardiovasküler hastalık riski ile güçlü ilişkilerine dikkat çekmişlerdir.

5-IRK

KAH riski siyah ve beyaz ırk arasında farklılık göstermektedir. ABD'de ki orta yaşlı siyahlarda KAH beyazlardan çok daha yüksektir. Ancak yaş ilerledikçe aradaki bu farkın azalma gösterdiği görülmektedir. Siyah ırktaki KAH riskinin yüksek oluşu bu ırktaki HT oranının daha fazla olmasına bağlanmaktadır. Dünyanın başka bölgelerinde yapılan çalışmalarda ırkın önemli olduğunu göstermiştir. Afrika ve Karayiplerin az gelişmiş bölgelerinde yaşayan aynı kökten insanlara göre KAH riskinin daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durumda batılılaşma ve sosyal gelişmenin sorumlu olduğu düşünülmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 1997-Aralık 1997 tarihleri arasında yapılan çalışmamıza 5-14 yaşları arasında 73 sağlıklı çocuk alındı.

Olguların fizik muayeneleri yapıldı, ağırlık ve boyları alındı. Aile öyküleri, diyet alışkanlıkları, aile sigara içme öyküsü, televizyon seyretme süreleri, aile eğitim ve gelir düzeyi ile ilgili bilgiler anne ve babadan alındı. Çocuklardan 12-14 saatlik açlık sonrası, total kolesterol, trigliserid, HDL-K için kan örnekleri alındı.

İlgili testler Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

Total kolesterol, trigliserid ve HDL-K değerleri Kodak Tam Otomatik kuru sistem otoanalizatörleriyle slayt testlerle çalışıldı.

Total kolesterol için 140-220 mg/dl

Trigliserid için 40-170 mg/dl

HDL-K için 35-80 mg/dl

Referans değerler olarak kabul edildi.

Ayrıca total kolesterol, trigliserid ve HDL-K'nın yaşlara göre normal değerleri sırasıyla tablo 4, tablo 5 ve tablo 6'da verilmiştir.

LDL-K değerleri ise Friedewold formülü ile hesaplandı.

$$\text{LDL-K (mg/dl)} = \text{Total kolesterol} - \left(\text{HDL-K} + \frac{\text{TG}}{5} \right)$$

5-14 yaş arası normal LDL-K değerleri tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 4: Total Kolesterol normal değerleri (29,30).

		Alt sınır (mg/dl)	Ortalama	Üst sınır (mg/dl)
Doğumda			74	
0-4 yaşı	Erkek	114	155	203
	Kız	112	156	200
5-9 yaşı	Erkek	121	160	203
	Kız	126	164	205
10-14 yaşı	Erkek	113	150	197
	Kız	120	158	203

Tablo 5: Trigliserid normal değerleri (29,30)

		Alt sınır (mg/dl)	Ortalama	Üst sınır (mg/dl)
5-9 yaşı	Erkek	31	70	108
	Kız	35	75	114
10-14 yaşı	Erkek	36	87	138
	Kız	41	90	138

Tablo 6: HDL-K normal değerleri (29,30).

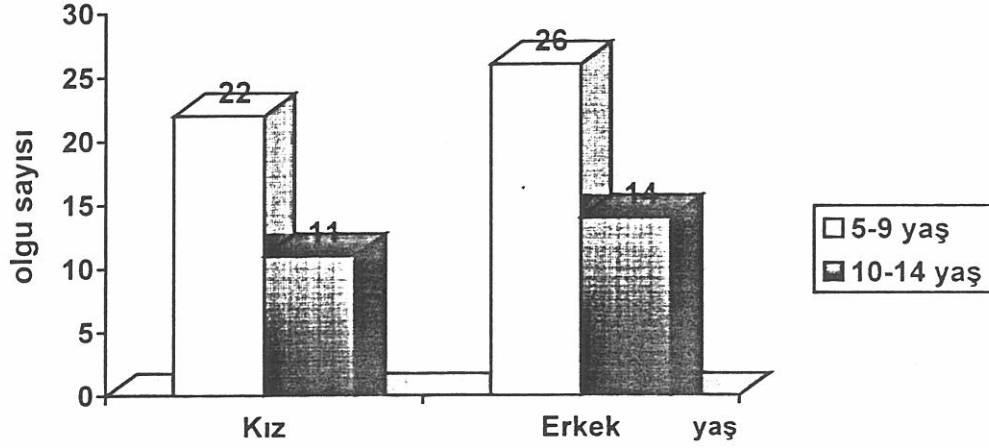
		Alt sınır (mg/dl)	Ortalama	Üst sınır (mg/dl)
5-9 yaşı	Erkek	38	56	75
	Kız	36	53	73
10-14 yaşı	Erkek	37	55	74
	Kız	37	52	70

Tablo 7: LDL-K normal değerleri (29,30)

		Alt sınır (mg/dl)	Ortalama	Üst sınır (mg/dl)
Doğumda			31	
0-4 yaşı	Erkek	63	93	129
	Kız	68	100	140
5-9 yaşı	Erkek	64	97	133
	Kız	68	97	136
10-14 yaşı	Erkek	62	94	130
	Kız	59	96	137

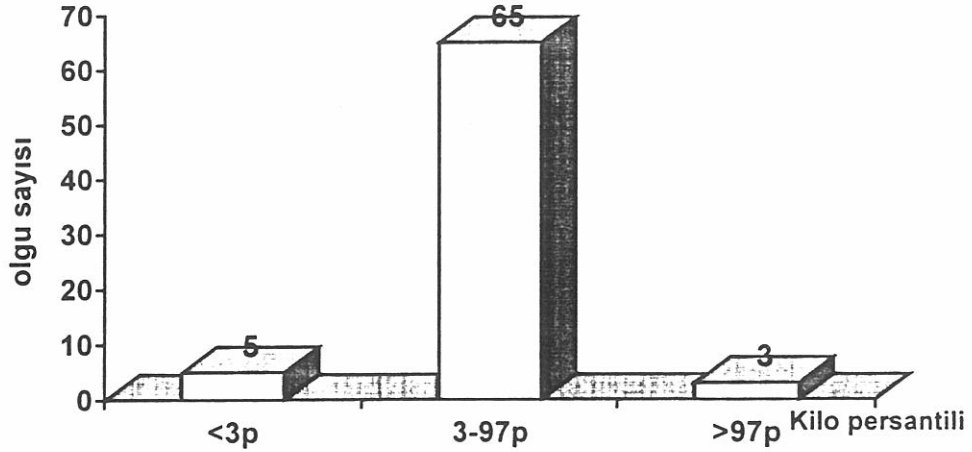
BULGULAR

Olguların 33'ü kız, 40'ı erkekti. Ortalama yaş $8,39 \pm 2,59$ olarak bulundu (Şekil 2).



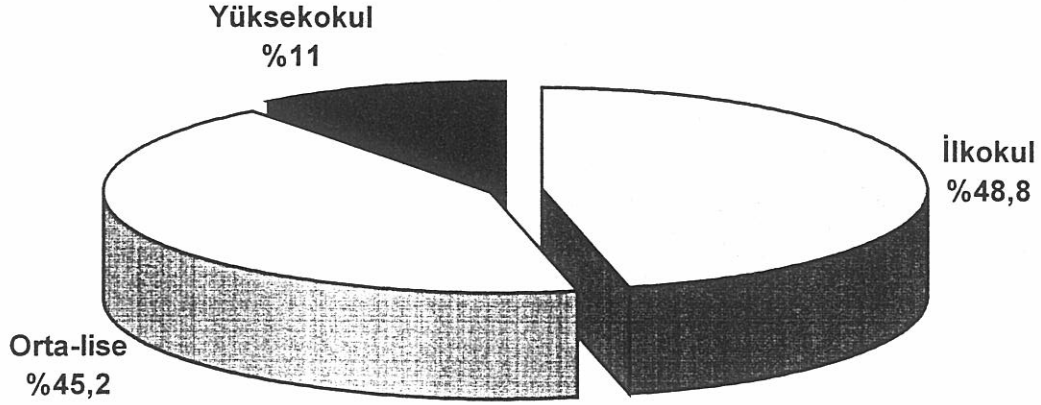
Şekil 2: Olguların cinsiyet ve yaş dağılımı

Vakaların ağırlık persantilleri; 5 tanesi 3P'nin altında, 65 tanesi 3-97 P arasında, 3 tanesi ise 97 P'nin üstünde idi (Şekil 3)



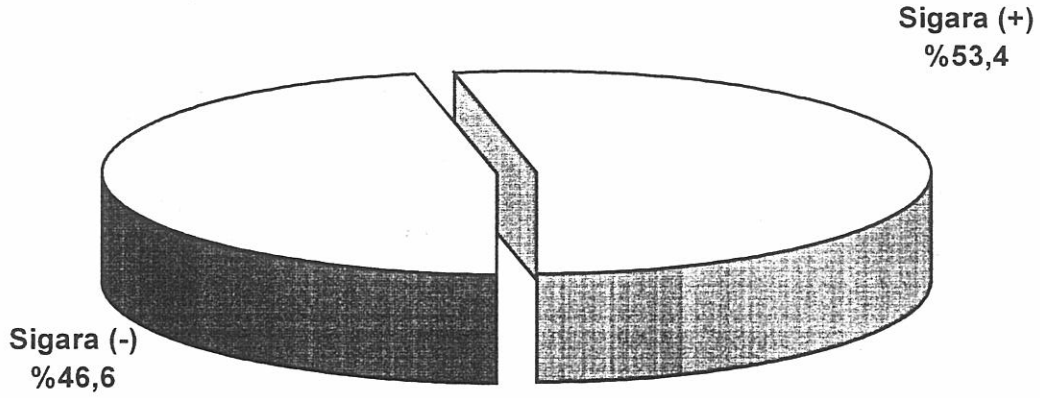
Şekil 3: Olgularda kilo persantil dağılımı

Ailelerin eğitim düzeyi; 32 aile ilkokul, 33 aile orta okul-lise, 8 aile ise yüksekokul mezunu idi (Şekil 4).



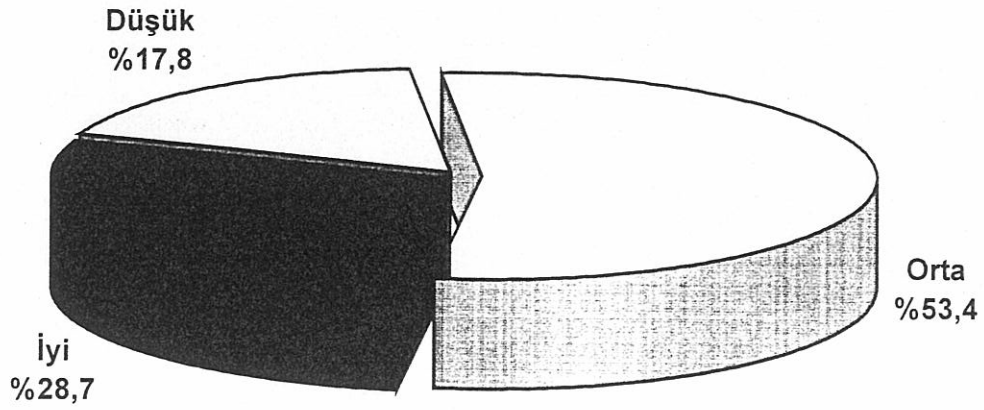
Şekil 4:Ailelerin eğitim düzeyi dağılımı

Ailelerin 34'ünde (%46,6) evde sigara içme öyküsü yokken 39 ailede (%53,4) sigara içme öyküsü mevcut idi (Şekil 5).



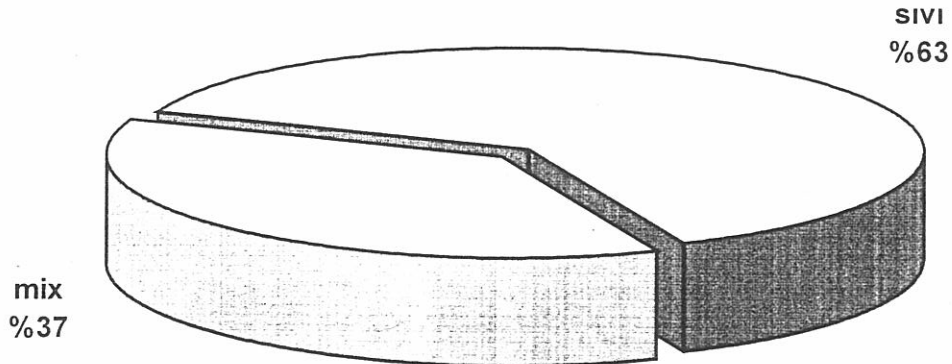
Şekil 5: Ailelerin sigara içme dağılımı

13 ailenin gelir düzeyi (%17,8) düşük (<40 milyon / ay), 39 ailenin (%53,4) gelir düzeyi orta (40-80 milyon /ay), 21 ailenin (%28,7) ise gelir düzeyi (>80 milyon/ay) iyi idi (Şekil 6).



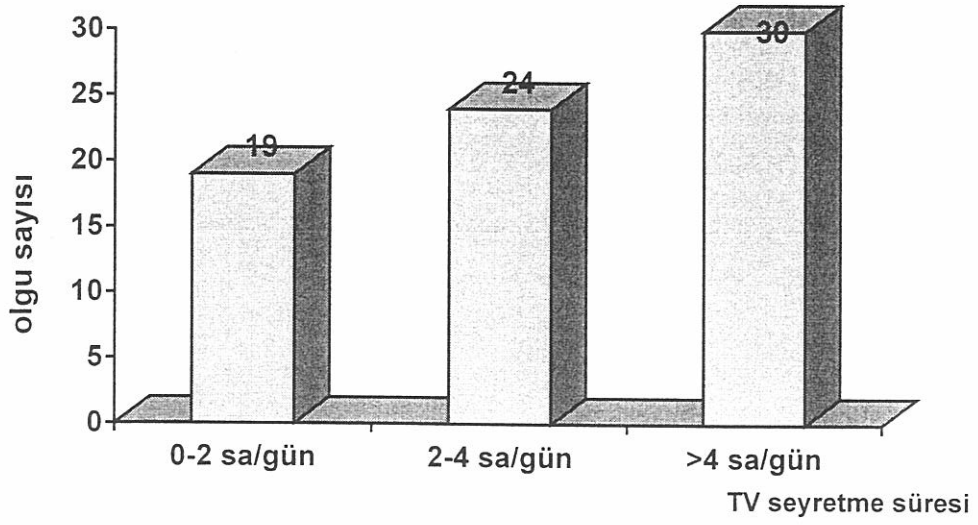
Şekil 6: Ailelerin gelir düzeyi dağılımı

46 aile (%63) sıvı yağ ağırlıklı beslenirken, 27 aile (%37), sıvı ve katı yağ eşit oranda kullanıldığını ifade etti (Şekil 7)



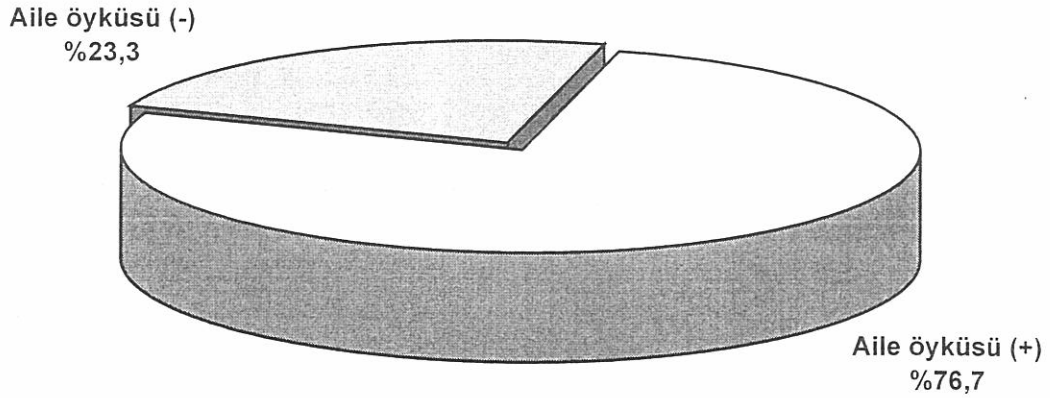
Şekil 7: Ailelerin yağ kullanımı dağılımı

Olguların 19 tanesi (%26) 0-2 saat/gün, 24 tanesi (%32,9) 2-4 saat/gün, 30 tanesi (%41) >4saat /gün televizyon seyrettiğini ifade etti (Şekil 8).



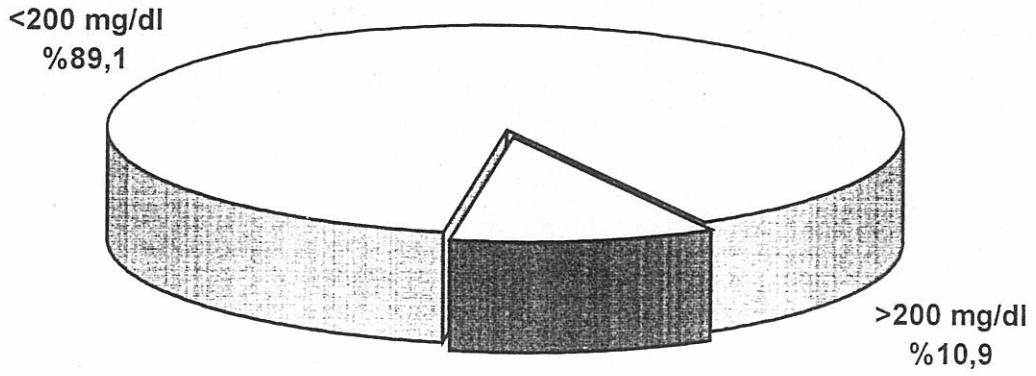
Şekil 8: Olguların TV seyretme süreleri

Olguların 56'sında (%76,7) anne, baba, büyükanne, büyükbaba, amca, dayı, teyze ve haladan birinde veya birkaçında myokard infarktüsü, hipertansiyon, diabetes mellitus öyküsü vardı, 17 olguda (%23,3) ise aile öyküsü negatif idi (Şekil 9)



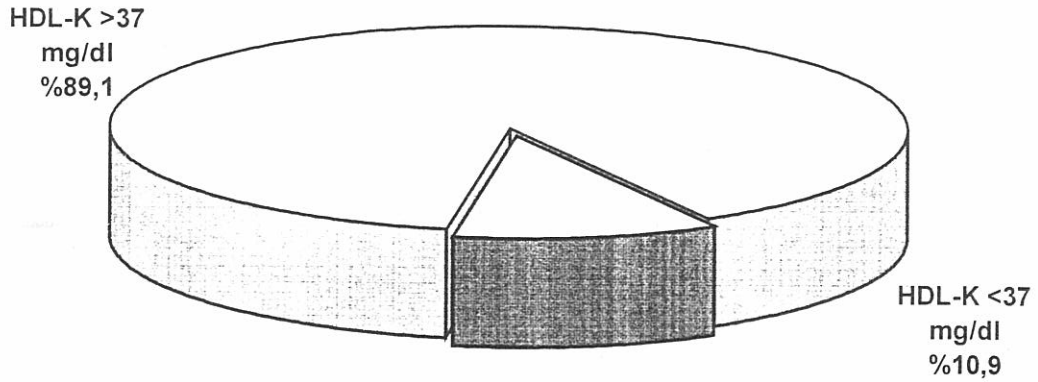
Şekil 9: Olguların aile öyküsü dağılımı

Ortalama kolesterol düzeyi $160,76 \pm 33,47$ mg/dl idi. 8 olguda (%10,9) 200 mg/dl'nin üzerinde iken 65 olguda (%89,1) <200 mg/dl idi (Şekil 10).



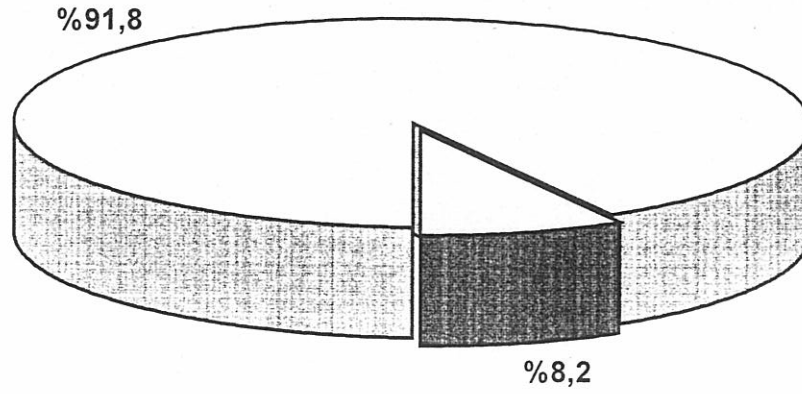
Şekil 10: Olguların kolesterol dağılımları

Ortalama HDL-K düzeyi $52,3 \pm 14,8$ mg/dl olarak bulundu. Gene 8 olguda (%10,9) HDL-K <37 mg/dl iken 65 olguda (%89,1) HDL-K > 37 mg/dl idi.



Şekil 11: Olguların HDL-K dağılımları

Ortalama LDL-K düzeyi $91,7 \pm 31,09$ mg/dl idi. 6 olguda (%8,2) normalin üzerinde değerler bulunurken 67 olguda sınırlar içindeydi (Şekil 12).



Şekil 12: LDL-K dağılımı

İlişkilerin Araştırılması:

5-9 yaş grubunda total kolesterol ve LDL-K değerleri anlamlı şekilde yüksek bulunurken ($p < 0,05$) HDL-K değeri 10-14 yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 8)

Tablo 8: Yaş ile T.Kolesterol, LDL-K ve HDL-K düzeylerinin karşılaştırılması

Yaş	T. Kolesterol (mg/dl)	LDL-K (mg/dl)	HDL-K (mg/dl)
5-9 yaş	161,95±27,6	94,1±27,01	51,7±14,3
10-14 yaş	153,48±43,1	87,04±37,8	53,6±16,03

Kız ve erkek çocuklar arasında total kolesterol ve LDL-K için anlamlı bir fark bulunmazken ($p > 0,05$), HDL-K düzeyi erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Cinsiyet ile T. kolesterol, LDL-K ve HDL-K düzeylerinin karşılaştırılması

Cinsiyet	T. Kolesterol (mg/dl)	LDL-K (mg/dl)	HDL-K (mg/dl)
Kız	159,18±37,2	93,39±32,28	48,21±17,2
Erkek	158,55±45,6	90,35±30,42	54,05±18,26

Ağırlıkları 97P'in altında olanlarda 97P'nin üstünde olanlara göre Total kolesterol ve LDL-K değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, HDL-K ise anlamlı derecede yüksek olarak bulundu ($p<0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10: Kilo persantili ile T. Kolesterol, LDL-K ve HDL-K düzeylerinin karşılaştırılması

Kilo Persantil	T. Kolesterol (mg/dl)	LDL-K (mg/dl)	HDL-K (mg/dl)
<97P	159,55±33,33	90,14±30,36	52,51±15,08
>97P	189±27,8	128,66±29,53	49±9,64

Pasif sigara içici olan ve olmayanlar arasında T. Kolesterol, LDL-K, HDL-K değerleri açısından anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$). (Tablo 11).

Tablo 11: Pasif sigara içimi ile T. Kolesterol, LDL-K ve HDL-K düzeylerinin karşılaştırılması.

Sigara içimi	T. Kolesterol (mg/dl)	LDL-K (mg/dl)	HDL-K (mg/dl)
Sigara (+)	160,33±36,41	91,15±33,82	52,94±15,73
Sigara (-)	161,26±30,30	92,38±28,14	51,70±14,02

Ailelerin eğitim düzeyleri ile olguların T. Kolesterol, LDL-K ve HDL-K düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0,05$). (Tablo 12).

Tablo 12: Ailelerin eğitim düzeyi ile olguların T. Kolesterol, LDL-K ve HDL-K düzeylerinin karşılaştırılması

Eğitim	T. Kolesterol (mg/dl)	LDL-K (mg/dl)	HDL-K (mg/dl)
İlkokul	160,81±32,83	90,09±30,29	51,96±16,01
Ortaöğretim	160,66±37,57	94,21±34,19	51±14,29
Yüksek öğretim	161±12,53	88±20,80	59,62±12,63

Bitkisel yağ ağırlıklı beslenen ailelerin çocuklarında, hayvansal ve bitkisel yağı eşit ağırlıkta kullanan ailelerin çocuklarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük total kolesterol ve LDL-K düzeyi saptanırken, yüksek HDL-K düzeyi saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13: Sıvı yağ ve sıvı + katı (mix) yağ ile beslenen ailelerin çocuklarının T. Kolesterol, LDL-K ve HDL-K düzeylerinin karşılaştırılması

Beslenme Durumu	T. Kolesterol (mg/dl)	LDL-K (mg/dl)	HDL-K (mg/dl)
Sıvı yağ	159,28±30,33	87,82±27,57	54,78±14,56
Sıvı+Katı yağ	163,29±44,85	98,37±35,89	48,62±13,44

Aile öyküsü (+) olan çocuklarda, aile öyküsü (-) olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek T. Kolesterol, ve HDL-K değerleri bulunurken ($p<0,05$), LDL-K düzeyi açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 14: Aile öyküsü ile T. Kolesterol, LDL-K ve HDL-K düzeylerinin karşılaştırılması

Aile Öyküsü	T. Kolesterol (mg/dl)	LDL-K (mg/dl)	HDL-K (mg/dl)
Aile Öyküsü (+)	163,03±37,25	92,08±30,83	53,94±12,10
Aile Öyküsü (-)	153,29±31,73	90,52±32,86	47,17±16,29

4 saatten fazla televizyon seyredenlerle, daha az seyredenler arasında Total Kolesterol, LDL-K ve HDL-K değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15: TV seyretme süresi ile T. Kolesterol, LDL-K ve HDL-K düzeylerinin karşılaştırılması

TV izleme	T. Kolesterol (mg/dl)	LDL-K (mg/dl)	HDL-K (mg/dl)
<4 saat	163,16±32,97	93,34±32,92	53,37±14,15
>4 saat	157,33±40,56	89,56±28,74	50,93±15,99

Gelir düzeyi iyi olan ailelerin çocuklarında, orta ve kötü olanlara göre T. Kolesterol ve LDL-K düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak bulundu ($p<0,05$). HDL-K düzeyi açısından anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16: Ekonomik durum ile T. Kolesterol, LDL-K ve HDL-K düzeylerinin karşılaştırılması.

Gelir	T. Kolesterol (mg/dl)	LDL-K (mg/dl)	HDL-K (mg/dl)
Düşük	157,69±53,40	91,84±42,74	45,23±18,16
Orta	155,61±32,41	86,94±24,83	52,30±14,73
İyi	172,23±28,21	100,52±32,97	56,90±11,46

TARTIŞMA

Aterosklerotik kalp hastalığı, halen önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Ciddi hiperkolesterolemili çocuklarda, adölesanlarda ve genç erişkinlerde patolojik olarak, erken aterosklerotik plakların varlığının gösterilmesi ile aterosklerozun hayatın erken dönemlerinde başladığı bilinmektedir(27,37). Erken ateroskleroz ile artmış kolesterol ve LDL-K düzeyleri arasındaki ilişki açıktır(37). Plazma kolesterol düzeyleri düşürüldüğünde, koroner arter hastalığı riskinde azalma saptanmaktadır. Hiperkolesteroleminin erken saptanması ve uygun diyet ve tedavi ile, ilerideki koroner kalp hastalığı riskinin azaltılabileceği bildirilmektedir(27).

Yapılan kolesterol taraması ve hastalığa karşı alınacak önlemlerin, koroner kalp hastalığının oranının azaltılmasında etkili olacağı savunulmaktadır (27). Ancak hiperkolesterolemili çocukların saptanmasında, genel veya selektif taramanın seçimine yönelik tartışmalar devam etmektedir. Yapılan çalışmalar, pozitif aile öykülü çocukların kolesterol taramalarının, hiperkolesterolemili çocukları saptamada daha az maliyet ve daha fazla yarar sağladığını göstermektedir (27,36)

Çalışmamızda 73 sağlıklı çocukta total kolesterol, trigliserid, LDL-K , HDL-K değerlerini saptadık. Ortalama kolesterol seviyesini $160,76 \pm 33,47$ mg/dl (kızlarda $159,18 \pm 37,2$ mg/dl, erkek çocuklarda $158,55 \pm 45,6$ mg/dl), ortalama LDL-K düzeyini $91,7 \pm 31,09$ mg/dl (kızlarda $93,39 \pm 32,28$ mg/dl, erkeklerde $90,35 \pm 30,42$ mg/dl), ve ortalama HDL-K düzeyini $52,3 \pm 14,8$ mg/dl (kızlarda $48,21 \pm 17,2$ mg/dl erkeklerde $54,05 \pm 18,26$ mg/dl) olarak bulduk

Garcia ve Moodie, 1989 yılında ABD'de 3-18 yaş arası 6500 çocuğu içeren bir çalışmada (27) ortalama kolesterol değerini 162 mg/dl olarak bulmuşlar. Yine 1989 yılında Lopez ve arkadaşları (37), 0-18 yaş arası 2153 çocuğu içeren bir çalışmada, ortalama kolesterol düzeyi 166 ± 36 mg/dl, LDL-

K düzeyini 102 ± 34 mg/dl ve ortalama HDL-K düzeyini 53 ± 13 mg/dl olarak bulmuşlar.

Milas ve arkadaşları (38), İspanya'da 1990 yılında 6-15 yaş arası 552 çocuğu içeren bir çalışmada ortalama kolesterol seviyesini kızlarda 154 mg/dl, erkeklerde 146 mg/dl, ortalama LDL-K düzeyini kızlarda 89 mg/dl, erkeklerde 83 mg/dl, ortalama HDL-K düzeyini kızlarda 48 mg/dl, erkeklerde 46 mg/dl, olarak bulmuşlar. 1993 yılında Meksika'da yapılan bir çalışmada Kuzey Meksika'da yaşayan çocuklarda ortalama total kolesterol 164 mg/dl olarak bulunmuş(39).

1990 yılında ülkemizde İzmir ili içinde, 2-11 yaş arası 45 sağlıklı çocuğu içeren bir çalışmada (40) ortalama total kolesterol düzeyi $169,42 \pm 31,86$ mg/dl ortalama LDL-K düzeyi $104,84 \pm 27,53$ mg/dl ve ortalama HDL-K düzeyi $44,49 \pm 12,35$ mg/dl olarak bulunmuş.

Gene İzmir'de 1995 yılında 5-15 yaş arası 150 sağlıklı çocuğu içeren bir çalışmada (41) ortalama total kolesterol düzeyi $181,49 \pm 32,33$ mg/dl, ortalama LDL-K düzeyi $113,99 \pm 32,06$ mg/dl, ve ortalama HDL-K düzeyi $49,69 \pm 14,97$ mg/dl olarak bulunmuş.

Bizim çalışmamızda, ortalama kolesterol, LDL-K ve HDL-K seviyeleri, yurtdışında yapılan çalışma sonuçlarıyla paralellik gösteriyordu. Ülkemizde yapılan çalışmalara göre ise ortalama kolesterol ve LDL-K seviyeleri daha düşük, ortalama HDL-K seviyeleri daha yüksek olarak bulundu. Kolesterol ve LDL düzeylerini etkileyebilecek en önemli nedenlerden birisi diyet yani sıvı ya da katı yağ ile beslenme idi. Çalışmamızda bitkisel yağ ağırlıklı beslenen ailelerin çocuklarında, hayvansal ve bitkisel yağı eşit ağırlıkta kullanan ailelerin çocuklarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük total kolesterol, LDL-K ve yüksek HDL-K düzeyi saptandı.

Sıvı yağ kullanan ailelerin çocuklarında ortalama kolesterol $159,28 \pm 30,33$ mg/dl, LDL-K $87,82 \pm 27,57$ mg/dl iken sıvı katı yağ kullanan ailelerin çocuklarında ise ortalama kolesterol $163,29 \pm 44,85$ mg/dl, ortalama LDL-K

98,37 $\pm$ 35,89 mg/dl düzeyinde bulundu. Hayvansal orijinli yağlar (tereyağı, et yağı) doymuş yağ asitlerini içerirken, bitkisel kaynaklı çiçek yağı, mısıryağı, zeytinyağı doymamış yağ asitlerini içerir (30,42). Genel olarak doymuş yağlar, serum kolesterolünü yükseltir, doymamış yağlar ise düşündür.

Diyet yağının serum kolesterolünde oluşturduğu değişiklikler genel olarak LDL-K, az olarak da VLDL-K konsantrasyonunda meydana gelen değişikliklere bağlı olarak gelişir. Doymuş yağ yerine doymamış yağ alındığından LDL sentezinin azaldığı bildirilmiştir. Doymamış yağların HDL-K 'ya etkisi ile ilgili çalışmalar fazla değilse de, doymuş yağ oranı yüksek olan diyetin, HDL-K sentez hızını azalttığı bildirilmiştir. Sıvı yağ kullanan ailelerin çocuklarında ortalama HDL-K düzeyi 54,78 $\pm$ 14,56 mg/dl iken, sıvı katı yağ kullananlarda 48,62 $\pm$ 13,44 olarak bulundu.

Bu bilgiler, diyetleri zeytin yağı ağırlıklı olan Akdeniz insanlarındaki serum lipid değerlerinin düşük olması ile uyum göstermektedir(11,35). Bizim çalışmamızla, daha önce yapılan çalışmalar arasındaki farkı ülkemizde gittikçe yaygınlaşan sıvı yağ kullanımına bağladık.

Çalışmamızda anne ve babası evde sigara içen, diğer bir tanımlama ile pasif sigara içicisi olan çocuklar ile olmayanlar arasında HDL-K seviyesi açısından anlamlı bir ilişki bulunmadı. Aynı şekilde İspanya'da yapılan bir çalışmada (43), okul çocuklarında HDL-K düzeyleri ile pasif sigara içimi arasında net bir ilişki bulunamadığını saptadık. Etkin sigara içiminin HDL-K'yı azalttığı bilinmektedir(32). Hiç sigara içmemiş erişkinlerde yapılan bir çalışmada, çevresel tütün dumanına maruz kalan adölesanlarda, kalmayanlara göre anlamlı derecede (%7 daha düşük) daha düşük HDL-K düzeyleri ve anlamlı derecede daha yüksek total kolesterol/HDL-K oranları bulunmuştur(32,44).

ABD'de yapılan bir çalışmada (42), uzun süreli televizyon seyretmenin sadece agresif kişiliğe değil, sağlıksız diyet alışkanlığı, obezite ve dolayısı ile hiperkolesterolemiye neden olabileceğini belirtmişlerdir. 2 saatten çok TV seyredenlerde 2 kat, 4 saatten çok TV seyredenlerde 4 kat, $\geq$ 200mg/dl

kolesterol düzeyi olabileceğini ifade etmişlerdir. Biz çalışmamızda 4 saatten fazla TV seyredenlerle seyretmeyenler arasında total kolesterol ve LDL-K düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulamadık.

Ailede (anne, baba, büyükanne, büyükbaba, teyze hala, dayı, amca) koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, DM öyküsü olan çocuklarda, aile öyküsü (-) olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek T. kolesterol bulunurken, LDL-K düzeyi açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı. T. kolesterol düzeyi >200mg/dl olan 8 çocuktan 7'sinin aile öyküsü (+) idi. Çalışmaya alınan çocukların %10,9'unda >200mg/dl de T. kolesterol düzeyi saptandı.

Elcarte ve arkadaşları 1993 yılında (45) 4-17 yaş arası 5829 olguluk çalışmada hiperkolesterolemi sıklığını, % 21,07 $\pm$ 0,54 olarak bulmuşlar. Bu değer bizim çalışmamız ile uyumlu değildi.

1994 yılında İrlanda'da Primrose ve arkadaşları, aile öyküsü (+) olan 190 olgunun 63'ünde (%33)yüksek kolesterol değeri bulmuşlar(46). Aynı yıl İtalya'da yapılan bir çalışmada, aile hikayesi olan çocuklarda total kolesterol, apo AI seviyeleri ve LDL-K/HDL-K oranı aile öyküsü (-) olanlara göre yüksek saptanmıştır(47).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Koroner ateroskleroz ile hiperkolesterolemi arasındaki ilişkinin açıkça ortaya konması ve aterosklerotik lezyonların çocukluk çağından itibaren oluşmaya başladığının kesin olarak saptanması ile, ateroskleroz gelişimini önleme yönünden alınabilecek tedbirler, çocukluk yaşlarına doğru kaydırılmaya başlamıştır. Değişik ülkelerde, değişik yaşam biçimlerini benimsemiş olan insanlar arasında yapılan araştırmalarda, ateroskleroz sıklığı ve ilerlemesinin yaş, cinsiyet, yaşam biçimi, gıda tüketimi ve genetik faktörlerle ilişkisi olduğu açıkça ortaya konmuştur.

Sonuçları irdelediğimizde, bizim çalışmamızın ve ayrıca yurtdışında ve yurtdışında yapılan diğer çalışmaların sonuçlarına göre de, bitkisel yağ ağırlıklı beslenen ailelerin çocuklarında, total kolesterol değerlerinin daha düşük bulunması, yüksek ortalama kolesterol değerlerinin diyetteki yağ ile ilişkili olabileceğini düşündürdü. Yapılan çalışmalar ve klasik bilgilerde, doymamış yağ asitlerini içeren bitkisel orijinli yağlarla yapılan beslenmede, daha düşük total kolesterol ve LDL-K değerlerinin olması çalışmamızın sonuçlarını desteklemekteydi. Bu da bitkisel yağ ağırlıklı diyet alışkanlıklarının hiperkolesterolemi, dolayısı ile aterosklerozun önlenmesinde rolü olduğunu göstermekteydi.

Yaptığımız çalışmada, aile öyküsü (+) olan çocuklarda, aile öyküsü (-) olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek total kolesterol ve LDL-K değerleri saptadık. Bu bulgular literatürdeki diğer çalışmalarla uyumluydu.

Gerçekten pek çok ülkedeki kolesterol tarama programlarında, aile öyküsü temel alınmaktadır. Ülkemizde de Türk kardiyoloji Derneği'nin (28) önerisi de bu yöndedir. Türk kardiyoloji Derneği eğer koroner kalp hastalığı ve hiperkolesterolemi yönünden aile öyküsü pozitif ise 2-19 yaş arası çocuklarda ve aile öyküsü belli olmayanlarda total kolesterol düzeyinin bakılmasını

önermektedir. Eğer total kolesterol 170 mg/dl ve altında ise, olgu 20 yaşına dek izlemiden çıkarılır, sonra 5 yılda bir yapılan kolesterol programına alınır,

Pek çok ülkede, selektif ya da genel taramaya yönelik sorular mevcuttur. Ancak maliyet ve yarar hesabı yapan araştırmacılar, selektif taramanın bugünkü şartlarda uygun olabileceğini belirtmektedir. Ancak hiperkolesteroleminin erken saptanması ve tedavisi ile ilgili olarak yapılan tartışmaların eninde sonunda ekonomik ya da tıbbi bakımdan elde edilecek kazançların, taşıdığı tehlikelerden daha ağır basıp basmadığı üzerinde gerçekleştirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Ayrıca çalışmamızda, kilo persantili > 97P'nin üzerinde olan çocuklarda total kolesterol ve LDL-K değerleri anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu sonuçta literatür bilgileriyle uyumluydu ve düzenli egzersiz programlarının günlük yaşama yerleştirilmesi ve diyetin önemini bir kez daha ortaya koydu.

Toplum çapında kardiovasküler hastalığı ve hiperkolesterolemiyi önlemek amacı ile,

–Sigara içiminin engellenmesi, en azından çocukların bulunduğu ortamlarda sigara içilmemesi,

–Egzersizin günlük yaşama yerleştirilmesi,

–Diyetle alınan yağlardaki doymuş/doymamış yağ oranının düzenlenmesi, diyetin bitkisel yağ içeren diyetlere doğru kaydırılması,

–Hipertansiyon ve diyabetin erken tanınması düşünülebilir.

Yine de her ülkenin yaşam standartları, genetik ve çevre faktörleri, beslenme alışkanlıklarının farklı olduğu göz önüne alınırsa, ülkemiz içinde risk gruplarının belirlenmesi, primer ve sekonder korumanın gündeme gelmesi görüşündeyiz. Çocukluk çağında temelleri atılacak yaşam biçimleri, gelecekteki kardiovasküler hastalık riskine karşı çocukları ve ailelerini bilinçlendirecektir.

KAYNAKLAR

1. Braunweld E: Heart Disease third ed. Philadelphia WB Saunders Company 1988: 1135-1190
2. Starty HC: Composition and Classification of human arteriosclerotic lesions. Wircnows Arch A Pathol Anat Histopathol 1992: 421: 277-290
3. Pauciulo P, Iannuzzi A, Sartorio R et al: Increased intima media thickness of the common carotid artery in hypercholesterolemic children. Arteriol tromb. 1994 14(7): 1075-1079
4. Scott M. Grundy, MD, PhD: Clinical Symposia Cilt 49, sayı 4, 1997: 2-31
5. Önal A. Hakan: 5-15 yaş arası sağlıklı çocuklarda kan lipid değerleri, Dr. Behçet UZ Çocuk Hastanesi Uzmanlık Tezi, İzmir 1995
6. Kaplan GA, Keil JE. Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature. Circulation 1993: 88: 1973-1978
7. Schlant RC, Alexander RW, O'Rourke RA, Robert SR, Sonnenblick Elt: The Heart 9 th ed 1994: 973-987
8. Assmann G, Schulte H. Relation of HDL-K and triglycerides to incidens of atherosclerotic coronary artery disease. Prospective Cardiovasculer Münster Study. Am J Cardiol 1992: 70: 733-737
9. Segal P, Bachorik PS, Rifkind BM; Lipid and Dyslipoproteinemia, In. JB Henry (ed) Todd. Sanford Davidson Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 7 th ed USA, WB Saunders Company 1984: 180-203
10. Stein EA: Lipids, Lipoproteins and apolipoproteins. In: Tietz NW (ed): Textbook of Clinical Chemistry 3 rd ed, Philadelphia, WB Saunders Company, 1986: 829-900
11. Thompson GR: A handbook of hyperlipidemia London. Merck and Co 1989
12. Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan VC: Nelson Textbook of Pediatrics, 14 th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992: 352-359
13. Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD: Rudolph's Pediatrics 19 th ed. 1991: 361-370
14. Müderrisoğlu, Korkmaz: Hiperlipidemi: Klinik önemi ve tedavi ilkeleri, Ankara 1997: 9-37
15. Rubi E, Farber JL: Essential Pathology: Lippincott Company Philadelphia 1990: 1135-1190

16. Teng B, Thompson GR, Sniderman AD, Forte TM, Krauss RM, Kwiterovich PO: Composition
17. Hipokrat Aylık Sağlık Meslek Dergisi, Özel sayı: 28, 1994:5-23
18. Brewer HB: Clinical significance of plasma lipids levels Amj Cardiol 1989, 64:36-96
19. Brandenburg RO, Fuster V, Giuliani ER, Mc Goon DC: Cardiology Fundamentals and Practice Vol 1. 1987: 951-1035
20. Vella JC, Jover E: Relation of lipoprotein (a) in 11 to 19 years-old adolescents to parental cardiovascular heart disease. Clin Chem 1993, 39 (3): 477-480
21. Brewer HB: Apolipoprotein and lipoprotein in human plasma: An Overview Clin Chem: 1988 34/8(B): 134-138
22. Kostner GM: Lipoprotein receptors and atherosclerosis. Biochemical Society Transactions. Vol 17; 1989: 639-641
23. Moran L.A., Scrimgeour K.G., Horton H.R., Ochs R.S., Rawn J.D. Lipids Biochemistry, Englewood. Cliffs: Neil Patterson Publishers, 1994: 11.1-11.24
Mayes P.A. Lipid of Physiologic Significance: Murray R.K., Granner D.K., and Rodwell V.W Harper's Biochemistry, Stamford: Appleton and Lange 1996:146-157
24. Glew RH. Lipid metabolism II. Pathways of Metabolism of Special Lipids, In: Devlin TM. Textbook of Biochemistry, ed 3. New York: Wiley-Liss 1992: 423-466
25. Newburger JW: Dyslipidemia in childhood and adolescence. In: Nadas Pediatric Cardiology, Fyler DC (ed). Philadelphia. Hanley and Belfus inc. 1992: 285-293
26. Dennison BA, Kikuchi DA, Srinivason SR et al: Parental history of cardiovascular disease as an indication for screening for lipoprotein abnormalities in children, J Pediatr. 1989; 115: 186-194
27. Garcia RE, Moodie DS: Routine cholesterol surveillance in childhood. Pediatrics 1989, 84 (5): 751-754
28. Türk Kardioloji Derneği: Koroner Kalp Hastalığından Korunma ve Tedaviye İlişkin Ulusal Klavuz 1995: 12
29. Sökücü S: Lipid Metabolizması Bozuklukları N: Neyzi O, Ertuğrul T: (ed): Pediatri 2, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 1990: 779-784
30. Kurdoğlu G, Sökücü S: Yağlar ve Yağ Metabolizması In: Neyzi O, Ertuğrul T: (ed) Pediatri 1.2. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 1993: 355-360
31. Holliday MA, Barratt TM, Vernier RL: Hypertension in: Pediatric Nephrology, Williams Wilkins, Baltimore. 1987: 729-765
32. Steenland K: Pasif sigara içimi ve kalp hastalığı riski JAMA 1992 5(8): 572-580

33. Conference on Blood Lipids in Children: Optimal levels for early prevention. Of coronary artery disease. Prev Med. 1983; 12: 725-902
34. Croft JB, Cresente JL, Webber LS et al : Cordiovascular risk in parents of children with extreme lipoprotein cholesterol levels: The Bogalusa Heart Study. Southern Med. J. 1988, 81 (3): 341-349
35. Suter E, Hawer MR: Relationship of physical activity body fat, diet and blood lipid profile in youths 10-15 yr. Med j. Sci Sports Exerc. 1993, 25 (6): 748-754
36. Griffin TC, Christoffel KK, Binns HJ, Mc Guire PA and the Pediatric Practice Research Group: Family history evaluation as a predictive screen for childhood hypercholesterolemia Pediatrics 1989, 84 (2): 365-373
37. Lopez M.D., Plaza P.I., Munoz C.M.T. et all: The Fuenlabrada Study: Lipids and lipoproteins in children and adolescents. An Esp Pediatr: 1989, 31 (4): 342-349
38. Milas C, Casaneuva V, Campos R, Cid x, Rodriguez W, Rodiguez M S: Risk factors of cardiovascular disease in a Chilean school population. Rew Chil Pediatr 1990: 61 (2): 67-73
39. Elcarte LR, Willa EI, Sada GJ et al: What is the best definition of hyperlipemia in childhood and adolescence an Esp Pediatr. 1993, 38 (4): 317-322
40. Düzovalı Ö: Doğuştan kalp hastalığından çocuklarda aterosklerotik risk faktörleri, Dr. Behçet UZ Çocuk Hastanesi Uzmanlık Tezi, izmir 1990
41. Kayaoğlu S: Koroner Kalp Hastalığında Lipid Profilinin risk faktörü olarak önemi, Şişli Etfal Hastanesi Uzmanlık Tezi, İstanbul 1998
42. Wong ND, Hei TK, Qaguandah PY, Davidson DM, Bassi SL, Gold KV: Television viewing and pediatrics hypercholesterolemia. Pediatrics 1992, 90 (1): 75-79
43. Plaza I, Mariscal RP, Ros-Jellici J et al: The Fuenlabrada's study: tobacco as cordiovascular risk factoring children and adolescents. Rew Esp Cardiol 1990, 43 (7): 432-437
44. Feldman J, Sherker I, Etzel R et al: Passive smoking alters lipid profiles in adolescents. Pediatrics. 1991, 2: 259-264
45. Elcarte LR, Villa E, Sada GJ et al: Prevalance of hyperlipidemia in the infant and juvenile population of Navarro An Esp Pediatr. 1993, 38 (3): 205-212
46. Primrose ED, Savage JM, Boreham CA, Cra GW, Strain SJ, Cholesterol screening and family history of vascular disease Arch Dis Child 1994, 71 (3):239-242
47. Crea F, Gaspardone A, Tomai F et al: Risk factors in school children assosiated with a family history of unheralded myocardial infarction or uncomplicated stable angina in male relatives. J. Am Coll Cardiol. 1994, 23 (6): 1472-1478